

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



ESTUDO CLÍNICO DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-HISTAMÍNICO NA DOENÇA RESPIRATÓRIA
BOVINA

BEATRIZ GATA TEIXEIRA DA SILVA

ORIENTADOR:
Doutor José Ricardo Dias Bexiga

TUTOR:
Dr Dário Alexandre Nunes de Sá Guerreiro

2025

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



ESTUDO CLÍNICO DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-HISTAMÍNICO NA DOENÇA RESPIRATÓRIA
BOVINA

BEATRIZ GATA TEIXEIRA DA SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutor Fernando Jorge Silvano Boinas

ORIENTADOR:

Doutor José Ricardo Dias Bexiga

VOGAIS:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira

São Braz

Doutor José Ricardo Dias Bexiga

TUTOR:

Dr Dário Alexandre Nunes de Sá Guerreiro

2025

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: Beatriz Gata Teixeira da Silva

Título da Tese ou Dissertação: Estudo clínico de utilização de anti-histamínico na doença respiratória bovina

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2025

Designação do curso de
Mestrado ou de
Doutoramento: Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica Produção Animal e Segurança Alimentar
 Morfologia e Função Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 28 de janeiro de 2025

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura:

Beatriz Gata Teixeira da Silva

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor José Ricardo Bexiga, pela atenção e disponibilidade constantes, que foram essenciais durante o processo de escrita da tese.

Ao Professor Gonçalo, cuja ajuda foi imprescindível na análise estatística deste estudo. Obrigada pela sua disponibilidade e passagem de conhecimentos.

Ao Dr. Dário Sá Guerreiro e ao Dr. André Parada por todos os conhecimentos que me passaram durante o meu estágio curricular, e por me terem mostrado quão fascinante pode ser o trabalho de um veterinário de ambulatório.

À equipa da Barão e Barão Lda., em especial à Inês, à Patrícia, ao Gonçalo e à Fabiola, por todo o apoio enquanto recolhia os dados para a tese e por me mostrarem o quão importante é construir uma boa relação com as pessoas com quem trabalhamos.

À minha avó Luz, que já não está connosco e que tanta falta me faz, por ter sido sempre um apoio tão grande e que sei que estará muito orgulhosa de mim onde estiver.

Aos meus pais que sempre me apoiaram incondicionalmente em todo o meu percurso académico, e que nunca duvidaram que seria capaz de realizar os meus sonhos, agradeço pela paciência, palavras de encorajamento e força que me deram para acabar o curso.

Ao António, pela paciência que teve durante todo o meu percurso académico, e por todas as horas que passou a tranquilizar-me nas vésperas dos exames, pelo carinho e por sempre acreditar em mim.

Às minhas amigas de sempre, Maria e Patrícia, por me acompanharem há muitos anos e por mesmo não percebendo nada das conversas de veterinária estarem sempre disponíveis para me ouvir e apoiar

Aos meus amigos do ISA, Mariana, Zé, Miguel e Pedro que são como uma família para mim e que me deram força para mudar de curso e seguir o meu sonho de ser veterinária.

Às minhas amigas da FMV, Bia, Charraz, Inês e Maria, e à Isabel e Helena que não são da FMV, mas é como se fossem, por terem feito a minha passagem pela faculdade muito mais fácil, e por todas as histórias que passámos juntas e que ainda havemos de passar.

Às minhas amigas de Budapeste, Bia, Daniela e Marta, por terem sido casa longe de casa e por terem feito com que o meu ano de Erasmus fosse tão especial.

À Baga e à Bali, que me mostram todos os dias que o amor de um animal é incondicional e que foram a minha maior companhia durante todos os dias que passei a escrever esta tese.

Resumo

ESTUDO CLÍNICO DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-HISTAMÍNICO NA DOENÇA RESPIRATÓRIA BOVINA

A doença respiratória bovina é uma condição comum em vitelos leiteiros e, apesar dos esforços realizados para a combater, o seu tratamento continua a apresentar desafios. É fundamental identificar possíveis melhorias nesse processo para aumentar a sua eficácia. O principal objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da utilização de um anti-histamínico, maleato de clorfenamina (Ancesol®) no tratamento da doença respiratória bovina, utilizando sistemas de pontuação clínicos para a avaliação dos sinais clínicos mais comumente associados a esta doença, e utilização de registos das amamentadoras automáticas para avaliação dos indicadores alimentares, percentagem de consumo, velocidade de ingestão, ganho médio diário e visitas sem consumo.

Para o presente estudo foram avaliados 60 vitelos de leite, com idades entre os 7 e os 88 dias, pertencentes a uma única exploração leiteira, localizada na zona de Benavente. Os vitelos, com diagnóstico de doença respiratória, foram distribuídos aleatoriamente por dois grupos, o grupo controlo (n=31) e o grupo Ancesol (n=29). Todos os vitelos foram avaliados durante três dias após o diagnóstico, tendo sido registadas as pontuações clínicas dos sinais clínicos: corrimento nasal, corrimento ocular, posição das orelhas, tosse, temperatura retal e consistência das fezes. Os indicadores alimentares, percentagem de consumo, velocidade de ingestão, ganho médio diário e visitas sem consumo, foram obtidos através das amamentadoras automáticas, no período de 5 dias antes do diagnóstico de doença respiratória bovina e 15 dias após o diagnóstico. As diferenças para as médias relativas às pontuações clínicas: corrimento nasal (valor de $p = 0,94$), posição das orelhas (valor de $p = 0,45$), tosse (valor de $p = 0,71$), temperatura (valor de $p = 0,92$) e fecal (valor de $p = 0,58$) entre os animais dos dois grupos não foram estatisticamente significativas. As diferenças nas médias relativas à percentagem de consumo entre o grupo controlo e o grupo Ancesol, mostraram ser estatisticamente significativas (valor de $p < 0,001$). Contudo as diferenças nas médias relativas à velocidade de ingestão (valor de $p = 0,53$), ao ganho médio diário (valor de $p = 0,13$) e às visitas sem consumo (valor de $p = 0,65$) não foram estatisticamente significativas.

Face aos resultados obtidos este estudo não deu indicações favoráveis quanto à utilização deste anti-histamínico no tratamento da doença respiratória bovina, contudo seria vantajoso a realização de estudos com uma amostra populacional maior e que abrangessem mais do que uma exploração.

Palavras-chave: doença respiratória bovina; anti-histamínico; sistema de pontuação clínico; amamentadoras automáticas

Abstract

CLINICAL STUDY ON THE USE OF ANTIHISTAMINE IN BOVINE RESPIRATORY DISEASE

Bovine respiratory disease is a common condition in dairy calves and, despite efforts to contest it, its treatment continues to present challenges. It is essential to identify possible improvements in this process to increase its effectiveness.

The main objective of this trial was to evaluate the effectiveness of using an antihistamine, chlorphenamine maleate (Ancesol®) in the treatment of bovine respiratory disease, using clinical scoring systems to evaluate the clinical signs most associated with this disease, and use of records from automated milk feeders, to evaluate dietary indicators percentage of consumption, speed of ingestion, average daily gain and visits without consumption.

For the present study, 60 dairy calves were evaluated, aged between 7 and 88 days, belonging to a single dairy farm, located in the Benavente area. The calves, diagnosed with respiratory disease, were randomly distributed into two groups, the control group (n=31) and the Ancesol group (n=29). All calves were evaluated for three days after diagnosis, and clinical scores of the following clinical signs were recorded: nasal discharge, ocular discharge, ear position, cough, rectal temperature and stool consistency. The dietary indicators, percentage of consumption, speed of ingestion, average daily gain and visits without consumption, were obtained through the automated milk feeders, during the period of 5 days before the diagnosis of bovine respiratory disease and 15 days after the diagnosis.

The differences in means relative to clinical scores: nasal discharge (p-value = 0.94), ear position (p-value = 0.45), cough (p-value = 0.71), temperature (p-value = 0.92) and fecal (p value = 0.58) between animals of both groups were not statistically significant. The differences in the means regarding the percentage of consumption between the control group and the Ancesol group proved to be significant (p value < 0.001). However, in the case of differences in means relating to ingestion speed (p-value = 0.53), average daily gain (p-value = 0.13) and visits without consumption (p-value = 0.65) these were not statistically significant.

In view of the results obtained, this study did not provide favorable indications regarding the use of this antihistamine in the treatment of bovine respiratory disease; however, it would be advantageous to carry out studies with a larger population and covering more than one farm.

Keywords: bovine respiratory disease; antihistamine; clinical scoring system; automated milk feeders

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice de figuras.....	viii
Índice de gráficos.....	ix
Lista de abreviaturas e siglas.....	x
I. Relatório de estágio	1
1. Estágio curricular	1
2. Estágio extracurricular.....	3
II. Revisão bibliográfica	4
1. Anatomofisiologia pulmonar	4
2. Doença Respiratória Bovina.....	5
2.1. Etiologia e fisiopatologia	5
2.2. Epidemiologia.....	6
2.3. Impacto económico e no desempenho produtivo.....	7
2.4. Fatores de risco.....	8
2.5. Sinais clínicos.....	9
2.6. Sistemas de pontuação clínica	10
2.7. Métodos de diagnóstico.....	12
2.7.1. Uso de tecnologia de precisão para o diagnóstico da DRB.....	14
2.8. Tratamento	15
3. Ação da histamina.....	16
3.1. Uso de anti-histamínico em medicina veterinária.....	17
3.2. Uso de anti-histamínicos na DRB	19
3.3. Efeitos adversos do uso de anti-histamínicos	20
4. Prevenção e prognóstico.....	21
III. Estudo clínico de utilização de anti-histamínico na doença respiratória bovina. 22	
1. Objetivos.....	22
2. Materiais e métodos.....	22
2.1. Caracterização da exploração.....	22
2.2. Dimensão da amostra	25
2.3. Protocolo de tratamento	26
2.4. Plano de vacinação e prevenção.....	27
2.5. Recolha de dados	27

2.6.	Sistema utilizado para a avaliação clínica respiratória.....	28
2.7.	Análise estatística	30
2.7.1.	Recolha e organização dos dados.....	30
3.	Resultados	31
3.1.	Caracterização da amostra	31
3.2.	Resultados das pontuações dos sinais clínicos.....	31
3.3.	Resultados da avaliação dos indicadores alimentares	36
4.	Discussão	38
4.1.	Pontuações dos sinais clínicos.....	38
4.2.	Indicadores alimentares	42
5.	Conclusão	45

Índice de figuras

Figura 1- Teste rápido para a deteção dos agentes etiológicos de diarreia neonatal bovina (imagem original).....	1
Figura 2- Casos de doença hemorrágica epizootica observados durante o estágio curricular (A-lesões ulcerosas no nariz; B-lesões ulcerosas na mucosa da boca e produção excessiva de saliva; C-início de necrose da língua) (imagens originais).....	2
Figura 3- Realização de um exame andrológico (imagem original)	2
Figura 4- Exemplos de cesarianas observadas durante o estágio curricular (imagens originais).....	3
Figura 5- Box individual (imagem original)	22
Figura 6- Zona interior do viteleiro (imagem original)	23
Figura 7- Zona exterior do viteleiro (imagem original)	23
Figura 8- Amamentadoras automáticas (imagem original)	24
Figura 9- Amamentadora automática CalfExpert (Fonte: https://www.holmlaue.com/calfexpert/?language=en)	24
Figura 10- Painel da amamentadora (imagem original).....	25
Figura 11- Anti-histamínico utilizado no estudo (imagem original).....	27
Figura 12- Sistema de pontuação clínico de Wisconsin (SPCW) (adaptado do site https://www.vetmed.wisc.edu/fapm/wpcontent/uploads/2020/01/calf_respiratory_scoring_chart.pdf)	29
Figura 13- Registo utilizado para cada animal do estudo durante os três dias de administração do anti-histamínico.....	30
Figura 14- - Exemplo de uma vitela com uma pontuação clínica, para a posição das orelhas de 0 (imagem original).....	32
Figura 15- Exemplo de uma vitela com uma pontuação clínica para a posição das orelhas de 3 (imagem original).....	32
Figura 16- Dois exemplos de vitelas com tosse evidente (imagens originais)	33

Índice de gráficos

Gráfico 1. Distribuição da pontuação clínica do corrimento nasal ao longo dos três dias de tratamento.....	33
Gráfico 2. Distribuição da pontuação clínica da posição das orelhas ao longo dos três dias de tratamento	34
Gráfico 3. Distribuição da pontuação clínica de tosse ao longo dos três dias de tratamento	34
Gráfico 4. Distribuição da pontuação clínica de temperatura ao longo dos três dias de tratamento	35
Gráfico 5. Distribuição da pontuação clínica fecal ao longo dos três dias de tratamento	35
Gráfico 6. Distribuição dos valores da percentagem de consumo dos vitelos entre o dia -5 e o dia +15.....	36
Gráfico 7. Distribuição dos valores da velocidade de ingestão dos vitelos entre o dia -5 e o dia +15.....	37
Gráfico 8. Distribuição dos valores de ganho médio diário de peso dos vitelos entre o dia -5 e o dia +15	37
Gráfico 9. Distribuição dos valores de visitas sem consumo dos vitelos às amamentadoras automáticas entre o dia -5 e o dia +15.....	38

Lista de abreviaturas e siglas

AINES: Anti-inflamatório não esteroide

BCV: Coronavírus bovino

BHV-1: Herpesvírus-1 Bovino

BIC: Critério de Informação Babesiano (Bayesian Information Criterion)
BRSV: Vírus Respiratório Sincicial Bovino
BVD: Diarreia Viral Bovina
DRB: Doença Respiratória Bovina
EU: União Europeia
FMV-ULisboa: Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa
GMD: Ganho Médio Diário
H1R: Recetores de Histamina 1
MIMV: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
PI3: Parainfluenza 3 bovino
RCM: Resumo das características do medicamento
SPCC: Sistema de Pontuação Clínica da Califórnia
SPCW: Sistema de Pontuação Clínica de Wisconsin
USDA: Departamento de Agricultura dos Estados Unidos

I. Relatório de estágio

No âmbito do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (FMV-ULisboa), foram realizados um estágio curricular na empresa Sá Guerreiro Vet Lda e um estágio extracurricular na exploração Barão e Barão.

1. Estágio curricular

O estágio curricular, na empresa Sá Guerreiro Vet Lda, decorreu entre 28 de agosto de 2023 e 16 de dezembro de 2023, perfazendo um total de 850 horas. Durante este período foi possível acompanhar o Dr. Dário Guerreiro e o Dr. André Parada no seu dia a dia de médicos veterinários de ambulatório.

As áreas com maior incidência foram a clínica, reprodução, sanidade animal e cirurgia; a zona de atuação foi principalmente a região da Península de Setúbal, sendo que também foram realizadas atividades no Alentejo e Ribatejo. A espécie com maior número de intervenções realizada foi a espécie bovina, seguida pelos ovinos, caprinos, equinos e suínos. Ocasionalmente, também foram realizadas atividades de vacinação, desparasitação, colocação de microchips e eutanásia de animais de companhia.

Na área de clínica as principais doenças observadas foram doenças respiratórias, doenças gastrointestinais, doenças podais, doenças oculares e doenças reprodutivas. As doenças que foram observadas com maior prevalência foram diarreias neonatais (Figura 1), timpanismos, pneumonias, queratoconjuntivas infecciosas, retenções placentárias e metrites.



Figura 1- Teste rápido para a deteção dos agentes etiológicos de diarreia neonatal bovina (imagem original)

Foi possível também acompanhar casos de doença hemorrágica epizootica, uma vez que ocorreu um surto durante o estágio (Figura 2).



Figura 2- Casos de doença hemorrágica epizootica observados durante o estágio curricular (A-lesões ulcerosas no nariz; B-lesões ulcerosas na mucosa da boca e produção excessiva de saliva; C-início de necrose da língua) (imagens originais)

Foi possível realizar exames físicos, perceber os diagnósticos diferenciais e discutir diferentes opções terapêuticas para as situações que iam surgindo, bem como auxiliar no tratamento dos animais e posteriormente acompanhar a sua evolução.

Na área de reprodução, foi possível observar e realizar diagnósticos de gestação por ultrassonografia, maioritariamente na espécie bovina, por via transretal e na espécie ovina por via transabdominal. Também foi possível auxiliar em partos distócicos da espécie bovina, ovina e caprina. Por fim, também se realizaram exames andrológicos em touros através da técnica da eletroejaculação (Figura 3).

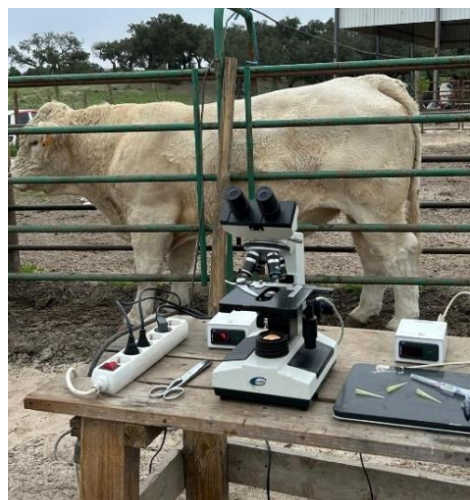


Figura 3- Realização de um exame andrológico (imagem original)

Na área de cirurgia, predominaram as cirurgias corretivas de deslocamento do abomaso à esquerda e à direita, prolapsos uterinos, castrações em bovinos, ovinos, caprinos e suínos, descornas e cesarianas. Para a correção dos deslocamentos do abomaso tanto à esquerda como à direita foi usada a técnica de piloro-omentopexia com acesso pelo flanco direito (Figura 4).



Figura 4- Exemplos de cesarianas observadas durante o estágio curricular (imagens originais)

Por fim, no que diz respeito à área de sanidade e medicina preventiva foram realizados diversos saneamentos, em conjunto com o Agrupamento de Defesa Sanitária da península de Setúbal e de Coruche, no âmbito dos programas oficiais de controlo e erradicação de tuberculose e brucelose. Para tal, realizava-se a colheita de sangue para despiste de brucelose e o teste de tuberculinização por via intradérmica, avaliando-se os resultados 72h depois para despiste de tuberculose. Ainda neste âmbito foram realizadas desparasitações e vacinações contra clostridioses em bovinos e pequenos ruminantes, diarreias neonatais (*Escherichia coli*, rotavírus e coronavírus) em bovinos, diarreia viral bovina, rinotraqueíte infecciosa bovina, e influenza e tétano nos equinos.

2. Estágio extracurricular

O estágio extracurricular foi realizado na exploração de vacas leiteiras, Barão e Barão, na região de Benavente, entre 8 de janeiro de 2024 e 8 de fevereiro de 2024. Durante este período, foi possível acompanhar o Dr. Pedro Castro, médico veterinário residente da exploração, e a equipa de engenheiros zootécnicos.

As atividades desenvolvidas durante o estágio extracurricular incluíram a realização de diagnósticos de gestação, observação de inseminações artificiais, realização de intervenções profiláticas, incluindo a vacinação e a desparasitação dos animais, e mudança de animais de parques. Outra atividade realizada diariamente foi a análise das vacas com quebras de produção, nas quais era realizado um exame físico, que compreendia medição dos corpos cetónicos sanguíneos, realização do teste californiano de mastites, auscultação para deteção de deslocamento do abomaso e análise da consistência das fezes; dependendo das alterações observadas era iniciado um plano de tratamento adequado.

Este estágio teve como principal objetivo a recolha dos dados necessários para a elaboração da presente dissertação, sendo que houve uma maior incidência no apoio ao viteleiro.

II. Revisão bibliográfica

1. Anatomofisiologia pulmonar

O aparelho respiratório tem como principal função a troca de gases entre o ar inspirado e a corrente sanguínea. Nesse processo, o oxigênio é transferido do ambiente para a corrente sanguínea, enquanto o dióxido de carbono é removido do sangue e libertado para o ambiente (Klein 2020). Para que tal aconteça o trato respiratório deve aquecer, filtrar e humedecer o ar inalado, evitando a proliferação de agentes infecciosos que possam ter acesso ao aparelho respiratório e ameaçar a sua função e saúde (Chai et al. 2022). Para além desta função, desempenha um papel importante na termorregulação, na maioria das espécies; atua na regulação ácido-base, em conjunto com o rim; funciona como órgão endócrino; e participa no metabolismo de substâncias metabolicamente ativas (Klein 2020).

O aparelho respiratório pode ser dividido anatomicamente em trato respiratório superior e inferior, ou em relação à sua função em porção condutora (onde se inclui a cavidade nasal, a faringe, a laringe, a traqueia, os brônquios e os bronquíolos) e porção respiratória (constituída pelos bronquíolos respiratórios, os sacos alveolares e os alvéolos). As funções da porção condutora são limpar e humidificar o ar inspirado, bem como providenciar vias para que ocorra a circulação do ar para e dos alvéolos. Por outro lado, a porção respiratória é responsável pelas trocas gasosas entre o ar inspirado e a corrente sanguínea (Mescher 2021).

O trato respiratório superior está em contacto direto com o ambiente exterior e potencialmente com agentes infecciosos, por isso, é composto por diversas zonas anatómicas adaptadas para desempenhar funções específicas. A cavidade nasal, que é a zona do aparelho respiratório mais rostral ao ambiente externo, é revestida por um epitélio escamoso queratinizado, semelhante à pele. Nos bovinos saudáveis, o trato respiratório é revestido por uma camada mucosa que lhe fornece proteção para manter a homeostasia nas interações entre o hospedeiro, a microbiota e o ambiente externo. Este muco é composto por uma combinação complexa de peptídeos antimicrobianos, imunoglobulinas, glicoproteínas, mucinas, polissacarídeos, íões, células e bactérias que atuam em conjunto para manter o seu equilíbrio. Além disso, desempenha uma função protetora ao servir de barreira contra agentes patogénicos e xenobióticos do ambiente externo (Chai et al. 2022).

Os pulmões dos ruminantes apresentam uma desigualdade a nível do seu tamanho, sendo o pulmão direito maior do que o esquerdo, numa relação de 3:2. A disposição dos sacos pleurais é influenciada pela sua assimetria, sendo a consequência mais evidente desta assimetria o desvio do mediastino cranial e do mediastino caudal

para a esquerda. O pulmão esquerdo possui dois lobos (o cranial e o caudal), sendo o cranial dividido em duas partes: uma que se estende cranialmente para o ápice do saco pleural, e a outra que desce ventralmente sobre o pericárdio. O pulmão direito está dividido por fissuras interlobares em quatro lobos: o lobo cranial (apical), o lobo médio (cardíaco), o lobo caudal (diafragmático) e o lobo acessório (intermediário). Um septo de tecido conjuntivo espesso divide a substância pulmonar e demarca a superfície onde os pulmões contactam com a pleura pulmonar. Estes septos tornam-se edematosos e, por isso, ainda mais evidentes em determinadas doenças, o que ajuda a localizar uma infecção (Singh 2018).

As características anatómicas e morfológicas dos pulmões dos ruminantes favorecem uma maior suscetibilidade a doenças do trato respiratório. Esta predisposição decorre de uma significativa segmentação dos mesmos, da ausência de ventilação colateral e da limitada capacidade de realizar trocas gasosas, devido à menor densidade capilar. Além disso, em relação à sua massa corporal, os bovinos apresentam um volume total pulmonar e uma área de superfície alveolar menores em comparação com outras espécies animais. Outro fator que torna os bovinos particularmente suscetíveis a doenças do trato respiratório, quando ainda são jovens, é o facto desta espécie atingir a maturidade pulmonar pós-natal apenas quando o seu peso corporal chega a aproximadamente 300kg. Para compensar estas limitações, quando os ruminantes se encontram em repouso, a sua taxa de respiração é superior à observada em outras espécies (Dißmann et al. 2023).

2. Doença Respiratória Bovina

2.1. Etiologia e fisiopatologia

A Doença Respiratória Bovina (DRB), também descrita como pneumonia enzoótica dos vitelos (Gorden e Plummer 2010) ou febre do transporte, no caso de bovinos de carne (Aly et al. 2020), é uma doença multifatorial associada à interação complexa de vários fatores como agentes infecciosos, fatores ambientais e características específicas do hospedeiro. Este conjunto de fatores torna a sua gestão e prevenção complicadas, especialmente em idades mais jovens e durante as fases de transporte (Stokstad et al. 2020). As infeções envolvidas podem afetar as vias respiratórias superiores e inferiores (por exemplo broncopneumonia infecciosa) dependendo do agente envolvido (Smith et al. 2020).

Os agentes virais que mais comumente contribuem para o seu desenvolvimento são o vírus da diarreia viral bovina (BVD), o vírus respiratório sincicial bovino (BRSV), o

herpes vírus bovino tipo 1 (BHV-1) e o vírus da parainfluenza tipo 3 (PI3) (Chai et al. 2022). Para além destes vírus, o coronavírus bovino (BCV) tem sido progressivamente associado à DRB (Calderón Bernal et al. 2023). No entanto, esta associação é controversa, uma vez que este também é frequentemente detetado em animais saudáveis (Fulton 2020).

Os agentes bacterianos relacionados com a maioria dos casos de DRB são *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*), *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*), *Mycoplasma dispar*, e *Histophilus somni* (*H. somni*) (Kaura et al. 2024), estando normalmente associados a uma infeção primária causada pelos agentes virais já descritos (Delabougliise et al. 2017). Contudo, estas bactérias podem estar presentes em animais saudáveis, uma vez que fazem parte da microbiota comensal dos bovinos, com exceção do *Mycoplasma*. Desta forma não é possível estabelecer uma correlação direta entre a sua presença e o desenvolvimento da DRB clínica (Chai et al. 2022).

A interação destes agentes resulta na alteração das membranas mucosas, na diminuição de determinadas bactérias comensais, aumento da aderência e multiplicação de agentes bacterianos oportunistas que podem migrar para o trato respiratório inferior, causando assim pneumonia (Delabougliise et al. 2017).

A literatura descreve duas formas distintas pelas quais os vírus podem predispor a uma infeção bacteriana. Em primeiro lugar, os vírus têm a capacidade de danificar diretamente o parênquima pulmonar e os sistemas de limpeza respiratória, o que torna mais fácil o deslocamento das bactérias do trato respiratório superior, favorecendo o desenvolvimento de infeções no pulmão já afetado. Em segundo lugar, a capacidade do sistema imunológico para combater a doença bacteriana pode ser comprometida pela infeção viral (Taylor et al. 2010). No entanto, há um grande número de casos de DRB em que nenhum agente patogénico viral é identificado nos animais afetados, o que, por um lado, indica que os vírus nem sempre desempenham um papel na etiologia da DRB, ou que, por outro, a amostragem ocorre num momento posterior à sua deteção (Gorden and Plummer 2010).

2.2. Epidemiologia

Durante os últimos 20 anos, a incidência de DRB não apresentou redução, independentemente dos avanços no conhecimento sobre a suscetibilidade genética a esta doença e no desenvolvimento de vacinas e tratamentos eficazes (Aly et al. 2020).

Segundo o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA, 2018), a DRB é a maior causa de morte em vitelos após o desmame (54%) e a segunda causa

mais prevalente de morte em vitelos não desmamados (24%). Nas explorações leiteiras dos Estados Unidos da América, a sua prevalência é de 12% em vitelos não desmamados e 5,1% em vitelos desmamados. Além do mais, num estudo realizado pelo Sistema Nacional de Monitorização de Saúde Animal dos Estados Unidos (NAHMS) , em 2014, foi relatado que os problemas respiratórios eram responsáveis por 33,4% das doenças em vitelos.

De acordo com os resultados da pesquisa realizada em 2011, em feedlots, pela USDA, 16,2% dos bovinos apresentavam indicações clínicas de DRB, e 87,5% desses bovinos receberam tratamento com antibióticos. A qualidade e produção de carne de bovinos tratados para a DRB são mais baixas do que nos animais que não foram tratados (Eberhart et al. 2017).

Num estudo realizado por Calderón Bernal et al. (2023), com o objetivo de detetar quais os agentes mais comuns na DRB, através da técnica de PCR quantitativo, os autores concluíram que os vírus detetados com mais frequência foram o Coronavírus Bovino (39,7%), o PI-3 (26,3%), o BRSV (19,9%), o BVDV (17,3%) e, por fim, o BHV-1 (3,2%). Quanto aos agentes bacterianos, a *P. multocida* foi o agente detetado com maior frequência (85,9%), seguidos de *M. bovis* (77,6%), *M. haemolytica* (64,1%) e *H. somni* (42,3%). Este método, contudo, apresenta algumas limitações, como por exemplo, não distinguir quais os vírus que foram transmitidos através das vacinas, especialmente quando são usadas vacinas com vírus vivo.

Outro aspeto preocupante são os valores de DRB subclínica, isto é, de pneumonia sem sinais clínicos evidentes, que num estudo realizado por Cramer and Ollivett (2019) apresentou uma prevalência maior ou igual a 60%, em vitelos de leite antes do desmame.

2.3. Impacto económico e no desempenho produtivo

A DRB constitui uma grande ameaça para os produtores de leite uma vez que continua a afetar um elevado número de vitelos e de vacas de leite, independentemente dos avanços a nível dos cuidados veterinários, da criação de animais e do bem-estar animal. Embora grande parte dos esforços se concentrem no controlo da DRB em vitelos jovens, a ocorrência de surtos de DRB em animais adultos pode ter efeitos negativos no bem-estar e na produção, resultando em consequências económicas devastadoras para os proprietários das explorações leiteiras (Gorden and Plummer 2010).

Quer ocorram ao nascimento ou mais tarde, os problemas respiratórios em vitelos são uma das principais causas de morte no período neonatal, juntamente com

as diarreias. Além disso, são as doenças mais significativas em vitelos com mais de 30 dias (Radostits et al. 2007).

Os efeitos negativos das doenças respiratórias incluem menor desenvolvimento e atrasos reprodutivos, aumento da mortalidade e do refugo, bem como de despesas em tratamento e mão-de-obra (Probo e Veronesi 2022).

Num estudo, realizado em 2020, num grupo de vacas leiteiras, concluiu-se que as vacas com DRB antes do desmame, tinham menores taxas de crescimento e uma produção de leite mais baixa na primeira lactação. Para além disso, estas vacas também tinham uma menor eficácia reprodutiva (Abuelo et al. 2021).

Também é de sublinhar que o número de animais que possuem lesões pulmonares aquando do seu abate é consideravelmente maior, em comparação com os animais efetivamente diagnosticados com DRB, o que indica que os casos clínicos observados apenas indicam parte do problema (Stokstad et al. 2020).

2.4. Fatores de risco

A DRB, envolve a interação entre fatores ambientais, fatores do hospedeiro e agentes patogénicos. Os fatores ambientais incluem a temperatura ambiente, a humidade, a ventilação, a circulação de poeiras e a presença de gases irritantes como o amoníaco; enquanto fatores como idade, sexo, peso, nutrição, raça, genética, estado imunológico e doenças concomitantes são fatores do hospedeiro associados à DRB. Além dos fatores de risco mencionados, o desmame, a mistura de animais, o manejo e o transporte são fatores de stress frequentemente relacionados com esta doença (Chen et al. 2022).

Para além dos fatores referidos, Delabouglise et al. (2017), refere que a má qualidade das camas, uma área limitada por animal, uma concentração elevada de animais e a falta de supervisão por parte dos produtores no parto e na ingestão do colostro aumentam a probabilidade do animal desenvolver DRB.

Estudos conduzidos na Irlanda e na Austrália documentaram que as taxas de mortalidade associadas à DRB apresentam variações anuais e sazonais, sofrendo um aumento durante o inverno. Esse aumento é explicado por fatores como a maior densidade de animais em alojamentos confinados, ventilação inadequada e condições climáticas adversas (Stokstad et al. 2020).

Segundo a USDA (2017), o período entre o nascimento e o desmame dos vitelos é considerado um período de alto risco. Aproximadamente 6% dos vitelos morrem durante esta fase, sendo as principais causas de mortalidade doenças infecciosas de origem entérica ou respiratória. De forma a minimizar o risco de propagação dessas

doenças entre os animais, foi proposto o alojamento individual dos vitelos. No entanto, este método é criticado, uma vez que não permite a socialização dos mesmos e restringe o seu movimento. Em contrapartida, o alojamento dos vitelos em grupo tem vantagens a nível da socialização, ao proporcionar comportamentos naturais, e, ao mesmo tempo, tem efeitos na transição para o alimento sólido, levando a ganhos de peso maiores após o desmame (Jorgensen et al. 2017). Contudo, o tamanho dos grupos é um fator relevante, uma vez que há um maior risco de mortalidade e de aparecimento de doenças respiratórias em grupos maiores (Svensson e Liberg 2006).

De forma a atingir melhorias a nível da saúde dos vitelos é fundamental dispor de ferramentas de monitorização adequadas que incorporem os principais fatores de risco e parâmetros da saúde (Otten et al. 2023).

2.5. Sinais clínicos

Os sinais clínicos associados à DRB incluem sinais gerais como letargia, mudanças no comportamento, diminuição da produção de leite, anorexia e febre; alterações na função respiratória, onde estão incluídos sinais como corrimento nasal, corrimento ocular e tosse; e sinais que envolvem outros sistemas, como a diarreia e a claudicação. Em casos mais graves, os animais podem apresentar dispneia e taquipneia. Devido à ampla variedade de agentes infecciosos responsáveis por esta doença, as apresentações clínicas podem diferir consideravelmente em intensidade e duração. Além disso, podem ocorrer sinais clínicos tardios de DRB, que podem surgir com ou sem febre; normalmente, a diarreia neonatal em vitelos aparece após danos consideráveis na submucosa intestinal (Kamel et al. 2024).

Após a fase aguda da DRB, há casos em que a doença progride para uma fase crónica, podendo estes vitelos vir a desenvolver abscessos pulmonares ou pleurite fibrinosa, resultando num sofrimento prolongado e consequências potencialmente fatais. Devido a estes fatores, a DRB é uma preocupação relevante para atingir o bem-estar nas explorações (Stanton 2009).

A utilização de sinais clínicos como método de diagnóstico revelou-se pouco confiável, uma vez que num estudo realizado por White e Renter (2009), a sensibilidade para a deteção de DRB, com base nos sinais clínicos observados por pessoal treinado, foi de apenas 62%. O que indica que muitos casos de DRB não são detetados ou só são identificados numa fase avançada da doença, quando a probabilidade de um tratamento eficaz é mais reduzida.

2.6. Sistemas de pontuação clínica

De forma a tornar a identificação da DRB em vitelos mais fácil, foram desenvolvidos diversos sistemas de pontuação clínica que auxiliam os médicos veterinários das explorações a tomar decisões sobre os tratamentos, sem a necessidade de recorrer a métodos de diagnóstico mais dispendiosos (Gabriele U. Maier et al. 2019). Estes baseiam-se na avaliação dos sinais clínicos frequentemente associados à presença de DRB (Kaura et al. 2024).

Dada a ampla variedade de sistemas de pontuação disponíveis para o diagnóstico de DRB, é evidente que a escolha do sistema adequado requer a consideração de quais os objetivos que se pretendem alcançar e quais os recursos disponíveis. O sistema de pontuação respiratória deve ser utilizado como uma das ferramentas na exploração para programas de rastreabilidade da saúde dos vitelos, além de auxiliar no diagnóstico de casos isolados (Probo e Veronesi 2022).

De seguida, será feita uma breve descrição dos sistemas de pontuação clínica que estão disponíveis para a deteção de DRB.

O primeiro sistema de pontuação foi criado por Thomas et al. (1977). Este sistema foi usado em vitelos experimentalmente inoculados com o vírus respiratório sincicial bovino (BRSV) ou vírus da diarreia viral bovina e baseou-se em dados hematológicos, e 17 indicadores, contudo, por depender destes dados não é adequado para ser usado em campo.

Outro método, criado em 1985, por Verhoeff et al. (1985), para identificar vitelos infetados com BRSV, baseou-se nos resultados da auscultação e na presença de respiração abdominal.

Um método criado para avaliar a função pulmonar de vitelos com DRB e compará-la com os valores esperados (Collie 1992), foi adaptado para a pontuação de vitelos experimentalmente infetados com o BRSV (Gershwin et al. 2011), avaliando os seguintes parâmetros: anorexia, depressão, tosse, corrimento nasal, adenite, conjuntivite, corrimento ocular, temperatura retal, dispneia, respiração de boca aberta e os achados durante a auscultação.

Também foi criado um sistema para diagnosticar vitelos Holstein desmamados, experimentalmente infetados com *Mycoplasma bovis*, por meio de um sistema adaptado da prática de regime intensivo, que avaliava os sinais de depressão, tosse e respiração ofegante, sendo usada uma escala de gravidade de 1 a 4 (Amrine et al. 2013).

Em 2014, outros autores sugeriram três opções de sistemas de classificação para diagnosticar a DRB em vitelos de leite pré-desmamados. Nestes sistemas, o número de parâmetros clínicos que foram considerados, 6 no primeiro e terceiro, e 7 no

segundo, as pontuações atribuídas a cada um (1 ou 2 pontos) e a pontuação total para atribuir o diagnóstico de DRB variavam (Love et al. 2014).

Na Universidade de Wisconsin foi criado, em 2014, um sistema de classificação que usa uma escala de 0 a 3, e que avalia sinais clínicos como a temperatura retal, secreção nasal, tosse, descarga ocular e posição das orelhas, tendo sido usado inicialmente em novilhos de leite (McGuirk and Peek 2014). As quatro categorias de sinais clínicos são somadas de forma a criar uma pontuação de doença respiratória (pontuação de Wisconsin), em que valores elevados indicam uma maior gravidade da doença. Os pontos são atribuídos com base na progressão dos indicadores clínicos, que podem ser classificados como normal (0), ligeiramente anormal (1), substancialmente anormal (2), ou gravemente anormal (3). Os vitelos com dois ou mais parâmetros clínicos com uma pontuação acima de dois são classificados como tendo doença respiratória, bem como os vitelos com uma pontuação total igual ou superior a 5 (Buczinski et al. 2014). Para o sistema de pontuação de Wisconsin, estão descritos diferentes valores de sensibilidade e especificidade. De acordo com Buczinski et al. (2015), este sistema apresenta uma sensibilidade de 62,4% e uma especificidade de 74,1%. Outro estudo refere uma sensibilidade de diagnóstico de 71,1% e uma especificidade de 91,2% (Love et al. 2016).

O sistema de Wisconsin é considerado o mais prático para o uso em campo, uma vez que requer a avaliação de um menor número de sinais clínicos. No entanto, cada sinal clínico é separado em quatro níveis, o que pode dificultar uma classificação precisa por parte de operadores menos experientes, levando a possíveis sobreposições nas pontuações dos sinais clínicos observados em vitelos (Probo e Veronesi 2022).

Por fim, na Universidade da Califórnia foi criado um sistema em que são avaliadas a temperatura retal, a qualidade da respiração, a tosse, a posição das orelhas ou inclinação da cabeça, o corrimento ocular e o corrimento nasal de vitelos pré-desmamados (Love et al. 2014), sendo estes seis sinais clínicos avaliados em normal ou anormal. Uma vantagem deste método prende-se com uma menor necessidade de manuseamento dos vitelos (Aly et al. 2014). De acordo com o estudo realizado por Love et al. (2016), o sistema de pontuação clínico da Califórnia apresenta 72,6% de sensibilidade e 87,4% de especificidade.

Num estudo mais recente, o sistema de pontuação clínico de Wisconsin, apresentou uma sensibilidade de 77,9% e uma especificidade de 81,9%, enquanto os valores para o sistema de pontuação clínico da Califórnia foram de 67,1% de sensibilidade e 79,1% de especificidade. De acordo com este estudo, os valores de sensibilidade e especificidade foram maiores para o sistema de Wisconsin, contudo, a

precisão deste sistema depende do limite definido na pontuação para o diagnóstico de DRB (Decaris et al. 2022).

2.7. Métodos de diagnóstico

O diagnóstico precoce de DRB pode ajudar a prevenir o uso desnecessário e inadequado de antibióticos e aumentar a probabilidade de sucesso da terapia (Probo e Veronesi 2022).

Quando um surto de DRB, clinicamente contagioso, ocorre numa exploração ou todos os animais afetados apresentam sinais clínicos associados à DRB o seu diagnóstico torna-se mais fácil, no entanto, esta doença continua a ser uma condição cujo diagnóstico clínico é desafiador (Ferraro et al. 2021).

Devido ao facto de não existir um teste de diagnóstico em vida “gold standard”, para diagnosticar a DRB, a identificação dos casos torna-se difícil, bem como a seleção dos casos em que o tratamento seria mais benéfico. Um diagnóstico incorreto leva a variações nos tratamentos aplicados e compromete a eficácia das estratégias de prevenção (Rhodes et al. 2021).

O diagnóstico e o tratamento da DRB são frequentemente iniciados com a avaliação visual, à distância, dos vitelos, bem como a avaliação de animais com sinais clínicos leves. No entanto, estudos revelam que os vitelos doentes mudam naturalmente o seu comportamento na presença de um humano, com o intuito de parecerem saudáveis (Eberhart et al. 2017) , tornando-se a avaliação individual ainda mais difícil quando os vitelos se encontram em grupo (Cramer et al. 2020).

A necropsia, aliada a análises histopatológicas, microbiológicas, moleculares e bioquímicas, é considerada o padrão de referência para o diagnóstico da DRB (G. U. Maier et al. 2019). No entanto, não é claro que os achados recolhidos na necropsia representem com precisão o agente primário causador da doença, uma vez que existe um intervalo de vários dias a semanas entre o início da doença e a morte do animal (Taylor et al. 2010).

A auscultação torácica é reconhecida como um componente essencial na avaliação do trato respiratório dos ruminantes. Os sons pulmonares normais resultam da turbulência e da velocidade do fluxo de ar, durante a respiração, nas grandes vias aéreas. Em situações de doença respiratória, podem ser audíveis à auscultação, sons pulmonares anormais ou adventícios, que são principalmente caracterizados como sibilos e ferveores. A ausência de sons pulmonares normais também é considerada anormal (Buczinski et al. 2014).

Segundo Kamel et al. (2024) a ultrassonografia pulmonar é uma técnica não invasiva e um meio adequado para detetar lesões pulmonares em campo. Contudo a distinção entre lesões pulmonares recentes e que podem ser tratadas, e lesões crónicas e incuráveis, é difícil. No entanto, foi demonstrado que, como método para detetar lesões pulmonares associadas à DRB na ausência de sinais clínicos, este apresenta elevada sensibilidade e especificidade (94% e 100%, respetivamente) (Ollivett et al. 2015). Além disso, as pontuações torácicas permitem a deteção de consolidações mesmo em casos subclínicos. Para além da ultrassonografia torácica, a radiografia também pode ser usada, mas ambas requerem equipamentos caros e experiência do operador (Abutarbush et al. 2012).

Para a identificação de infeções respiratórias em vida e do agente presente, são usadas quatro técnicas de amostragem: a lavagem broncoalveolar, a lavagem transtraqueal, a zaragatoa nasofaríngea e a zaragatoa nasal. Contudo cada um destes métodos apresenta as suas vantagens e desvantagens (Doyle et al. 2017).

As zaragatoas nasais, têm um uso limitado, uma vez que fazem uma recolha mais superficial, a nível da parte mucosa da cavidade nasal (Pardon and Buczinski 2020). As zaragatoas nasofaríngeas recolhem uma amostra do epitélio da nasofaringe, sendo por isso mais significativas. A principal desvantagem é a elevada percentagem de amostras polimicrobianas recuperadas (>80%), o que dificulta a interpretação clínica, especialmente quando apenas são identificadas infeções oportunistas (Van Driessche et al. 2017).

A nasofaringe é o local de amostragem mais usado para investigar a microbiota do aparelho respiratório dos bovinos (Zhang et al. 2023). Por outro lado, a microbiota que coloniza as narinas e os pulmões é menos estudada, contudo também possui grande importância, uma vez que na DRB a fisiologia de todo o ambiente do trato respiratório sofre alterações (Fahkrajang et al. 2021).

Em ambas as técnicas que recorrem a zaragatoas existe um problema com a contaminação da amostra pelo conteúdo nasal dos animais. De forma a combater essa questão, podem-se utilizar técnicas de amostragem transtraqueal, recorrendo à perfuração da traqueia com uma agulha ou cateter, após preparação cirúrgica da pele (Pardon and Buczinski 2020). A lavagem transtraqueal é um método invasivo e demorado, porém permite recolher amostras mais profundas sem a perturbação por parte da microbiota da nasofaringe (Doyle et al. 2017).

Por fim, a lavagem broncoalveolar fornece uma amostra do trato respiratório inferior, todavia, este método acarreta a desvantagem de uma possível contaminação pelas vias aéreas superiores, bem como o facto de não assegurar a recolha de amostras

a todas as unidades broncoalveolares, podendo excluir microrganismos que não se encontram uniformemente distribuídos em todo o pulmão (Doyle et al. 2017). Esta técnica é considerada eficaz na confirmação e caracterização do tipo e grau da inflamação a nível respiratório, bem como no fornecimento de fluído para cultura bacteriana (McGuirk 2008).

2.7.1. Uso de tecnologia de precisão para o diagnóstico da DRB

Uma vez que, quando alojados em grupo, a deteção de alterações no comportamento dos vitelos é mais difícil e, por vezes, a deteção de doenças pode falhar durante as observações visuais rotineiras, o desenvolvimento de sistemas de alerta precoce pode melhorar a gestão da saúde dos vitelos, permitindo a deteção dos vitelos doentes e otimização do seu tratamento (Bowen et al. 2021)

Incluídos nestes métodos estão os alimentadores automáticos, que já são utilizados em algumas explorações com o intuito de gerir a rotina alimentar dos vitelos. Contudo, também disponibilizam dados importantes sobre o comportamento alimentar individual dos vitelos (Cantor and Costa 2022). Estes podem medir parâmetros como a velocidade a que os vitelos bebem o leite, a quantidade de leite ingerida e as visitas feitas à máquina (Morrison et al. 2021). Uma grande vantagem destes alimentadores, em comparação com os métodos de diagnóstico tradicionais, é a de providenciarem muita informação sem que se tenha de recorrer ao manuseamento excessivo do animal (Cramer et al. 2020).

Os podómetros também já foram usados em vitelos com DRB, de forma a estudar parâmetros como o tempo que os mesmos passavam deitados, o número de vezes que estes se levantavam e o seu número de passos (Costa et al. 2021).

Num estudo realizado por Cantor e Costa (2022), concluiu-se que vitelos com DRB ingeriam menor quantidade de leite e de alimento, tinham uma menor contagem de passos, passavam mais tempo deitados, e as suas visitas aos bebedouros sem ingestão de leite sofriam alterações até quatro dias antes da doença ser diagnosticada. É necessário ter em conta que, a quantidade de leite disponibilizada aos vitelos alojados em viteiros com sistemas de alimentação automática, influencia o comportamento alimentar dos mesmos devido a fatores como a distribuição diária de leite (Rosenberger et al. 2017), o tamanho das refeições e a densidade de vitelos por alimentadores (Jensen et al. 2020).

Num estudo realizado por Bowen et al. (2021), concluiu-se que os modelos de previsão de dados derivados de métodos de tecnologia de precisão, como os sensores de movimento e os bebedouros automáticos, mostraram ter uma elevada precisão e

permitiram a detecção de DRB, em vitelos pré desmamados, com maior antecedência. Além disso, estes modelos mostraram uma elevada especificidade e sensibilidade moderada. Estes aspetos indicam que o uso destes métodos é potencialmente vantajoso na detecção antecipada da DRB e conseqüentemente numa atuação, por parte do médico veterinário, mais precoce, levando a uma melhoria na saúde e bem-estar dos vitelos.

De acordo com estudos realizados por (Quimby et al. 2001) e Wolfger et al. (2015), o comportamento alimentar pode ser utilizado como indicador de previsão da DRB, apresentando uma sensibilidade de 78 a 82% e uma especificidade de 78 a 79%, cinco a seis dias antes da sua detecção visual. Após avaliações clínicas, foi possível concluir que 60 a 81% dos bovinos presentes no estudo realizado por Wolfger et al. (2015) foram diagnosticados com DRB, e que 77 a 85% dos animais considerados visualmente saudáveis foram identificados corretamente como não tendo DRB. Estes resultados indicam que, a utilização de técnicas de detecção precoce é vantajosa (Kamel et al. 2024).

2.8. Tratamento

Segundo a USDA (2013), as vacinas e os antibióticos são usados para prevenir e tratar a DRB mundialmente. No entanto, os efeitos desejados das vacinas para proteger contra a DRB ainda não foram alcançados, e a administração em massa de antibióticos deve ser avaliada criticamente devido à preocupação crescente com a resistência aos antibióticos (Chai et al. 2022).

A definição global de DRB não distingue entre doenças do trato respiratório inferior e superior, bem como qual é o agente viral ou bacteriano presente. Sem este esclarecimento, é comum o uso injustificado de antibióticos (Kaura et al. 2024). De forma a controlar o uso de antibióticos, foram estabelecidas diretrizes que recomendam que se recolha uma amostra do trato respiratório, seguido do isolamento da bactéria e testes de suscetibilidade antes do uso de certas classes de antibióticos como as fluoroquinolonas e as cefalosporinas (Van Driessche et al. 2017).

De acordo com a USDA (2018), em vitelos, o tratamento para doenças respiratórias é predominantemente realizado através da administração em dose única de antibióticos injetáveis de ação prolongada. É relevante notar que menos de 60% dos produtores de leite consultam os médicos veterinários para obter orientações específicas sobre o uso de antibióticos, e 85% utilizam esses medicamentos de maneira não recomendada no resumo das características do medicamento (RCM).

Uma grande quantidade de antibióticos é administrada aos vitelos, geralmente devido às elevadas taxas de doença, ao uso inadequado destes e às taxas de tratamentos repetidos. Estas práticas, para além de terem custos elevados, contribuem para o aumento da resistência das bactérias patogénicas e comensais, sendo esta situação particularmente preocupante, uma vez que cerca de 50% dos vitelos com doenças respiratórias são tratados com cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e macrólidos – três classes de antibióticos com o potencial de promoverem a resistência antimicrobiana em animais e pessoas (Ollivett 2020).

De acordo com Holschbach et al. (2019), embora os sinais clínicos sejam tradicionalmente usados para avaliar a eficácia do tratamento, a ultrassonografia pulmonar revela que a pneumonia pode persistir ou recorrer, apesar da terapia antibiótica, o que predispõe a um maior risco de doenças clínicas e ao uso futuro de mais antibióticos.

Os testes realizados ao lado dos animais, conhecidos neste caso como *calf-side tests* (por exemplo: medição dos corpos cetónicos no leite, no sangue ou na urina; medição da proteína total através de um refratómetro), são um método de diagnóstico essencial para manter a credibilidade da profissão médico veterinária, de acordo com o conceito de *One Health*, bem como para encorajar o uso responsável de antibióticos em animais de produção. Este tipo de testes pode ajudar na distinção entre infeções menos graves do trato respiratório superior, doenças respiratórias não infecciosas e pneumonias bacterianas potencialmente fatais que necessitam de tratamento antibiótico (Pardon e Buczinski 2020).

Quando os danos a nível do pulmão são extensos e o sofrimento do animal é significativo, a eutanásia pode ser a opção mais indicada. Contudo, se os danos forem pequenos e a redução no ganho de peso for causada por maiores exigências energéticas ou situações de dominância, a transferência dos animais afetados para um ambiente menos competitivo pode ser suficiente para promover a sua recuperação (Stanton 2009).

3. Ação da histamina

A histamina é uma amina biogénica endógena amplamente distribuída pelo organismo, com concentrações particularmente elevadas nos pulmões, pele e trato gastrointestinal. É sintetizada e armazenada em grandes quantidades dentro dos grânulos de células especializadas, incluindo basófilos e mastócitos, onde está associada à heparina (Panula et al. 2015).

Esta substância é reconhecida pelo seu papel como mediador nas reações alérgicas agudas e nos processos inflamatórios crônicos, bem como na secreção de ácido gástrico, na hematopoiese e na proliferação das células, e na regulação da contração do músculo cardíaco (Rossbach et al. 2016). Além disso, desempenha um papel como neurotransmissor, ao regular os ciclos de sono, a ingestão de alimento e a atividade motora. O seu efeito na hipersensibilidade imediata causa broncoconstrição, vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, levando a edema, vermelhidão e desconforto na pele e diminuição da pressão sanguínea, podendo originar casos de choque (Panula et al. 2015).

Os efeitos da histamina são mediados por recetores acoplados à proteína G, designados como recetores de histamina 1, 2, 3 e 4 (H1, H2, H3 e H4). Estes diferem nos seus perfis de expressão, nas suas vias de transdução de sinal, nas suas funções e também na afinidade para se ligarem à histamina. No entanto, o efeito da histamina não depende apenas dos recetores presentes no tecido ou tipo de célula específico, mas também da concentração local da mesma (Rossbach et al. 2016).

Os antagonistas do recetor H1 são classificados como agonistas inversos, em vez de antagonistas de histamina, pois reduzem a atividade do recetor e competem com a histamina. Estes são divididos em anti-histamínicos de primeira geração, como a clorfenamina, e anti-histamínicos de segunda geração, como a cetirizina. A principal diferença entre as duas gerações é que a segunda geração carece de propriedades antimuscarínicas e não atravessa a barreira hematoencefálica com tanta facilidade, reduzindo os efeitos sedativos que são comuns nos anti-histamínicos de primeira geração (Riviere and Papich 2018).

3.1. Uso de anti-histamínico em medicina veterinária

Para que o uso dos anti-histamínicos seja correto, é importante conhecer as suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Quanto à sua absorção, a maior parte dos anti-histamínicos é facilmente absorvido no trato gastrointestinal, uma vez que ao fim de três horas após a administração, a sua concentração plasmática encontra-se em níveis eficazes. A metabolização destas substâncias é maioritariamente realizada pelo fígado, pelo grupo de enzimas que constituem o sistema citocromo P450. Por fim, a sua excreção é realizada ao nível dos rins podendo também ser realizada através da secreção biliar (Cuvillo et al. 2006).

Em 2014, surgiu um novo antagonista de H1R, comercializado com o nome de Ancesol, cuja composição é à base de clorfenamina (antagonista de primeira geração). O seu uso em animais para consumo humano é permitido, uma vez que a sua

substância ativa está incluída na tabela 1 do regulamento da União Europeia 37/2010, e está aprovado para o tratamento sintomático de condições associadas à libertação de histamina.

Segundo Simons e Simons (2011) a clorfenamina foi considerada vantajosa para o tratamento de dermatoses ou urticária em humanos, contudo, os estudos ainda não foram suficientes para averiguar os seus benefícios em espécies pecuárias. No caso dos cavalos, independentemente da sua biodisponibilidade ser má, a clorfenamina provou ser benéfica na diminuição da urticária em casos de eczema de verão (Foster et al. 1998). Em cães, os antagonistas H1R de primeira geração, quando administrados por via oral, estão associados a uma pequena melhoria nos sinais de dermatite atópica, e de preferência devem ser administrados antes do aparecimento dos sinais clínicos, de forma a bloquear os efeitos da histamina (Olivry et al. 2015).

A nível do trato gastrointestinal, o uso de antagonistas dos recetores H2 tem como efeito a inibição da secreção de ácido gástrico, por isso são usados para o tratamento de úlceras pépticas. Por outro lado, os antagonistas dos recetores H1, são usados em medicina humana, como antieméticos, uma vez que inibem o centro do vômito e os recetores muscarínicos. O maleato de clorfenamina é um composto anti-histamínico de primeira geração, classificado como um derivado de alquilamina, que antagoniza o H1R (Bindra et al. 2024).

A clorfenamina tem um efeito anticolinérgico muito baixo comparativamente com os outros anti-histamínicos de primeira geração, contudo tem um efeito antiemético nos humanos. No caso dos cães e gatos, o uso de difenidramina, está recomendado em casos de cinetose e de vômito pós-operatório (Rossbach et al. 2016).

Na Universidade de Leipzig, foi estudado o efeito da administração de clorfenamina como promotora do esvaziamento do abomaso, após reposicionamento cirúrgico. Foi demonstrado que a administração de clorfenamina, às vacas antes da cirurgia, permitiu a restauração da motilidade ruminal mais rapidamente e também teve pequenos efeitos no esvaziamento do abomaso nas primeiras seis horas após a cirurgia. Porém, com este tratamento, não foram observadas alterações a nível da ingestão de alimento ou na ruminação (Willms Anke 2008).

Também se acredita que a histamina tem influência em situações de laminite, quando os valores de pH ruminal se encontram baixos ou em condições de lesão intestinal. A acumulação de histamina não é diretamente responsável pela lesão do epitélio, mas atrasa a sua regeneração (Lean et al. 2013).

No homem, está descrito que o uso de anti-histamínicos é benéfico em diversas situações. Exemplos destas são a sua atividade contra os sinais clínicos provocados

por infecções de agentes parasitários, como por exemplo, de *Plasmodium* spp., de *Leishmania* spp. e de *Trypanosoma cruzi*; ao nível da sua ação em doenças provocadas por fungos e bactérias, mostraram ser eficazes contra os efeitos de infecções por *Cryptococcus* spp., *Candida* spp. e *Staphylococcus aureus*; por fim também têm efeito no combate dos sinais clínicos resultantes de infecções provocadas por agentes virais, como é o caso do SARS-coV-2, do vírus Ébola, do vírus da Hepatite C e do vírus Influenza (Travi 2022).

3.2. Uso de anti-histamínicos na DRB

No homem, a histamina causa contração da musculatura lisa ao nível do trato respiratório devido à ativação dos recetores de histamina 1, levando à diminuição do diâmetro dos brônquios e conseqüentemente ao aumento da resistência das vias aéreas, e diminuição da oxigenação alveolar. Contudo, existem espécies em que a ação da histamina difere, como é o caso dos gatos em que a histamina causa relaxamento da musculatura lisa da traqueia e dos ovinos em que ocorre relaxamento da musculatura lisa dos brônquios terminais. A explicação para tal acontecer nestas espécies pode estar no facto da expressão dos recetores de histamina 2 nestes tecidos ser maior do que a expressão dos recetores de histamina 1 (Rossbach et al. 2016).

Na mucosa da árvore brônquica observa-se densidades elevadas de mastócitos, que podem proliferar em resposta a estímulos imunológicos ou não-imunológicos, estão presentes. A histamina, que causa vasoconstrição da artéria pulmonar, aumento da permeabilidade capilar e espasmos traqueobronqueais, é o principal componente bioativo libertado pela desgranulação dos mastócitos (Jolly et al. 2003).

Também existem diferenças na reação da histamina, dependendo da idade do animal, por exemplo vitelos e leitões recém-nascidos têm uma sensibilidade maior, comparativamente com animais adultos. Quando expostos à histamina *in vitro*, os brônquios isolados de bovinos jovens quase nunca se contraem; por outro lado foi observado, num estudo realizado por Jolly et al. (2003), a contração das veias pulmonar e traqueal, o que presumivelmente aumenta a resistência respiratória e pode levar à ocorrência de edema pulmonar.

A concentração de histamina no plasma de vitelos infetados por BRSV em comparação com a de animais não infetados é mais elevada. Quanto à sua presença nos pulmões foram detetadas pequenas quantidades de histamina em pulmões de vitelos infetados, embora em menor quantidade do que nos pulmões de vitelos saudáveis. No entanto, há um aumento do número de mastócitos desgranulados em

animais afetados o que mostra que a histamina é libertada no decorrer da doença, uma vez que estes são uma das principais fontes de histamina (Rossbach et al. 2016)

Um dos principais agentes associados à DRB é a bactéria *Histophilus somni*. De acordo com um estudo realizado por Ruby et al. (2002) foi demonstrada a capacidade desta bactéria em sintetizar e secretar histamina, o que pode ter um papel importante ao longo da DRB no aumento da produção de muco e na vasoconstrição pulmonar e brônquica.

Num estudo realizado por Heckert e Hofmann em 1993, com o objetivo de comparar o uso exclusivo de antibióticos e a sua associação com um anti-histamínico no tratamento de DRB em vitelos, concluiu-se que o grupo de vitelos em que foi administrado o antibiótico em associação com o anti-histamínico teve uma melhor recuperação do que o grupo em que foi apenas administrado o antibiótico, em termos da sua temperatura corporal. Independentemente do único parâmetro que se avaliou ter sido a temperatura corporal, este estudo indica que o uso de anti-histamínicos no tratamento de doenças respiratórias é uma opção, especialmente em vitelos.

3.3. Efeitos adversos do uso de anti-histamínicos

A sedação é a principal desvantagem dos antagonistas dos recetores H1, sendo que, mesmo a administração de doses pequenas afeta os humanos ao nível da sua cognição, capacidade de aprendizagem e de resposta. Por isso o seu uso em medicina humana é raro (Simons e Simons 2011). Contudo este efeito sedativo é vantajoso quando utilizado em animais, e pode contribuir para o tratamento em casos, por exemplo, de prurido em afeções alérgicas (Olivry et al. 2015).

A sobredosagem causa sonolência extrema, confusão, delírio, coma e depressão respiratória em humanos, podendo também serem desenvolvidas situações de taquicardia e arritmias cardíacas e pode mesmo levar à morte se não for tratada (Rossbach et al. 2016). Após sobredosagem de clorfenamina, foram reportados casos de ataxia, tremores, depressão, hiperatividade, hipotermia e convulsões epiléticas (Murphy 2001).

Outros efeitos adversos relatados em humanos, gatos e cães, devido aos seus efeitos antimuscarínicos, são secura dos olhos e boca, obstipação, retenção urinária e taquicardia (Simons and Simons 2011) .

Após a administração de clorfenamina em cães, foram descritos efeitos adversos como sonolência, depressão, diminuição do apetite, diarreia, olhos secos e espessamento da saliva. No caso dos gatos, foram descritos efeitos adversos como sonolência e alteração do paladar (Rossbach et al. 2016). Segundo Madsen et al.

(2008), em vacas, a administração de clorfenamina nas artérias do úbere causou a redução da ingestão de alimento.

4. Prevenção e prognóstico

Para prevenir doenças respiratórias em vitelos é importante desenvolver e manter um sistema imunológico forte, através da garantia da boa qualidade e de um bom manejo do colostro, dieta saudável, imunização adequada, biossegurança e ventilação suficiente (Gorden and Plummer 2010).

Atualmente as medidas de prevenção para a DRB focam-se ou no animal individual ou a nível do efetivo, e incluem a vacinação, o tratamento em massa com antibióticos, enriquecimento do ambiente em que os animais se encontram e do seu estado de saúde em geral. Contudo, estas medidas de prevenção não mostram ser suficientes para combater esta doença, uma vez que as taxas de mortalidade e morbidade não têm diminuído (Stokstad et al. 2020). Para além disso, de acordo com o estudo realizado por Murray et al. (2016), a vacinação de todo o efetivo e o tratamento em massa, não mostram ser opções constantes para o controlo da DRB, por isso o uso destas deve ser reavaliado.

Daí podermos concluir, e de acordo com Stilwell (2013), que os fatores ambientais devem ser a principal preocupação na prevenção da DRB. Para além dos referidos anteriormente, como a ventilação adequada, é importante referir que fatores como o transporte feito em boas condições, evitando que sejam percorridos caminhos muito longos, potenciar o agrupamento dos animais de acordo com o seu tamanho e idade, evitar a sobredensidade, promover a seleção genética, e evitar fatores de stress, devem ser implementados tanto quanto possível para minimizar a incidência de DRB.

Quanto ao prognóstico dos animais afetados pela DRB, este é diretamente influenciado pela rapidez com que a doença é detetada, uma vez que a deteção tardia pode prejudicar a eficácia e os resultados do tratamento. O uso de tecnologia moderna, como é o caso das amamentadoras automáticas, permite a monitorização remota e em tempo real de parâmetros fisiológicos, como o comportamento alimentar, permitindo a identificação de vitelos com DRB antes que os sinais físicos se tornem aparentes (Kamel et al. 2024).

III. Estudo clínico de utilização de anti-histamínico na doença respiratória bovina

1. Objetivos

Este estudo clínico teve como principal objetivo a avaliação dos efeitos decorrentes da administração de anti-histamínico, clorfenamina, no tratamento da doença respiratória bovina (DRB) em vitelos leiteiros. O intuito foi de determinar a viabilidade da integração deste fármaco no protocolo terapêutico da DRB, bem como avaliar a sua eficácia na melhoria dos sinais clínicos associados à doença.

A avaliação foi realizada com base na observação sistemática dos sinais clínicos apresentados pelos vitelos e complementada pela interpretação dos parâmetros recolhidos pelas amamentadoras automáticas, permitindo uma análise detalhada dos resultados.

2. Materiais e métodos

2.1. Caracterização da exploração

Este estudo teve lugar numa exploração de vacas leiteiras, localizada no concelho de Benavente e os dados foram recolhidos durante os meses de novembro de 2023, janeiro e fevereiro de 2024. Esta exploração conta com um efetivo de 1600 animais, dos quais 820 são vacas em ordenha.

Após o nascimento, os vitelos eram imediatamente separados da mãe e alojados em boxes individuais (figura 5), com cama de palha, onde permaneciam até, no máximo os 10 dias de idade. Ao serem movidos para estas boxes, os vitelos eram sujeitos a todos os procedimentos iniciais como administração do colostro, desinfeção do umbigo, medição do perímetro torácico para cálculo do peso e administração de selénio.



Figura 5- Box individual (imagem original)

Após esse período inicial, os vitelos eram transferidos para o viteleiro coletivo, onde permaneciam até completarem os 68 dias de idade. Neste já só estavam presentes as fêmeas, uma vez que os machos eram levados para outro parque, no qual as amamentadoras não registavam os indicadores alimentares.

O viteleiro era dividido em dois parques, de modo a agrupar os animais de acordo com a sua faixa etária e peso semelhantes. Cada parque (figura 6) continha uma área interior equipada com camas de palha e uma área exterior (figura 7) à qual os vitelos tinham acesso condicionado.

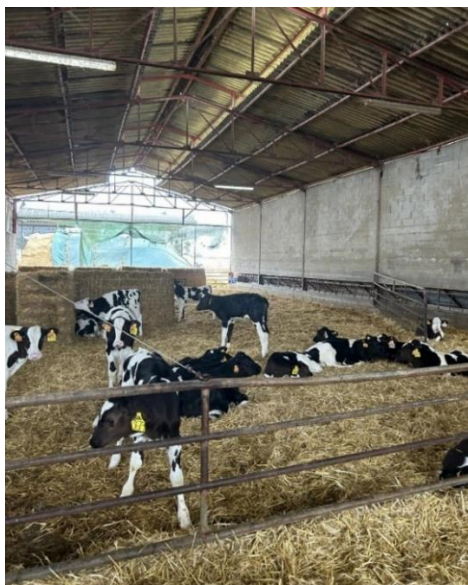


Figura 6- Zona interior do viteleiro (imagem original)

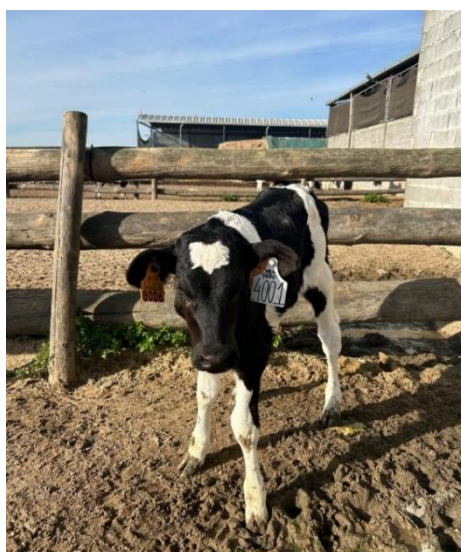


Figura 7- Zona exterior do viteleiro (imagem original)

Além disso, cada parque dispunha de duas amamentadoras automáticas da marca Holm & Laue, modelo CalfExpert (imagem 8 e 9). As amamentadoras registavam diversas variáveis, quatro das quais foram usadas neste estudo, a saber: a percentagem de consumo diária de leite, a velocidade de ingestão, o ganho médio diário de peso dos vitelos, e as visitas às máquinas sem consumo (visitas não recompensadas).



Figura 8- Amamentadoras automáticas (imagem original)



Figura 9- Amamentadora automática CalfExpert (Fonte: <https://www.holm-laue.com/calfoexpert/?language=en>)

Na figura 10, observa-se o painel presente no dispensador de leite, que fornecia informações imediatas como: qual a vitela que estava a consumir leite e a quantidade de leite ingerida, durante o dia, até esse momento.



Figura 10- Painel da amamentadora (imagem original)

O sistema também possibilitava a consulta detalhada do histórico de consumo das vitelas, o que frequentemente auxiliava os trabalhadores da exploração na identificação precoce de possíveis problemas de saúde. Esse recurso atuava como um complemento à análise visual dos animais, contribuindo para uma maior precisão nos diagnósticos.

As vitelas começavam por terem disponível para ingestão, seis litros de leite por dia, até aos 5 dias de idade, onde passavam a ter disponível oito litros de leite por dia. A quantidade de leite disponível aumentava até aos 15 dias, onde se começava a disponibilizar dez litros de leite por dia. Quando entravam em pré-desmame (aproximadamente aos 55 dias), a quantidade de leite disponível ia diminuindo progressivamente, durante 15 dias, até aos zero litros de leite por dia.

Aos 68 dias, as vitelas eram desmamadas e transferidas para outro parque onde permaneciam até completarem 120 dias de idade.

2.2. Dimensão da amostra

O critério de inclusão para o estudo foi que todos os vitelos apresentassem diagnóstico de doença respiratória, sendo este diagnóstico realizado pelos colaboradores da vacaria responsáveis pelo viteleiro. Os animais com diagnóstico de doença respiratória foram então distribuídos aleatoriamente por dois grupos, após terem sido gerados números aleatórios: o grupo de controlo, que recebeu exclusivamente o protocolo de tratamento convencional utilizado na exploração e o grupo Ancesol, no

qual, além do protocolo padrão, foi incluída a administração do anti-histamínico clorfenamina (Ancesol®).

2.3. Protocolo de tratamento

Todos os vitelos incluídos neste estudo foram tratados conforme o seu diagnóstico de doença respiratória. Observaram-se variações no tratamento, uma vez que alguns animais apresentavam diagnósticos prévios e eram casos recorrentes.

O tratamento estabelecido para os casos de doença respiratória na exploração variava conforme os sinais clínicos apresentados pelos vitelos. Nos casos de tosse e/ou corrimento nasal, com ou sem taquicardia, o tratamento consistia na administração de uma associação de um antibiótico bacteriostático, o florfenicol e um anti-inflamatório não esteroide, o meloxicam (Zeleris®, Ceva).

Para os animais reincidentes, a abordagem terapêutica incluía a utilização de uma associação de dois antibióticos bactericidas, a dihidroestreptomicina que é destinado a combater bactérias Gram-negativas e a benzilpenicilina procaína que atua contra as bactérias Gram-positivas (Pendistrep®), em associação com um anti-inflamatório não esteroide, o meloxicam (Rheumocan®).

Em caso de surto administrava-se um antibacteriano o hiclato de doxiciclina (Pulmodox®), por via oral na água de bebida durante cinco dias. Este tratamento é utilizado em situações de broncopneumonias e pleuropneumonias causadas por *Pasteurella multocida* spp, *Streptococcus* spp, *Trueperella pyogenes*, *Histophilus somnus* e *Mycoplasma* spp.

Ao grupo de controlo foi administrado exclusivamente o protocolo terapêutico descrito. Por outro lado, no grupo experimental, foi incluído um anti-histamínico, o maleato de clorfenamina (Ancesol®) (figura 11). Este medicamento é administrado por via intramuscular ou intravenosa lenta; no entanto nos casos avaliados, foi administrado exclusivamente por via intramuscular. A dose recomendada para vitelos é de 10 mg por quilograma de peso corporal, administrada uma vez ao dia durante três dias consecutivos.



Figura 11- Anti-histamínico utilizado no estudo (imagem original)

2.4. Plano de vacinação e prevenção

A partir dos 2 dias de vida, os vitelos eram vacinados, por via intranasal, para o vírus respiratório sincicial (BRSV) (Bovilis® intranasal). A partir dos 9 dias de vida eram vacinados para as clostridioses (Bravoxin 10®) e repetiam essa vacinação passados 21 dias.

Aos 21 dias de idade eram vacinados contra a leucotoxina de *Manheimia haemolytica* e contra a bactéria *Histophilus somni* (Hipra Somni®); os vírus Parainfluenza (PI-3), o vírus da diarreia viral bovina (BVDV) e o BRSV (Hipra Balance®). Ambas as vacinas eram repetidas 21 dias depois.

Eram administradas às novilhas aos 13 meses, as vacinas contra a rinotraqueíte infecciosa bovina (IBR) e a BVDV, sendo a dose de reforço administrada 21 dias depois. Também aos 13 meses de idade, eram administradas as vacinas contra as clostridioses (Bravoxin 10®) nas novilhas. Ambas as vacinações eram repetidas semestralmente.

A vacinação contra a Leptospirose (Spirovac®) era realizada pela primeira vez aos 13 meses, antes da entrada à reprodução, e repetia-se anualmente.

Por fim, a desparasitação das novilhas ocorria à entrada no parque de pré-parto, com um medicamento administrado por via tópica, cuja substância ativa é a eprinomectina (Eprinovet®).

2.5. Recolha de dados

Os dados foram recolhidos nos meses de novembro de 2023, janeiro e fevereiro de 2024. Os sinais clínicos (corrimento nasal, corrimento ocular, posição das orelhas, tosse, temperatura retal e consistência das fezes), foram avaliados e registados durante

três dias consecutivos, período correspondente à administração do anti-histamínico. Sendo o dia 1 correspondente ao primeiro dia em que se administrou o anti-histamínico.

A recolha dos dados foi realizada por duas estudantes do sexto ano do MIMV, uma fez os registos no mês de novembro de 2023, e outra realizou os registos em janeiro e fevereiro de 2024. Em escassas situações, quando os dias de administração do anti-histamínico ocorriam ao fim-de-semana, o registo foi realizado por uma engenheira zotécnica da exploração. Todas seguiram o mesmo protocolo de administração do medicamento, bem como de avaliação dos sinais clínicos.

A observação dos vitelos pelos técnicos era realizada duas vezes ao dia, uma vez no início da manhã e uma vez a meio da tarde. A recolha dos dados do estudo (sinais clínicos dos vitelos) e a administração do anti-histamínico e da restante medicação foram feitas maioritariamente na parte da manhã, durante três dias consecutivos, para cada vitelo selecionado para o estudo.

Em relação aos indicadores obtidos pelas amamentadoras automáticas, no fim do estudo foram disponibilizados os dados referentes às variáveis produtivas (percentagem de consumo diária de leite, velocidade de ingestão, ganho médio diário de peso e visitas sem consumo), durante o período de cinco dias antes do diagnóstico da doença e quinze dias após o diagnóstico.

A identificação dos vitelos foi realizada através do número de brinco, e registou-se a data de nascimento e a data do diagnóstico de doença respiratória, para cada animal.

2.6. Sistema utilizado para a avaliação clínica respiratória

A avaliação clínica de cada vitelo foi realizada com base no sistema de pontuação clínica de Wisconsin, amplamente utilizado como referência para o diagnóstico da DRB. Este sistema permite uma avaliação abrangente ao examinar seis indicadores clínicos fundamentais: temperatura retal, presença de corrimento nasal, corrimento ocular, ocorrência de tosse, consistência das fezes e posição das orelhas.

Conforme o método descrito por McGuirk e Peek (2014), cada um desses indicadores foi classificado numa escala de 0 a 3, refletindo os quatro níveis de gravidade que o sistema de Wisconsin estabelece. Essa abordagem padronizada proporciona uma visão detalhada da condição de saúde de cada animal, facilitando o diagnóstico precoce e a intervenção no manejo da DRB.

Para a avaliação da tosse procedeu-se à indução do reflexo mediante a massagem da região traqueal. Em certas situações em que as vitelas fugiam do observador, era possível averiguar a tosse após estas correrem um pouco.

A temperatura retal dos animais foi obtida utilizando um termómetro digital, garantindo uma medição precisa e rápida. Para avaliar a consistência das fezes, o termómetro foi inserido no ânus dos animais, provocando uma leve estimulação para induzir a defecação, o que possibilitou a observação direta do material fecal. Os restantes indicadores foram avaliados visualmente.

Relativamente ao corrimento ocular, este sinal clínico não foi observado em nenhuma das vitelas do estudo. Assim, independentemente de ter sido alvo de observação, por estar incluído no sistema de pontuação clínica de Wisconsin, não foi realizada a respetiva análise estatística.

A seguir, é apresentada uma imagem ilustrativa do sistema de pontuação clínica de Wisconsin (figura 12).














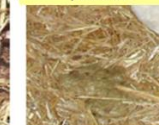


0	1	2	3
Temperatura retal (°C)			
37,7 - 38,2	38,3 - 38,8	38,9 - 39,3	≥ 39,4
Tosse			
Ausente	Tosse única induzida	Tosse repetida induzida ou tosse ocasional espontânea	Tosse repetida espontânea
Corrimento nasal			
Corrimento normal seroso	Pequena quantidade de corrimento unilateral turvo	Corrimento bilateral turvo ou corrimento abundante mucoso	Corrimento abundante bilateral mucopurulento
			
Corrimento ocular			
Normal	Pequena quantidade de corrimento ocular	Quantidade moderada de corrimento bilateral	Corrimento ocular abundante
			
Posição das orelhas			
Normal	Abanar a cabeça ou rodar as orelhas	Ligeira queda unilateral das orelhas	Cabeça inclinada ou queda bilateral das orelhas
			
Pontuação fecal			
Normal	Semi formadas, pastosas	Soltas mas ficam em cima da cama	Aguadas, passam a cama
			

Figura 12- Sistema de pontuação clínica de Wisconsin (SPCW) (adaptado do site https://www.vetmed.wisc.edu/fapm/wpcontent/uploads/2020/01/calf_respiratory_scoring_chart.pdf)

As anotações das pontuações dos sinais clínicos referidos anteriormente foram registadas na tabela a seguir apresentada (figura 16). É possível visualizar a aleatoriedade, já referida, da escolha entre o grupo de controlo e o grupo Ancesol.

Vitelo	Data nascimento	Data dx Doença resp	Grupo	Scores				
				Corrimento nasal	Ocular/orelha (o mais alto)	Tosse	Temperatura	Fecal
			CONTROLO					
			CONTROLO					
			ANCESOL					
			CONTROLO					
			CONTROLO					
			ANCESOL					
			CONTROLO					
			ANCESOL					
			ANCESOL					
			ANCESOL					
			ANCESOL					
			CONTROLO					
			CONTROLO					
			CONTROLO					
			CONTROLO					
			CONTROLO					
			ANCESOL					
			ANCESOL					
			ANCESOL					
			ANCESOL					
			ANCESOL					
			CONTROLO					

Figura 13- Registo utilizado para cada animal do estudo durante os três dias de administração do anti-histaminico

2.7. Análise estatística

2.7.1. Recolha e organização dos dados

Para efeitos do tratamento dos dados estes foram organizados num ficheiro Excel® (Microsoft Corp., Redmond WA, USA).

Para cada vitelo foram introduzidos os seguintes parâmetros: número do animal, grupo em que se inseria (grupo de controlo ou grupo em que foi administrado o anti-histamínico - grupo Ancesol), data de nascimento, idade (em dias) do diagnóstico de doença respiratória, peso aos quinze dias e trinta dias, através dos registos da amamentadora, bem como as variáveis recolhidas através das amamentadoras automáticas (percentagem de consumo, velocidade de ingestão, ganho médio diário e visitas sem consumo).

Noutra folha de cálculo, foi introduzida a informação de cada vitelo referente às pontuações clínicas para os sinais: corrimento nasal, corrimento ocular, posição das orelhas, tosse, temperatura retal e consistência das fezes.

As duas folhas de cálculo foram importadas para o programa SAS® (SAS 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA), onde foi realizada a análise estatística.

A análise das diferentes pontuações clínicas e das variáveis produtivas (percentagem de consumo, velocidade de ingestão, ganho médio diário e visitas sem consumo) foi feita com modelos de regressão linear mistos (Proc Mixed). Foi considerada a variável independente “grupo” (Ancesol/controlo) e a variável “animal” foi incluída como efeito aleatório de forma a modelar as medidas repetidas (medidas em dias seguidos nos mesmos animais). A estrutura de matriz de covariância foi escolhida com base no menor *Bayesian Information Criterion* (BIC).

Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças com valor de $p < 0.05$, e classificaram-se como tendências para diferenças com valores de p entre 0.05 e 0.1

A suposição de homogeneidade de variância foi avaliada visualmente utilizando os gráficos dos resíduos em relação aos valores previstos, e o pressuposto de normalidade dos resíduos foi avaliado usando os gráficos de probabilidade Q-Q.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

No estudo, foram avaliados 60 vitelos, todos eles do sexo feminino, dos quais 31 pertenciam ao grupo de controlo e 29 integravam o grupo que recebeu o anti-histamínico.

Uma vez que os indicadores alimentares só podiam ser registados enquanto as vitelas se encontravam no viteleiro, foram eliminados desta parte do estudo quatro vitelas do grupo de controlo e uma vitela do grupo Ancesol.

Para as variáveis das pontuações clínicas, a amostra não sofreu alterações, uma vez que foi possível a observação de todas as vitelas, durante os três dias consecutivos de administração do anti-histamínico.

A média de idades das vitelas foi de aproximadamente 39 dias (39,1 dias), variando entre os 7 e os 88 dias de idade.

3.2. Resultados das pontuações dos sinais clínicos

Os valores referentes às pontuações clínicas, das vitelas, para o grupo de controlo e experimental estão representados nos gráficos 1 a 5.

As diferenças nas médias relativas às pontuações clínicas: corrimento nasal (valor de $p = 0,94$), posição das orelhas (valor de $p = 0,45$), tosse (valor de $p = 0,71$),

temperatura (valor de $p = 0,92$) e fecal (valor de $p = 0,58$) para os animais dos dois grupos não foram estatisticamente significativas.

As imagens 14,15 e 16 ilustram algumas das vitelas observadas durante a realização deste estudo, e que são explicativas de alguns dos parâmetros e algumas pontuações dos mesmos.



Figura 14- - Exemplo de uma vitela com uma pontuação clínica, para a posição das orelhas de 0 (imagem original)



Figura 15- Exemplo de uma vitela com uma pontuação clínica para a posição das orelhas de 3 (imagem original)

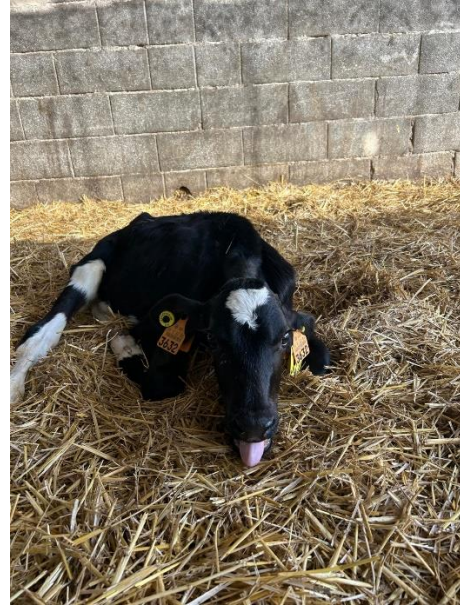
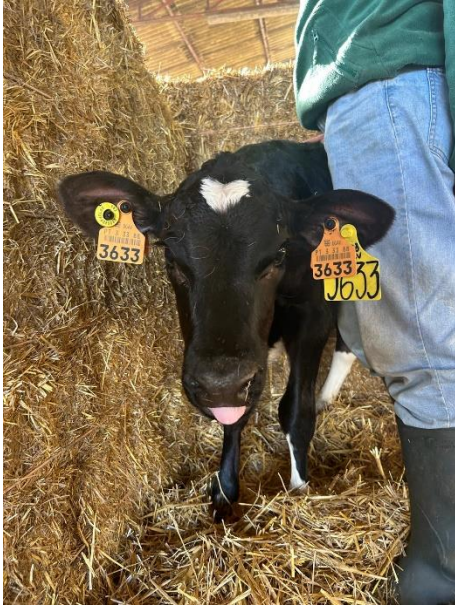


Figura 16- Dois exemplos de vitelas com tosse evidente (imagens originais)

Gráfico 1. Distribuição da pontuação clínica do corrimento nasal ao longo dos três dias de tratamento.

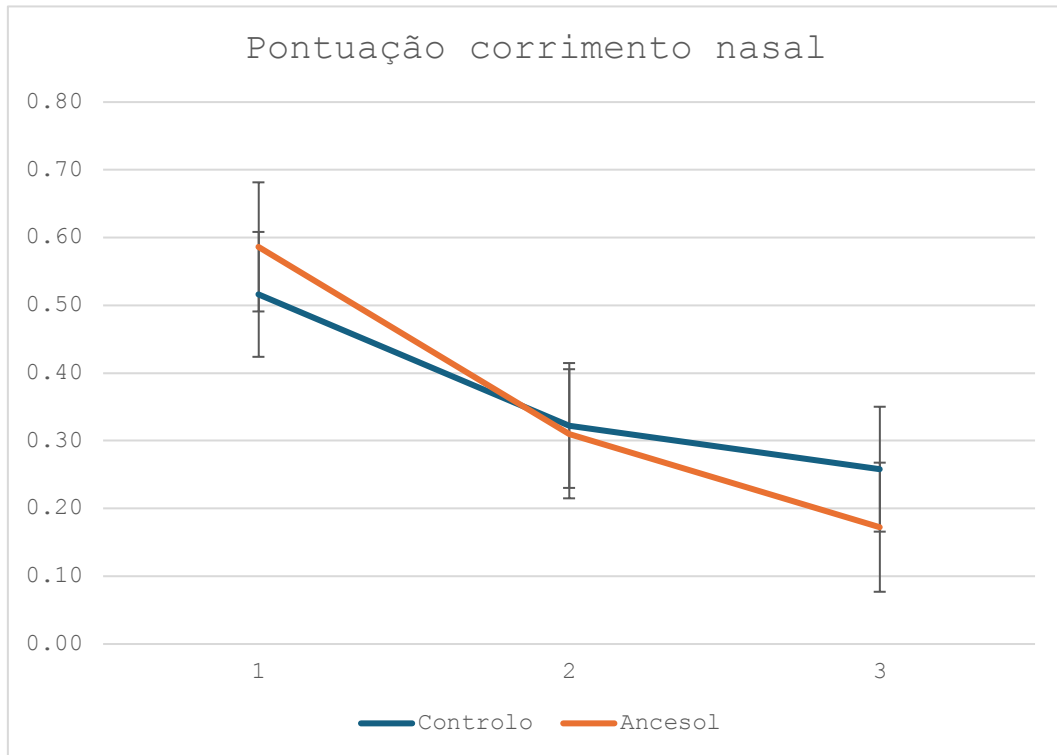


Gráfico 2. Distribuição da pontuação clínica da posição das orelhas ao longo dos três dias de tratamento

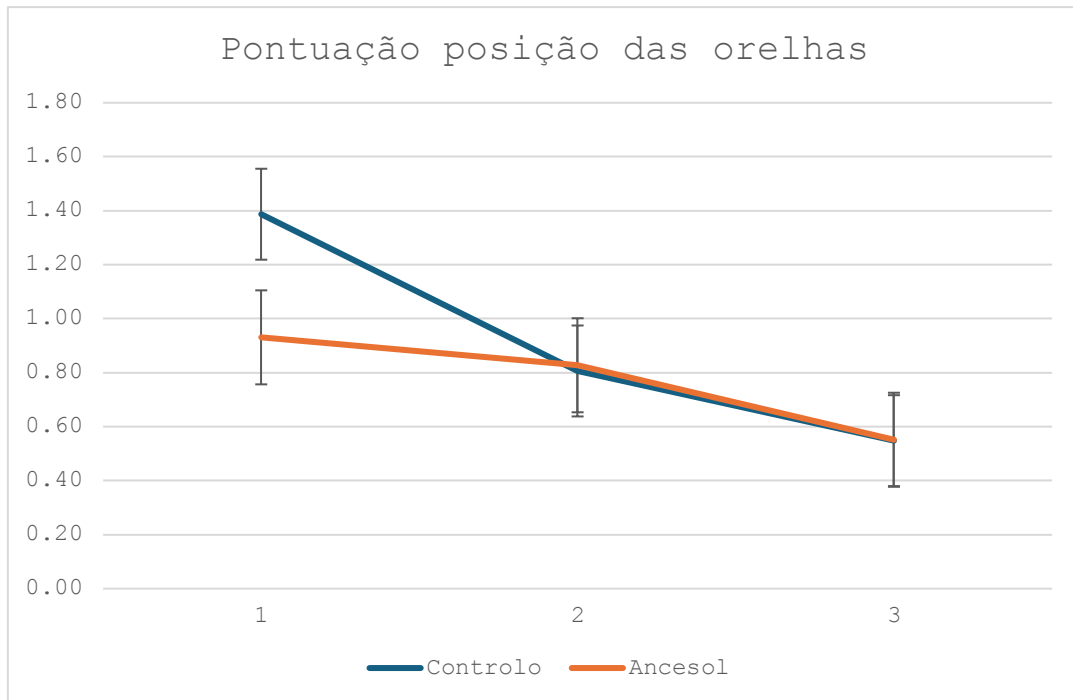


Gráfico 3. Distribuição da pontuação clínica de tosse ao longo dos três dias de tratamento

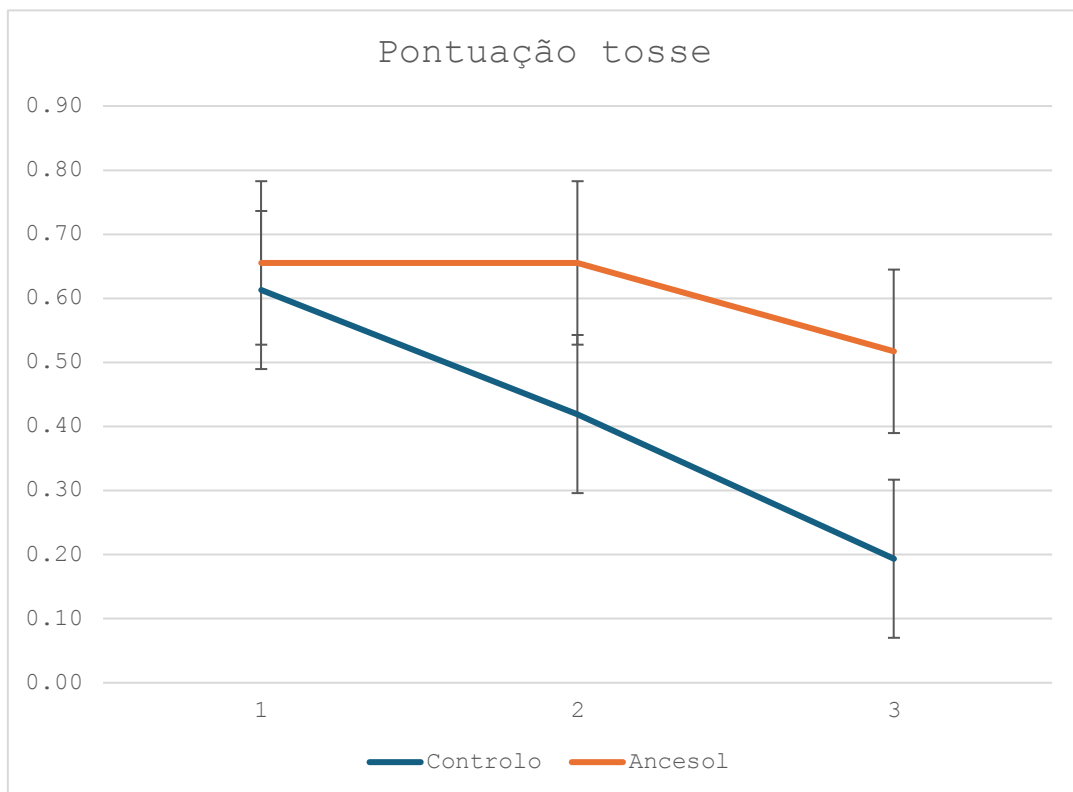


Gráfico 4. Distribuição da pontuação clínica de temperatura ao longo dos três dias de tratamento

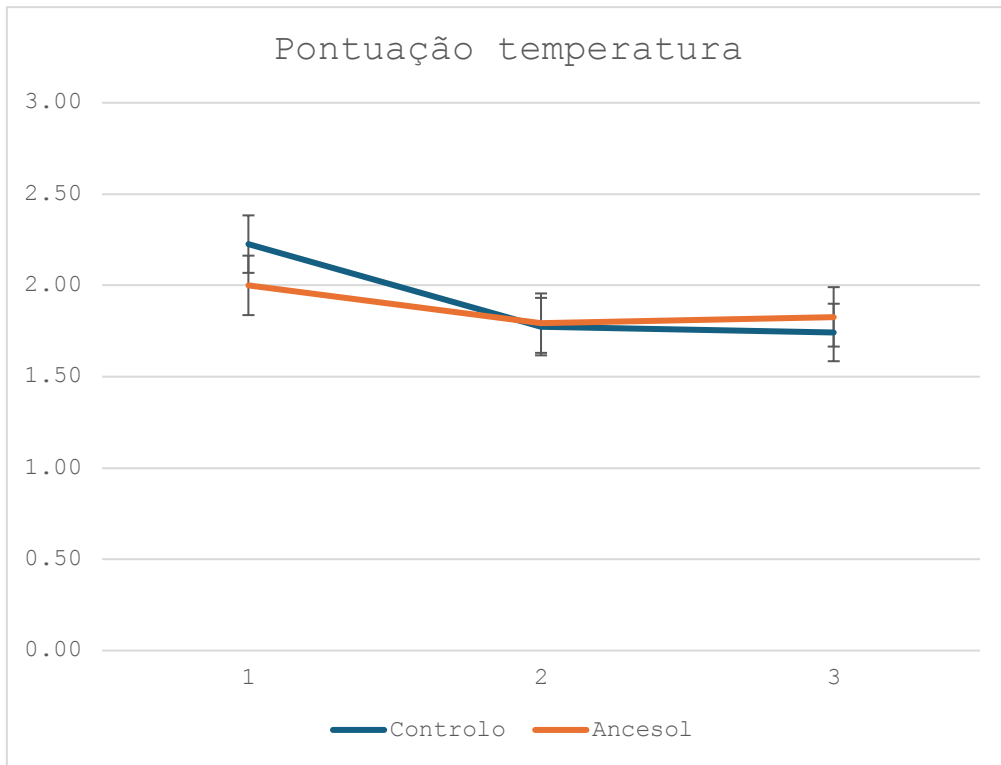
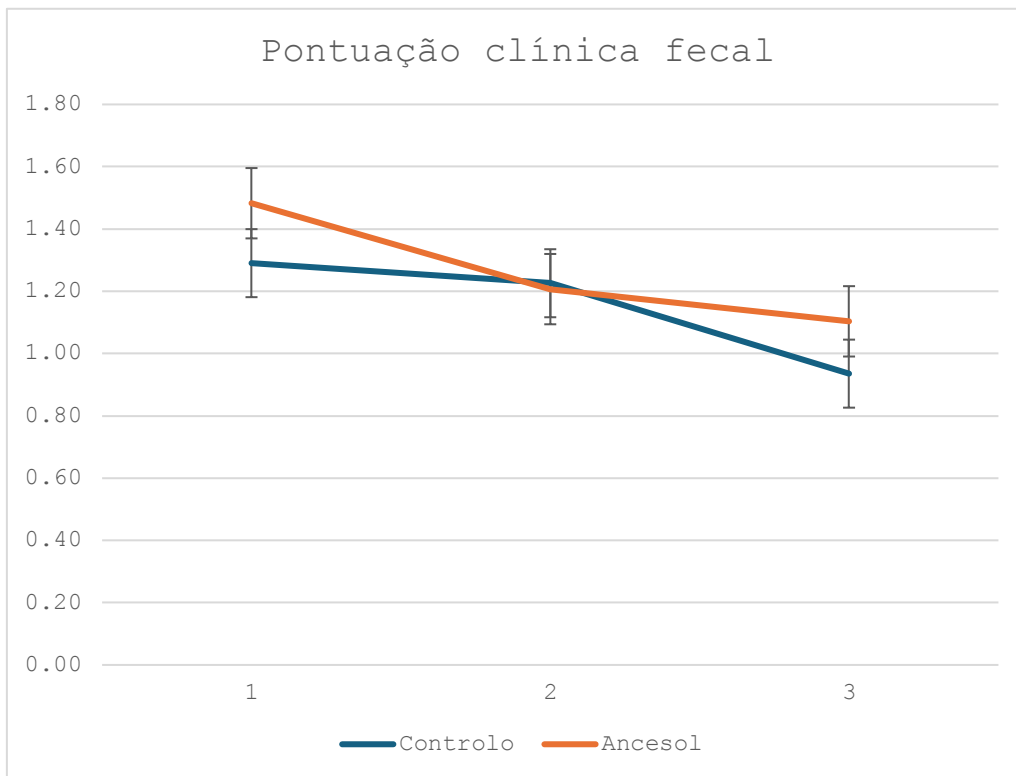


Gráfico 5. Distribuição da pontuação clínica fecal ao longo dos três dias de tratamento



3.3. Resultados da avaliação dos indicadores alimentares

Os valores referentes aos indicadores alimentares, para o grupo controlo e grupo Ancesol estão representados nos gráficos 6, 7, 8 e 9. Nestes gráficos, é possível observar a progressão média das variáveis: percentagem de consumo, velocidade de ingestão, GMD e visitas sem consumo; entre o período de cinco dias antes do diagnóstico (-5) de doença respiratória até quinze dias após o diagnóstico (+15).

As diferenças nas médias relativas à percentagem de consumo entre o grupo controlo e o grupo Ancesol, mostraram ser estatisticamente significativas (valor de $p < 0,001$). Contudo, as diferenças nas médias relativas à velocidade de ingestão (valor de $p = 0,53$), ao GMD (valor de $p = 0,13$) e às visitas sem consumo (valor de $p = 0,65$) não foram estatisticamente significativas.

Gráfico 6. Distribuição dos valores da percentagem de consumo dos vitelos entre o dia -5 e o dia +15

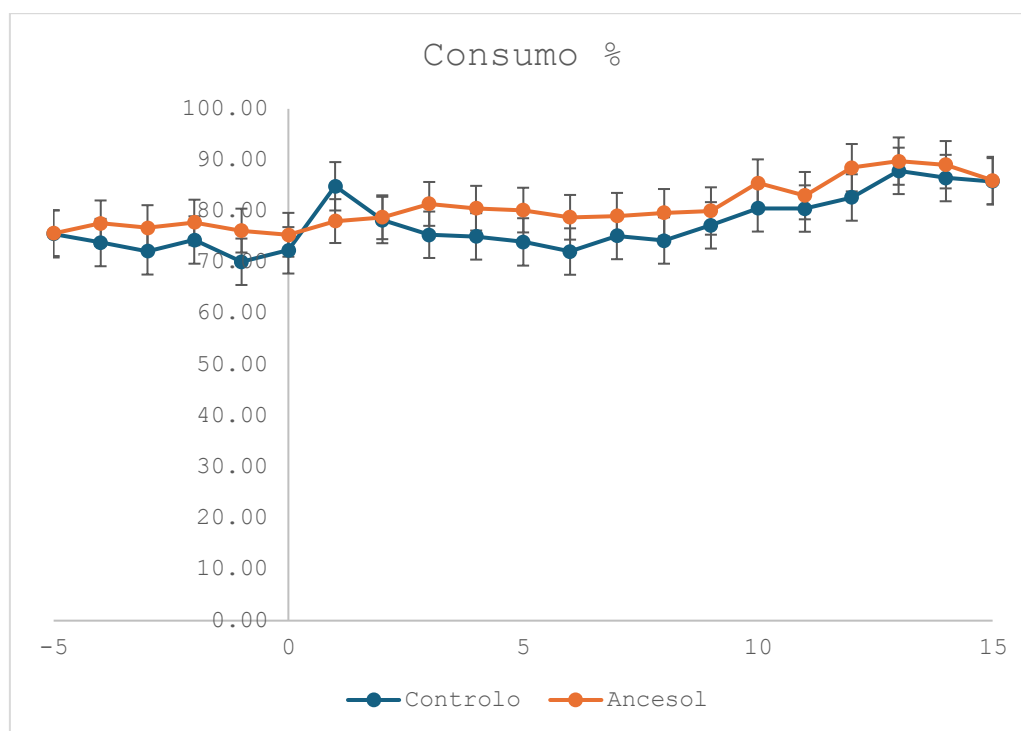


Gráfico 7. Distribuição dos valores da velocidade de ingestão dos vitelos entre o dia -5 e o dia +15

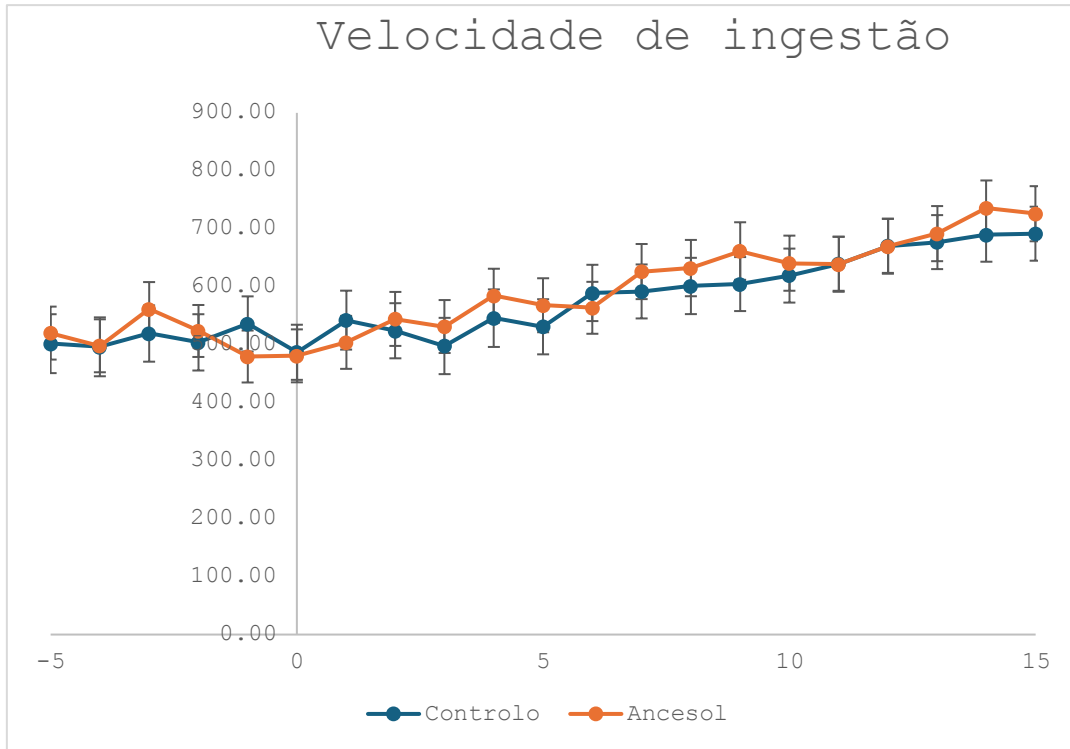


Gráfico 8. Distribuição dos valores de ganho médio diário de peso dos vitelos entre o dia -5 e o dia +15

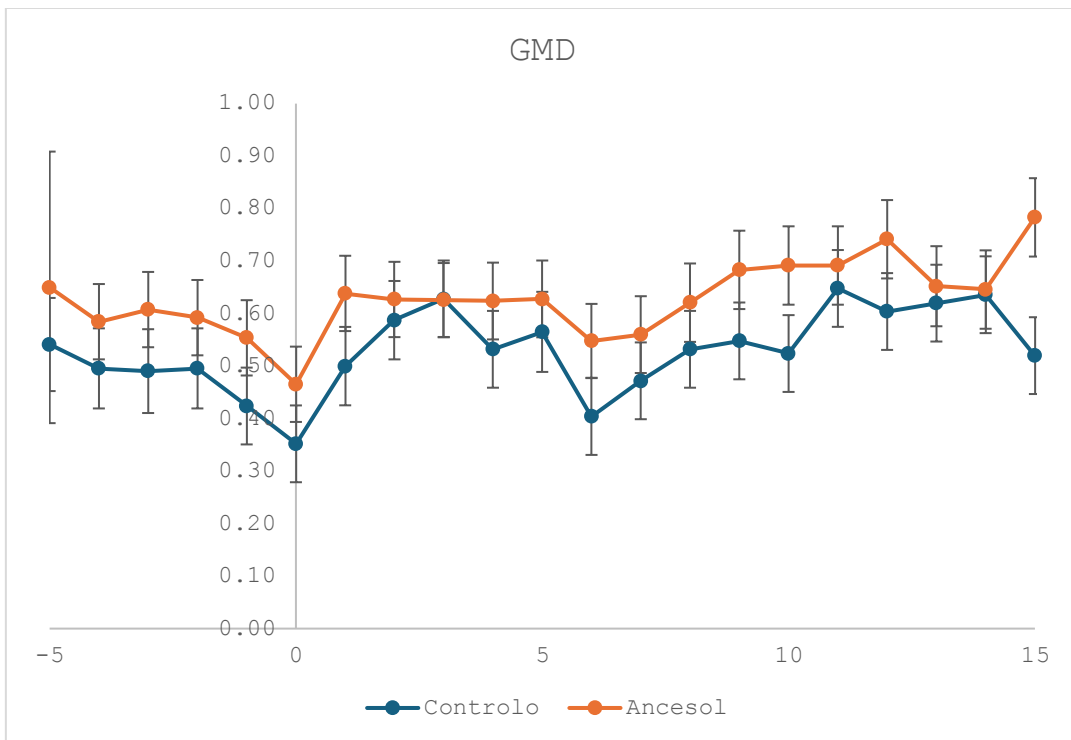
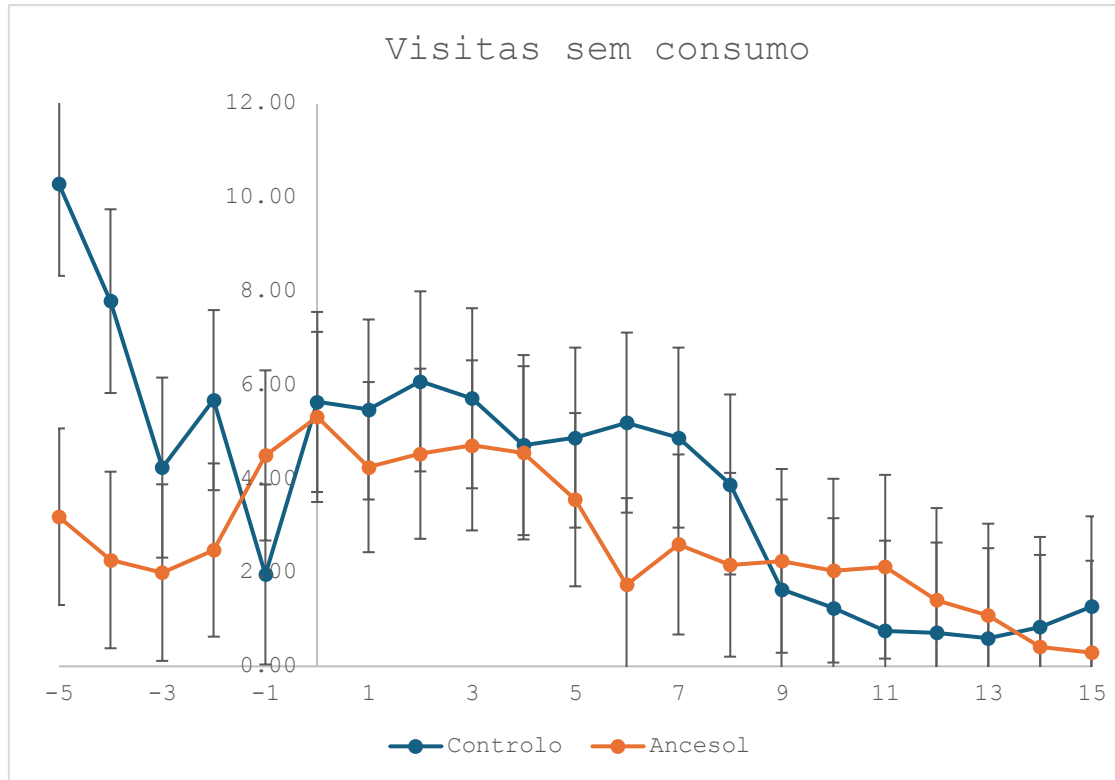


Gráfico 9. Distribuição dos valores de visitas sem consumo dos vitelos às amamentadoras automáticas entre o dia -5 e o dia +15



4. Discussão

Este estudo teve como objetivo testar a hipótese de que o anti-histamínico maleato de clorfenamina (Ancesol®), é utilizada no tratamento de alergias, rinite alérgica, constipações e tosse em humanos desde os anos 50 (Rizvi et al. 2024) - pode ter vantagens no tratamento da doença respiratória bovina em vitelos.

Os processos infecciosos e inflamatórios induzem mudanças patofisiológicas e comportamentais, incluindo febre, anorexia, letargia, depressão, isolamento e alterações no comportamento normal dos vitelos (Knauer et al. 2017). Foi assim importante analisar estas variações, de forma a entender a eficácia da adição deste anti-histamínico ao tratamento dos vitelos.

4.1. Pontuações dos sinais clínicos

O sistema de pontuação clínico utilizado neste estudo foi o de Wisconsin. Este sistema baseia-se na análise de seis critérios: corrimento nasal, posição das orelhas,

tosse, temperatura retal, consistência fecal e corrimento ocular. Para cada parâmetro, o animal pode receber uma pontuação de 0 a 3, de acordo com a gravidade dos sinais.

Em relação à avaliação da pontuação do sinal clínico “corrimento nasal”, observou-se que o grupo controlo apresentou um valor inicial próximo de 0,50, enquanto o grupo ao qual foi administrado o anti-histamínico apresentou um valor de 0,59 (ligeiramente mais elevado). Observou-se que ambos tiveram tendência para diminuir, sendo que a diminuição no grupo Ancesol foi superior. Contudo, não é possível concluir que o tratamento com Ancesol seja mais eficaz na melhoria do corrimento nasal em vitelos com DRB, pois a análise deste sinal clínico não apresentou diferenças estatisticamente significativas (valor de $p = 0,94$), entre os dois grupos de tratamento.

Segundo um estudo realizado em humanos, o uso de um anti-histamínico de primeira geração, doxilamina, revelou ter vantagens no tratamento do corrimento nasal em pacientes com constipação (ECCLES et al. 1995). Em humanos, a eficácia do maleato de clorfenamina no controlo de sintomas de rinite alérgica, como corrimento nasal, nariz entupido, espirros e “comichão# no nariz, foi demonstrada num estudo realizado por Sanchez-Gonzalez et al. (2021). Até ao momento, e perante o conhecimento da autora, não existem publicações que abordem a eficácia do uso de anti-histamínicos na melhoria do corrimento nasal em bovinos afetados pela doença respiratória bovina.

A análise da variação da pontuação referente à posição das orelhas durante os três dias de administração do anti-histamínico, permitiu concluir que ambos os grupos, controlo e Ancesol, mostraram uma tendência de diminuição desta pontuação. Inicialmente, os vitelos do grupo controlo apresentaram uma pontuação mais alta em relação ao grupo Ancesol, mas ambos convergiram para valores próximos, no terceiro dia de avaliação. No entanto, não foi possível concluir que o tratamento com Ancesol era eficaz ou não na melhoria deste sinal clínico, devido à falta de diferenças estatisticamente significativas (valor de $p = 0,45$) entre as médias relativas dos dois grupos estudados.

Segundo um estudo realizado por Lowie et al. (2022) as orelhas caídas e a inclinação da cabeça, associadas à deteção de pneumonias, são secundárias a casos de otite média, cuja causa mais frequente é *M. bovis*. Foram demonstradas diferenças na eficácia do uso deste sinal clínico no diagnóstico da DRB, podendo dever-se a variações na prevalência de *M. bovis* entre diferentes explorações leiteiras.

Quanto ao sinal clínico tosse, seria de esperar que este fosse um dos sinais clínicos que apresentaria uma variação mais significativa entre os grupos, contudo, ao analisar os gráficos esta hipótese parece não ter sido confirmada. O grupo controlo

mostrou uma redução acentuada ao longo dos três dias: no primeiro dia de avaliação a pontuação apresentou um valor aproximado de 0,61, diminuindo para aproximadamente 0,20 no terceiro dia. O grupo que recebeu o anti-histamínico mostrou uma redução menos acentuada, tendo um valor inicial de aproximadamente 0,65 no primeiro dia e terminando com uma pontuação de cerca de 0,52 no terceiro dia. Porém, não foi possível concluir sobre a eficácia do anti-histamínico no tratamento da tosse, em vitelos com DRB, por não existirem diferenças estatisticamente significativas (valor de $p = 0,71$), entre os dois grupos em estudo.

O uso de anti-histamínicos em medicina veterinária tem aumentado, e a sua aplicação no tratamento de doenças respiratórias em bovinos, como no caso do vírus sincicial respiratório bovino, não é algo novo. Um dos sinais clínicos associados a esta doença viral é a tosse (Fulton 2009), contudo, a autora não tem conhecimento de nenhum estudo que comprove diretamente a melhoria deste sinal clínico após a administração de anti-histamínicos.

De acordo com estudos realizados em humanos, a eficácia dos anti-histamínicos no tratamento de tosse depende da causa subjacente à mesma. No caso da tosse alérgica, esta é geralmente causada pela irritação das vias respiratórias provocada pela inflamação das membranas nasais e pelo excesso de muco. Ao bloquearem a ação da histamina, os anti-histamínicos reduzem a produção de muco e aliviam a congestão, o que os torna eficazes nestas situações. No entanto, no contexto em que a tosse está associada a infeções respiratórias, os anti-histamínicos não demonstram benefícios superiores ao placebo na melhoria da tosse. Mesmo quando administrados em associação com descongestionantes ou analgésicos, os anti-histamínicos apresentam efeitos limitados, proporcionando principalmente alívio de outros sintomas, como a congestão nasal, nos primeiros dias de tratamento. É importante destacar que os anti-histamínicos de primeira geração, como a difenidramina e a clorfenamina, podem oferecer algum alívio, não pela sua ação anti-histamínica direta, mas devido aos efeitos sedativos e antimuscarínicos, que contribuem para a redução da irritação na garganta e para a diminuição das secreções (DeGeorge et al. 2019).

Ao avaliar o gráfico referente à pontuação clínica da temperatura, é possível observar que no primeiro dia de avaliação as pontuações, do grupo controlo e do grupo Ancesol, eram semelhantes, tendo o grupo controlo uma pontuação ligeiramente superior. No segundo dia, os valores das suas pontuações foram iguais e no terceiro dia de avaliação o grupo Ancesol apresentou uma ligeira elevação, que não constitui, obrigatoriamente febre, podendo ser apenas uma situação de hipertermia.

Com os resultados obtidos neste estudo, não foi possível averiguar a eficácia do uso de um anti-histamínico na melhoria da temperatura na DRB em vitelos, uma vez que as diferenças entre grupos não foram estatisticamente significativas. Porém, num estudo realizado por Heckert e Hofmann em 1993, foi comprovada a eficácia da adição de um anti-histamínico ao tratamento de DRB em termos da melhoria da temperatura.

A técnica mais comum para a medição da temperatura corporal é através da medição da temperatura retal. Contudo, acarreta desvantagens por ser invasiva e requerer a contenção dos animais, que é um fator de stress tanto para o vitelo manuseado como para o restante grupo, não estando isenta de erros por parte do clínico (Bell et al. 2020). Os fatores que podem influenciar as medições da temperatura retal são a profundidade de inserção do termómetro, a forma como este é colocado (Bakony et al. 2023), ou mesmo a presença ou ausência de fezes no reto aquando da medição (Bell et al. 2020). Uma vez que houve algumas variações nos indivíduos que avaliaram os vitelos, estes fatores podem justificar os resultados obtidos. Um estudo realizado por Burfeind et al. (2010), demonstrou o impacto da profundidade de inserção do termómetro no reto, observando que a temperatura retal obtida a uma profundidade de inserção de 11,5 cm era até 0,4 °C mais alta em comparação com temperaturas obtidas a uma profundidade de inserção de 6 cm.

Quanto aos valores referentes à pontuação fecal, ambos os grupos mostraram melhorias ao longo dos dias de avaliação, mas a semelhança entre eles sugere que o anti-histamínico pode não ter sido um fator determinante para essa mudança e que a melhoria deste sinal clínico se deve ao tratamento protocolado administrado a ambos os grupos. As diferenças nas médias relativas à pontuação fecal para os animais dos dois grupos não foram estatisticamente significativas ($p = 0,58$), não sendo possível concluir que a administração do anti-histamínico foi eficaz na melhoria deste sinal clínico.

Segundo Willms Anke (2008), a clorfenamina administrada por via intravenosa na fase pré-operatória para a correção de deslocamento do abomaso, demonstrou efeitos benéficos na motilidade gástrica de bovinos. Esse tratamento favoreceu uma recuperação mais rápida da motilidade ruminal, assim como uma recuperação mais acelerada da motilidade do abomaso, além de resultar em níveis significativamente mais baixos de bilirrubina e glutamato desidrogenase, indicando uma melhor função hepática nos indivíduos tratados. Assim, seria de esperar que neste estudo o grupo Ancesol apresentasse melhorias mais significativas na pontuação fecal em comparação com o grupo de controlo.

4.2. Indicadores alimentares

Existem evidências de que a DRB implica alterações comportamentais em vitelos, como por exemplo, aumento do tempo que estes passam deitados, a redução na ingestão de leite e o comprometimento do seu crescimento. (Mijares et al. 2023). O uso de amamentadoras automáticas permite a análise das variáveis alimentares, e o seu registo possibilita a deteção precoce de doenças como a DRB (Bowen et al. 2021).

Através dos dados registados nas amamentadoras automáticas, foi possível recolher aqueles considerados mais relevantes para analisar neste estudo: percentagem de consumo de leite face ao disponibilizado por dia, velocidade de ingestão, ganho médio diário de peso (GMD) e número de visitas sem consumo.

O período escolhido para a avaliação destas variáveis abrangeu os cinco dias anteriores ao diagnóstico de doença respiratória e os quinze dias posteriores ao diagnóstico, sendo este período escolhido com base em evidências que comprovam que os animais afetados pela DRB podem apresentar alterações no seu comportamento e padrão alimentar até quatro dias antes do aparecimento de sinais clínicos evidentes (Kamel et al. 2024).

Após a análise estatística destas variáveis, foi possível concluir que foram obtidas diferenças estatisticamente significativas nas médias relativas à percentagem de consumo entre o grupo controlo e o grupo Ancesol, com um valor de $p < 0,001$. No entanto, as diferenças nas médias para os outros parâmetros, velocidade de ingestão (valor de $p = 0,53$), ganho médio diário (valor de $p = 0,13$) e número de visitas sem consumo (valor de $p = 0,65$) não foram estatisticamente significativas. Isto sugere que, embora o tratamento com o anti-histamínico tenha influenciado o consumo, não houve impacto significativo nos restantes parâmetros avaliados.

Ao analisar o gráfico 6, referente à percentagem de consumo das vitelas, podemos observar que durante todos os dias analisados (dia -5 a dia +15), o grupo Ancesol apresentou quase sempre uma percentagem de consumo maior, contudo as diferenças não foram acentuadas, com exceção de uma inversão entre os dias 1 e 3, em que o grupo controlo apresentou valores mais elevados. Ambos os grupos registaram uma queda no consumo no dia do diagnóstico (dia 0), algo que já seria expectável.

Diversos estudos conduzidos anteriormente, revelaram que a histamina atua como um composto anorexigénico através da estimulação dos recetores H1 da histamina (Jørgensen et al. 2007), por isso seria de esperar que a administração de um anti-histamínico aumentasse o apetite e consumo de alimento por parte dos animais.

No RCM do anti-histamínico utilizado (Ancesol®), não são referidas reações adversas para além deste medicamento ter um efeito ligeiramente sedativo, contudo, está descrito que a clorfenamina apresenta efeitos secundários em humanos, como perda de apetite, obstipação, vómitos, náuseas e secura da boca, nariz e garganta.

Quanto à velocidade de ingestão, nos dias que antecederam o diagnóstico (dia -5 a dia -1), ambos os grupos mostraram uma velocidade de ingestão semelhante, com valores próximos de 500 ml/minuto. No dia do diagnóstico (dia 0), a velocidade de ingestão do grupo de controlo diminuiu e a do grupo Ancesol aumentou. A partir desse ponto, houve um aumento gradual da velocidade de ingestão, atingindo cerca de 700 ml/minuto no final do período estudado (dia 15).

De acordo com um estudo realizado por Cramer et al. (2020), a velocidade de ingestão mostrou ser um comportamento importante para diagnosticar vitelos com DRB clínica, uma vez que estes vitelos apresentaram uma queda na velocidade de ingestão durante o período em que estavam doentes, contudo, não mostrou ser uma medida adequada para identificar vitelos com DRB subclínica. A velocidade de ingestão do leite pode também ser influenciada por certos fatores como a quantidade de leite disponível, fatores de gestão da exploração e o tamanho da tetina.

O GMD teve uma variação semelhante à observada na percentagem de consumo das vitelas. Observa-se que ambos os grupos apresentam GMD semelhantes antes do diagnóstico (dia -5 a dia -1). Após o diagnóstico (dia 0), o grupo tratado com Ancesol apresentou, de modo geral, um GMD superior ao do grupo de controlo, com uma diferença mais perceptível a partir do dia 3. Embora essa tendência positiva no grupo Ancesol persista, especialmente nos últimos dias analisados, as diferenças entre os grupos são inconsistentes e não indicam uma alteração significativa. O tratamento com Ancesol pode ter proporcionado alguma recuperação no GMD, mas sem significância estatística.

Antes do diagnóstico, o grupo controlo apresentou um número bastante mais elevado de visitas sem consumo (visitas não recompensadas), em comparação com o grupo Ancesol. Esta diferença de valores entre os grupos foi diminuindo a partir do dia -3. No dia do diagnóstico, ambos os grupos apresentaram níveis de visitas sem consumo semelhantes. No período após o diagnóstico, ambos os grupos apresentaram uma diminuição no número de visitas sem consumo, com o grupo Ancesol atingindo níveis mais próximos de zero antes do grupo controlo, apesar destas vitelas já apresentarem valores mais baixos de visitas sem consumo antes do diagnóstico.

Os resultados obtidos neste estudo estão de acordo com a maioria da bibliografia encontrada, uma vez que os vitelos doentes tendem a apresentar uma diminuição no

número de visitas não recompensadas, aumento do tempo que passam deitados e diminuição das vezes que se levantam (Cantor et al. 2022). Contudo, seria de esperar que as visitas sem consumo aumentassem nos últimos dias em que se avaliou o comportamento alimentar das vitelas, uma vez que estas estariam numa fase de recuperação da doença, e o comportamento expectável de um vitelo saudável inclui passar menos tempo deitados, visitar a amamentadora sem obrigatoriamente ingerirem leite e brincarem com a tetina.

A diminuição constante das visitas não recompensadas poderia ser justificada pela possibilidade das vitelas do estudo se encontrarem na fase de pré-desmame e, por isso, diminuiriam progressivamente as vezes que se dirigiam à amamentadora. Contudo, a idade média dos vitelos deste estudo (39,1 dias) não corrobora essa hipótese.

Este estudo apresentou algumas limitações, sendo a principal a dimensão da amostra. Outra limitação está relacionada com o tratamento das vitelas, uma vez que existiram diferenças na terapêutica aplicada às mesmas, dado a presença de casos que estavam a ser tratados pela segunda vez, que exigiram alteração no tratamento escolhido. Como mencionado anteriormente, os sinais clínicos não foram avaliados por apenas uma pessoa, o que pode ter gerado variações ao nível das pontuações atribuídas pelos diferentes observadores. A forma de alojamento destes animais também dificultou a sua observação individual podendo resultar em falhas na interpretação dos sinais clínicos, por parte do observador. Em termos de limitações causadas pelas amamentadoras automáticas, a autora observou que por vezes as vitelas visitavam as amamentadoras, mas o brinco não era lido pela máquina, principalmente nas visitas sem consumo, por isso os valores destas visitas podem não corresponder aos valores reais.

5. Conclusão

A DRB é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em bovinos de todas as idades, mas é especialmente debilitante em animais mais jovens, sendo um desafio para a indústria pecuária. Acarreta graves problemas económicos, associados à diminuição do desempenho dos animais, ao custo do tratamento e à melhoria das instalações. Além disso, pode levar a complicações secundárias, como inflamações crónicas ou timpanismo, que podem agravar o quadro clínico. É fundamental que novos estudos sejam conduzidos para melhorar o diagnóstico, a prevenção e o tratamento desta doença. Acompanhar a evolução do animal é extremamente útil porque permite perceber se o tratamento instituído foi o correto e identificar possíveis recaídas.

O uso de sistemas de pontuação clínica é uma prática já antiga para o diagnóstico precoce da DRB. Têm sido utilizados como apoio aos produtores, uma vez que são uma forma simples de registar os sinais clínicos mais comumente associados à doença. Contudo, existe a possibilidade de ocorrerem erros por parte de quem pontua os sinais clínicos, o que constitui uma desvantagem deste método. O uso de amamentadoras automáticas tem vindo a ganhar relevância no diagnóstico da DRB, uma vez que os vitelos alteram o seu comportamento alimentar quando estão doentes. Este método tem demonstrado uma maior precisão no diagnóstico de doenças, principalmente porque a obtenção e análise dos registos destas máquinas é fácil.

Quanto ao presente estudo, os resultados permitem concluir que o uso de anti-histamínicos, nomeadamente o Ancesol® - isto é, de clorfenamina – no tratamento de DRB teve impacto, apenas na percentagem de consumo de leite das vitelas. As diferenças nas médias relativas dos outros parâmetros não mostraram ser estatisticamente significativas sendo por isso difícil de compreender, apenas com os dados obtidos neste estudo, o potencial do uso de anti-histamínicos no tratamento da DRB.

A realização de um estudo prospetivo com uma amostra maior e, se possível, envolvendo animais de diferentes explorações, seria de grande utilidade, pois o tamanho reduzido da amostra neste estudo limita as conclusões que podem ser obtidas, exigindo uma interpretação cautelosa dos resultados. Além disso, seria ideal que a avaliação dos sinais clínicos e sua evolução fosse conduzida preferencialmente pelo mesmo clínico para assegurar maior consistência nas observações.

Bibliografia

- Abuelo A, Cullens F, Brester JL. 2021. Effect of preweaning disease on the reproductive performance and first-lactation milk production of heifers in a large dairy herd. *J Dairy Sci.* 104(6):7008–7017. doi:10.3168/jds.2020-19791.
- Abutarbush SM, Pollock CM, Wildman BK, Perrett T, Schunicht OC, Fenton RK, Hannon SJ, Vogstad AR, Jim GK, Booker CW. 2012. Evaluation of the diagnostic and prognostic utility of ultrasonography at first diagnosis of presumptive bovine respiratory disease. *Can J Vet Res.* 76(1):23–32.
- Aly SS, Karle BM, Williams DR, Maier GU, Dubrovsky S. 2020. Components of a risk assessment tool for prevention and control of bovine respiratory disease in preweaned dairy calves. *Anim Health Res Rev.* 21(2):153–159. doi:10.1017/S1466252320000201.
- Aly SS, Love WJ, Williams DR, Lehenbauer TW, Van Eenennaam A, Drake C, Kass PH, Farver TB. 2014. Agreement between bovine respiratory disease scoring systems for pre-weaned dairy calves. *Anim Health Res Rev.* 15(2):148–150. doi:10.1017/S1466252314000164.
- Amrine DE, White BJ, Larson R, Anderson DE, Mosier DA, Cernicchiaro N. 2013. Precision and accuracy of clinical illness scores, compared with pulmonary consolidation scores, in Holstein calves with experimentally induced *Mycoplasma bovis* pneumonia. *Am J Vet Res.* 74(2):310–5. doi:10.2460/ajvr.74.2.310.
- Bakony M, Kovács L, Kézér LF, Jurkovich V. 2023. The use of body surface temperatures in assessing thermal status of hutch-reared dairy calves in shaded and unshaded conditions. *Front Vet Sci.* 10. doi:10.3389/fvets.2023.1162708.
- Bäumer W, Roßbach K. 2010. Histamin als Immunmodulator. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology.* 8(7):495–504. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07346.x.
- Bell DJ, Macrae AI, Mitchell MA, Mason CS, Jennings A, Haskell MJ. 2020. Comparison of thermal imaging and rectal temperature in the diagnosis of pyrexia in pre-weaned calves using on farm conditions. *Res Vet Sci.* 131:259–265. doi:10.1016/J.RVSC.2020.05.004.
- Bindra S, Bose K, Thekkantavida AC, Grace Thomas Parambi D, Alsahli TG, Pant M, Pappachen LK, Kim H, Mathew B. 2024. FDA-approved drugs containing dimethylamine pharmacophore: a review of the last 50 years. *RSC Adv.* 14(38):27657–27696. doi:10.1039/d4ra04730c.
- Bowen JM, Haskell MJ, Miller GA, Mason CS, Bell DJ, Duthie CA. 2021. Early prediction of respiratory disease in preweaning dairy calves using feeding and activity behaviors. *J Dairy Sci.* 104(11):12009–12018. doi:10.3168/jds.2021-20373.
- Buczinski S, Forté G, Francoz D, Bélanger AM. 2014a. Comparison of thoracic auscultation, clinical score, and ultrasonography as indicators of bovine respiratory disease in preweaned dairy calves. *J Vet Intern Med.* 28(1):234–242. doi:10.1111/jvim.12251.
- Buczinski S, Forté G, Francoz D, Bélanger AM. 2014b. Comparison of thoracic auscultation, clinical score, and ultrasonography as indicators of bovine respiratory

- disease in preweaned dairy calves. *J Vet Intern Med.* 28(1):234–242. doi:10.1111/jvim.12251.
- Buczinski S, L Ollivett T, Dendukuri N. 2015. Bayesian estimation of the accuracy of the calf respiratory scoring chart and ultrasonography for the diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves. *Prev Vet Med.* 119(3–4):227–231. doi:10.1016/j.prevetmed.2015.02.018.
- Burfeind O, von Keyserlingk MAG, Weary DM, Veira DM, Heuwieser W. 2010. Short communication: Repeatability of measures of rectal temperature in dairy cows. *J Dairy Sci.* 93(2):624–627. doi:10.3168/jds.2009-2689.
- Calderón Bernal JM, Fernández A, Arnal JL, Baselga C, Benito Zuñiga A, Fernández-Garyzábal JF, Vela Alonso AI, Cid D. 2023. Cluster analysis of bovine respiratory disease (BRD)-associated pathogens shows the existence of two epidemiological patterns in BRD outbreaks. *Vet Microbiol.* 280. doi:10.1016/j.vetmic.2023.109701.
- Cantor MC, Costa JHC. 2022. Daily behavioral measures recorded by precision technology devices may indicate bovine respiratory disease status in preweaned dairy calves. *J Dairy Sci.* 105(7):6070–6082. doi:10.3168/jds.2021-20798.
- Cantor MC, Renaud DL, Neave HW, Costa JHC. 2022. Feeding behavior and activity levels are associated with recovery status in dairy calves treated with antimicrobials for Bovine Respiratory Disease. *Sci Rep.* 12(1). doi:10.1038/s41598-022-08131-1.
- Chai J, Capik SF, Kegley B, Richeson JT, Powell JG, Zhao J. 2022. Bovine respiratory microbiota of feedlot cattle and its association with disease. *Vet Res.* 53(1):4. doi:10.1186/s13567-021-01020-x.
- Chen SY, Bernardino PN, Fausak E, Van Noord M, Maier G. 2022. Scoping Review on Risk Factors and Methods for the Prevention of Bovine Respiratory Disease Applicable to Cow–Calf Operations. *Animals.* 12(3). doi:10.3390/ani12030334.
- Collie DDS. 1992. Pulmonary function changes and clinical findings associated with chronic respiratory disease in calves. *British Veterinary Journal.* 148(1):33–40. doi:10.1016/0007-1935(92)90064-8.
- Costa JHC, Cantor MC, Neave HW. 2021. Symposium review: Precision technologies for dairy calves and management applications. In: *Journal of Dairy Science.* Vol. 104. Elsevier Inc. p. 1203–1219.
- Cramer C, Proudfoot K, Ollivett T. 2020. Automated feeding behaviors associated with subclinical respiratory disease in preweaned dairy calves. *Animals.* 10(6):1–9. doi:10.3390/ani10060988.
- Cramer MC, Ollivett TL. 2019. Growth of preweaned, group-housed dairy calves diagnosed with respiratory disease using clinical respiratory scoring and thoracic ultrasound—A cohort study. *J Dairy Sci.* 102(5):4322–4331. doi:10.3168/jds.2018-15420.
- Cuvillo A Del, Bartra J, Dávila IJ. 2006. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines Dupilumab Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps View project Oralair View project. <https://www.researchgate.net/publication/6450578>.

- Decaris N, Buczinski S, Tárdon DIC, Camargo L, Schillemer NR, Hagen SCF, Woolums AR, Gomes V. 2022. Diagnostic accuracy of Wisconsin and California scoring systems to detect bovine respiratory disease in preweaning dairy calves under subtropical environmental conditions. *J Dairy Sci.* 105(9):7750–7763. doi:10.3168/jds.2021-21491.
- DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. 2019. Treatment of the Common Cold. *Am Fam Physician.* 100(5):281–289.
- Delabougliše A, James A, Valarcher JF, Hagglünd S, Raboisson D, Rushton J. 2017. Linking disease epidemiology and livestock productivity: The case of bovine respiratory disease in France. *PLoS One.* 12(12). doi:10.1371/journal.pone.0189090.
- Dißmann L, Reinhold P, Smith HJ, Amon T, Sergeeva A, Hoffmann G. 2023. Evaluation of a Respiration Rate Sensor for Recording Tidal Volume in Calves under Field Conditions. *Sensors.* 23(10). doi:10.3390/s23104683.
- Doyle D, Credille B, Lehenbauer TW, Berghaus R, Aly SS, Champagne J, Blanchard P, Crossley B, Berghaus L, Cochran S, et al. 2017. Agreement Among 4 Sampling Methods to Identify Respiratory Pathogens in Dairy Calves with Acute Bovine Respiratory Disease. *J Vet Intern Med.* 31(3):954–959. doi:10.1111/jvim.14683.
- Eberhart NL, Storer JM, Caldwell M, Saxton AM, Krawczel PD. 2017. Behavioral and physiologic changes in Holstein steers experimentally infected with *Mannheimia haemolytica*. *Am J Vet Res.* 78(9):1056–1064. doi:10.2460/ajvr.78.9.1056.
- ECCLES R, VAN CAUWENBERGE P, TETZLOFF W, BORUM P. 1995. A Clinical Study to Evaluate the Efficacy of the Antihistamine Doxylamine Succinate in the Relief of Runny Nose and Sneezing Associated with Upper Respiratory Tract Infection. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 47(12 A):990–993. doi:10.1111/j.2042-7158.1995.tb03283.x.
- Fahkrajang W, Sudaryatma PE, Mekata H, Hamabe S, Saito A, Okabayashi T. 2021. Bovine respiratory coronavirus enhances bacterial adherence by upregulating expression of cellular receptors on bovine respiratory epithelial cells. *Vet Microbiol.* 255. doi:10.1016/j.vetmic.2021.109017.
- Ferraro S, Fecteau G, Dubuc J, Francoz D, Rousseau M, Roy JP, Buczinski S. 2021. Scoping review on clinical definition of bovine respiratory disease complex and related clinical signs in dairy cows. *J Dairy Sci.* 104(6):7095–7108. doi:10.3168/jds.2020-19471.
- Foster AP, McKelvie J, Cunningham FM. 1998. Proceedings of the Congress of the British Small Animal Veterinary Association. <http://veterinaryrecord.bmj.com/>.
- Fulton RW. 2009 Jan 1. Viral Diseases of the Bovine Respiratory Tract. *Current Veterinary Therapy: Food Animal Practice.*:171–191. doi:10.1016/B978-141603591-6.10042-9.
- Fulton RW. 2020. Viruses in Bovine Respiratory Disease in North America: Knowledge Advances Using Genomic Testing. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice.* 36(2):321–332. doi:10.1016/j.cvfa.2020.02.004.

- Gershwin LJ, Anderson ML, Wang C, Berghaus LJ, Kenny TP, Gunther RA. 2011. Assessment of IgE response and cytokine gene expression in pulmonary efferent lymph collected after ovalbumin inhalation during experimental infection of calves with bovine respiratory syncytial virus. *Am J Vet Res.* 72(1):134–145. doi:10.2460/ajvr.72.1.134.
- Gorden PJ, Plummer P. 2010. Control, management, and prevention of bovine respiratory disease in dairy calves and cows. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice.* 26(2):243–259. doi:10.1016/j.cvfa.2010.03.004.
- Heckert HP, Hofmann W. 1993. [Clinical indications of an auxiliary effect of antihistamines (parenteral benadryl) in the treatment of RSV infections of cattle]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 106(7):230–5.
- Holschbach CL, Raabis SM, Ollivett TL. 2019. Effect of antibiotic treatment in preweaned Holstein calves after experimental bacterial challenge with *Pasteurella multocida*. *J Dairy Sci.* 102(12):11359–11369. doi:10.3168/jds.2019-16992.
- Jensen MB, Jensen A, Vestergaard M. 2020. The effect of milk feeding strategy and restriction of meal patterning on behavior, solid feed intake, and growth performance of male dairy calves fed via computer-controlled milk feeders. *J Dairy Sci.* 103(9):8494–8506. doi:10.3168/jds.2020-18166.
- Jolly S, Robinson NE, Desmecht DJ. 2003. Effect of histamine on lung contractile elements in growing cattle. *Am J Vet Res.* 64(7):819–822. doi:10.2460/ajvr.2003.64.819.
- Jørgensen EA, Knigge U, Warberg J, Kjær A. 2007. Histamine and the regulation of body weight. *Neuroendocrinology.* 86(3):210–214. doi:10.1159/000108341.
- Jorgensen MW, Adams-Progar A, de Passillé AM, Rushen J, Godden SM, Chester-Jones H, Endres MI. 2017. Factors associated with dairy calf health in automated feeding systems in the Upper Midwest United States. *J Dairy Sci.* 100(7):5675–5686. doi:10.3168/jds.2016-12501.
- Kamel MS, Davidson JL, Verma MS. 2024. Strategies for Bovine Respiratory Disease (BRD) Diagnosis and Prognosis: A Comprehensive Overview. *Animals.* 14(4). doi:10.3390/ani14040627.
- Kaura R, Dorbek-Kolin E, Loch M, Viidu D-A, Orro T, Mõtus K. 2024 Mar. Association of clinical respiratory disease signs and lower respiratory tract bacterial pathogens with systemic inflammatory response in pre-weaned dairy calves. *J Dairy Sci.* doi:10.3168/jds.2023-24084.
- Klein BG. 2020. *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology.* 6th ed. Elsevier .
- Knauer WA, Godden SM, Dietrich A, James RE. 2017. The association between daily average feeding behaviors and morbidity in automatically fed group-housed preweaned dairy calves. *J Dairy Sci.* 100(7):5642–5652. doi:10.3168/jds.2016-12372.
- Lean IJ, Westwood CT, Golder HM, Vermunt JJ. 2013. Impact of nutrition on lameness and claw health in cattle. *Livest Sci.* 156(1–3):71–87. doi:10.1016/j.livsci.2013.06.006.

- Love WJ, Lehenbauer TW, Van Eenennaam AL, Drake CM, Kass PH, Farver TB, Aly SS. 2016. Sensitivity and specificity of on-farm scoring systems and nasal culture to detect bovine respiratory disease complex in preweaned dairy calves. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 28(2):119–128. doi:10.1177/1040638715626204.
- Love WJ, Lehenbauer TW, Kass PH, Van Eenennaam AL, Aly SS. 2014. Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves. *PeerJ*. 2014(1). doi:10.7717/peerj.238.
- Lowie T, Van Leenen K, Jourquin S, Pas ML, Bokma J, Pardon B. 2022. Differences in the association of cough and other clinical signs with ultrasonographic lung consolidation in dairy, veal, and beef calves. *J Dairy Sci*. 105(7):6111–6124. doi:10.3168/jds.2021-21570.
- Madsen TG, Trout DR, Cieslar SRL, Purdie NG, Nielsen MO, Cant JP. 2008. The histamine H1 receptor is not involved in local control of mammary blood flow in dairy cows. *J Dairy Sci*. 91(6):2461–2468. doi:10.3168/jds.2007-0845.
- Maier G. U., Love WJ, Karle BM, Dubrovsky SA, Williams DR, Champagne JD, Anderson RJ, Rowe JD, Lehenbauer TW, Van Eenennaam AL, et al. 2019. Management factors associated with bovine respiratory disease in preweaned calves on California dairies: The BRD 100 study. *J Dairy Sci*. 102(8):7288–7305. doi:10.3168/jds.2018-14773.
- Maier Gabriele U., Rowe JD, Lehenbauer TW, Karle BM, Williams DR, Champagne JD, Aly SS. 2019. Development of a clinical scoring system for bovine respiratory disease in weaned dairy calves. *J Dairy Sci*. 102(8):7329–7344. doi:10.3168/jds.2018-15474.
- McGuirk SM. 2008. Disease Management of Dairy Calves and Heifers. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*. 24(1):139–153. doi:10.1016/j.cvfa.2007.10.003.
- McGuirk SM, Peek SF. 2014. Timely diagnosis of dairy calf respiratory disease using a standardized scoring system. *Anim Health Res Rev*. 73(4):145–147. doi:10.1017/S1466252314000267.
- Mescher AL. 2021. The Respiratory System. In: Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 16e. New York, NY: McGraw Hill. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1184201247.
- Mijares S, Edwards-Callaway L, Roman-Muniz IN, Coetzee JF, Applegate TJ, Cramer MC. 2023. Veterinarians' perspectives of pain, treatment, and diagnostics for bovine respiratory disease in preweaned dairy calves. *Frontiers in Pain Research*. 4. doi:10.3389/fpain.2023.1076100.
- Morrison J, Renaud DL, Churchill KJ, Costa JHC, Steele MA, Winder CB. 2021. Predicting morbidity and mortality using automated milk feeders: A scoping review. *J Dairy Sci*. 104(6):7177–7194. doi:10.3168/jds.2020-19645.
- Murphy, L. 2001. Antihistamine toxicosis. *VETERINARY MEDICINE-BONNER SPRINGS THEN EDWARDSVILLE-*, 96(10), 752-765.

- Murray GM, O'Neill RG, More SJ, McElroy MC, Earley B, Cassidy JP. 2016. Evolving views on bovine respiratory disease: An appraisal of selected control measures – Part 2. *Veterinary Journal*. 217:78–82. doi:10.1016/j.tvjl.2016.09.013.
- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélud P. 2015. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res*. 11(1). doi:10.1186/s12917-015-0514-6.
- Ollivett TL. 2020. Brd treatment failure: Clinical and pathologic considerations. *Anim Health Res Rev*. 21(2):175–176. doi:10.1017/S1466252320000328.
- Ollivett TL, Caswell JL, Nydam D V., Duffield T, Leslie KE, Hewson J, Kelton D. 2015. Thoracic Ultrasonography and Bronchoalveolar Lavage Fluid Analysis in Holstein Calves with Subclinical Lung Lesions. *J Vet Intern Med*. 29(6):1728–1734. doi:10.1111/jvim.13605.
- Otten ND, Skarbye AP, Krogh MA, Michelsen AM, Nielsen LR. 2023. Monitoring bovine dairy calf health and related risk factors in the first three months of rearing. *Acta Vet Scand*. 65(1). doi:10.1186/s13028-023-00708-8.
- Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WLS, Stark H, Thurmond RL, Haas HL. 2015. International union of basic and clinical pharmacology. XCVIII. histamine receptors. *Pharmacol Rev*. 67(3):601–655. doi:10.1124/pr.114.010249.
- Pardon B, Buczinski S. 2020a. Bovine Respiratory Disease Diagnosis: What Progress Has Been Made in Infectious Diagnosis? *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*. 36(2):425–444. doi:10.1016/j.cvfa.2020.03.005.
- Pardon B, Buczinski S. 2020b. Bovine Respiratory Disease Diagnosis: What Progress Has Been Made in Infectious Diagnosis? *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*. 36(2):425–444. doi:10.1016/j.cvfa.2020.03.005.
- Probo M, Veronesi MC. 2022. Clinical Scoring Systems in the Newborn Calf: An Overview. *Animals*. 12(21). doi:10.3390/ani12213013.
- Quimby WF, Sowell BF, Bowman JGP, Branine ME, Hubbert ME, Sherwood HW. 2001. Application of feeding behaviour to predict morbidity of newly received calves in a commercial feedlot. *Can J Anim Sci*. 81(3):315–320. doi:10.4141/A00-098.
- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. 2007. *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep*. In: *A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*. 10th ed. London, UK: Elsevier Saunders. p. 966–994.
- Rhodes V, Ryan EG, Hayes CJ, McAloon C, O'Grady L, Hoey S, Mee JF, Pardon B, Earley B, McAloon CG. 2021. Diagnosis of respiratory disease in preweaned dairy calves using sequential thoracic ultrasonography and clinical respiratory scoring: Temporal transitions and association with growth rates. *J Dairy Sci*. 104(10):11165–11175. doi:10.3168/jds.2021-20207.
- Riviere JE, Papich MG. 2018. *Veterinary Pharmacology and therapeutics*. Tenth ed. Riviere JE, Papich MG, editors. JohnWiley and Sons, Inc.
- Rizvi SAA, Ferrer G, Khawaja UA, Sanchez-Gonzalez MA. 2024. Chlorpheniramine, an Old Drug with New Potential Clinical Applications: A Comprehensive Review of the

- Literature. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*. 19(2):137–145. doi:10.2174/2772432817666220601162006.
- Rosenberger K, Costa JHC, Neave HW, von Keyserlingk MAG, Weary DM. 2017. The effect of milk allowance on behavior and weight gains in dairy calves. *J Dairy Sci*. 100(1):504–512. doi:10.3168/jds.2016-11195.
- Roszbach, Kristine & Strattner, A. & Meurer, Dirk. 2016. The use of H1-antihistamines in veterinary medicine. 97. 1012-1020.
- Ruby KW, Griffith RW, Kaeberle ML. 2002. Histamine production by *Haemophilus somnus*. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 25(1):13–20. doi:10.1016/s0147-9571(01)00015-7.
- Sanchez-Gonzalez M, Rizvi SA, Torres J, Ferrer G. 2021 Mar 31. A Randomized Controlled Pilot Trial to Test the Efficacy of Intranasal Chlorpheniramine Maleate With Xylitol for the Treatment of Allergic Rhinitis. *Cureus*. doi:10.7759/cureus.14206.
- Simons FER, Simons KJ. 2011. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 128(6). doi:10.1016/j.jaci.2011.09.005.
- Singh B. 2018. Dyce, Sack, and Wensing's textbook of veterinary anatomy. 5th ed. Elsevier.
- Smith BP, Van Metre DC, Pusterla N. 2020. *Large Animal Internal Medicine*. 6th ed. Elsevier.
- Stanton A. 2009. Challenges and opportunities for managing respiratory disease in dairy calves. *Animal health research reviews / Conference of Research Workers in Animal Diseases*. 10(2):113–115. doi:10.1017/S1466252309990132.
- Stilwell G. 2013. *Clínica de bovinos*. Publicações Ciência & Vida.
- Stokstad M, Klem TB, Myrmel M, Oma VS, Toftaker I, Østerås O, Nødtvedt A. 2020a. Using Biosecurity Measures to Combat Respiratory Disease in Cattle: The Norwegian Control Program for Bovine Respiratory Syncytial Virus and Bovine Coronavirus. *Front Vet Sci*. 7. doi:10.3389/fvets.2020.00167.
- Stokstad M, Klem TB, Myrmel M, Oma VS, Toftaker I, Østerås O, Nødtvedt A. 2020b. Using Biosecurity Measures to Combat Respiratory Disease in Cattle: The Norwegian Control Program for Bovine Respiratory Syncytial Virus and Bovine Coronavirus. *Front Vet Sci*. 7. doi:10.3389/fvets.2020.00167.
- Svensson C, Liberg P. 2006. The effect of group size on health and growth rate of Swedish dairy calves housed in pens with automatic milk-feeders. *Prev Vet Med*. 73(1):43–53. doi:10.1016/j.prevetmed.2005.08.021.
- Taylor JD, Fulton RW, Lehenbauer TW, Step DL, Confer AW. 2010. The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for predisposing factors? *Can Vet J*. 51(10):1095–102.
- Thomas LH, Stott EJ, Collins AP, Jebbett NJ, Stark AJ. 1977. Evaluation of respiratory disease in calves: comparison of disease response to different viruses. *Res Vet Sci*. 23(2):157–64.

- Travi BL. 2022. Current status of antihistamine drugs repurposing for infectious diseases. *Med Drug Discov.* 15. doi:10.1016/j.medidd.2022.100140.
- USDA. 2012. Dairy Heifer Raiser, 2011. 'An overview of operations that specialize in raising dairy heifers'. Fort Collins, Colorado.
- USDA. 2018. Dairy 2014 'Health and Management Practices on U.S. Dairy Operations, 2014'. Fort Collins, Colorado
- Van Driessche L, Valgaeren BR, Gille L, Boyen F, Ducatelle R, Haesebrouck F, Deprez P, Pardon B. 2017. A Deep Nasopharyngeal Swab Versus Nonendoscopic Bronchoalveolar Lavage for Isolation of Bacterial Pathogens from Preweaned Calves With Respiratory Disease. *J Vet Intern Med.* 31(3):946–953. doi:10.1111/jvim.14668.
- Verhoeff J, Wierda A, van Nieuwstadt APKMI. 1985. Correlation of a disease scoring system with arterial PO₂ values in respiratory syncytial virus infection in calves. *Vet Q.* 7(2):106–111. doi:10.1080/01652176.1985.9693965.
- White BJ, Renter DG. 2009. Bayesian estimation of the performance of using clinical observations and harvest lung lesions for diagnosing bovine respiratory disease in post-weaned beef calves. *J Vet Diagn Invest.* 21(4):446–53. doi:10.1177/104063870902100405.
- Willms Anke. 2008. Der Einfluss von Chlorpheniramin, Ascorbinsäure und Thiamin auf die klinische Rekonvaleszenz, die Labmagenentleerung und den antioxidativen Status bei Kühen mit linksseitiger Labmagenverlagerung [Diss. med. vet]. Universität Leipzig.
- Wolfger B, Schwartzkopf-Genswein KS, Barkema HW, Pajor, E. A., Levy M, Orsel K. 2015. Feeding behavior as an early predictor of Bovine Respiratory Disease in North American Feedlot Systems. *American Society of Animal Science.* 93:377–385.
- Zhang Z, Zhang C, Zhong Y, Yang S, Deng F, Li Y, Chai J. 2023. The spatial dissimilarities and connections of the microbiota in the upper and lower respiratory tract of beef cattle. *Front Cell Infect Microbiol.* 13. doi:10.3389/fcimb.2023.1269726.