



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS  
CURSO DE MESTRADO**



# **INTOXICAÇÃO POR UREIA EM BOVINOS: UMA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA**

**AMANDA GIMELLI**

Campo Grande – MS

2022

**AMANDA GIMELLI**

**INTOXICAÇÃO POR UREIA EM BOVINOS: UMA  
ABORDAGEM DIAGNÓSTICA**

***UREA POISONING IN CATTLE:  
A DIAGNOSTIC APPROACH***

**AMANDA GIMELLI**

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Antônio Amaral de Lemos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias.

Campo Grande – MS

2022

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por iluminar os meus passos e sempre se fazer presente em cada detalhe de minha vida. Aos meus pais, Túlio e Eliane, que sempre apoiaram a minha caminhada, me dando confiança e coragem para vencer todos os desafios, e acreditando em mim, mesmo nas vezes em que duvidei. As minhas irmãs e sobrinhas, que são meu maior apoio e esperança. Ao meu parceiro de todos os momentos, Rafael, pelo suporte fundamental que exerceu neste período. Ao meu orientador, professor Ricardo Lemos, peça fundamental que me permitiu seguir nesta jornada e me proporcionou muitos ensinamentos, desde a graduação até aqui. Aos demais professores, colaboradores e alunos do Laboratório de Anatomia Patológica, que fizeram parte do início da minha caminhada profissional, aos quais também devo grandes aprendizados. Aos professores do mestrado por dividirem comigo seu conhecimento e me permitirem subir mais um degrau. Ao comandante Ribeiro, por apoiar o seguimento de minha jornada acadêmica em um momento crucial. Aos colegas e amigos que a Marinha do Brasil me deu, e que se fizeram presentes quando mais precisei. A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo período de financiamento, o qual me possibilitou seguir buscando aperfeiçoamento e conhecimento. A todos, minha imensa gratidão.

---

## SUMÁRIO

---

<b>RESUMO</b> .....	vii
<b>Abstract</b> .....	viii
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	10
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	11
<b>4. RESULTADOS</b> .....	12
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	25
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	30
<b>7. IMPACTO ECONÔMICO, SOCIAL, TECNOLÓGICO E/OU INOVAÇÃO</b> .....	31
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	32
<b>ANEXO</b> .....	38
<b>Artigo</b> .....	39

---

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1. Exames complementares realizados em animais apresentando quadros de intoxicação experimental ou espontânea por ureia.....	17
Tabela 2. Características epidemiológicas dos surtos de intoxicação por ureia acompanhados pelo LAP-FAMEZ no período de Janeiro de 2015 a Dezembro de 2021.....	20

---

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Porcentagem de entrevistados que relatou cada uma das circunstâncias de ocorrência observadas nos surtos de intoxicação por ureia.....	24
Figura 2. Motivos relatados pelos entrevistados para não realização de necropsia e/ou envio de material para diagnóstico.....	25
Figura 3. Quantidade de animais acometidos por surto observado, segundo os entrevistados.....	25
Figura 4. Abordagem diagnóstica sugerida em casos suspeitos de intoxicação por ureia.....	31

## Resumo

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

**GIMELLI, A. 2022. Intoxicação por ureia em bovinos: uma abordagem diagnóstica. MESTRADO – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, 2022.** A ureia é uma substância que se apresenta em estado sólido, sendo higroscópica e solúvel em água. Por destacar-se como uma fonte de nitrogênio não proteico (NNP) é muito utilizada como substituta parcial da proteína na alimentação de bovinos, o que se deve a capacidade da microbiota ruminal de utilizar o nitrogênio (N) na síntese de proteína microbiana que posteriormente é utilizada pelo hospedeiro. Apesar das vantagens envolvendo seu uso, a ureia apresenta também limitações, sendo a principal delas a estreita margem entre as doses metabolizáveis e doses tóxicas ou fatais. Sendo assim, para que a mesma possa ser utilizada com segurança é necessário um período de adaptação, com aumento gradual do consumo e que este não exceda a dose máxima. A intoxicação por ureia se caracteriza por quadros clínicos de evolução rápida e geralmente fatal, sendo frequente em animais não adaptados, mas podendo ocorrer naqueles com prévia adaptação. O objetivo deste estudo é caracterizar os aspectos clínicos, epidemiológicos e patológicos da intoxicação por ureia em bovinos. Adicionalmente foram realizadas entrevistas com médicos veterinários com o objetivo de avaliar a percepção dos mesmos em relação aos surtos de intoxicação por ureia, na expectativa de se obter um quadro comparativo entre os casos recebidos pelo laboratório, levantamentos publicados e a situação desta condição a campo. No período do estudo retrospectivo apenas quatro surtos foram acompanhados, sendo que somente em um deles foi possível comprovar a ingestão de quantidades tóxicas de ureia, através de reprodução experimental. Dos 35 participantes das entrevistas, 88,9% afirmaram já ter atendido mais de um caso compatível com intoxicação por ureia, porém 87,5% destes relataram não ter realizado necropsia e/ou feito envio de material para confirmação do diagnóstico. Os fatores mais citados para o não envio de material foram “não julgar necessário” (63%) e animais serem encontrados em autólise (17%). O consumo após chuva foi a circunstância de intoxicação mais citada pelos entrevistados (56,3%), seguido da falta de adaptação dos animais (43,8%), esta sendo também a mais frequente nos surtos acompanhados pelo laboratório (3/4). Através deste estudo foi possível observar que a realidade da intoxicação por ureia pode ser muito distante daquela relatada em levantamentos anteriores e, devido a dificuldade observada na abordagem diagnóstica, esperamos que este trabalho constitua um guia útil para veterinários de campo.

39 Palavras-chave: amônia, doenças de bovinos, diagnóstico, epidemiologia, ureia

40

## Abstract

41 **GIMELLI, A. Urea poisoning in cattle: a diagnostic approach. MESTRADO –**  
42 **Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Faculdade de**  
43 **Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do**  
44 **Sul, Campo Grande, MS, 2022.** Urea is a solid, hygroscopic and soluble in water  
45 substance. It stands out as a source of non-protein nitrogen (NPN) and it is widely  
46 used as a partial replacement of protein in cattle feed, which is due to the ability of  
47 the ruminal microbiota to use nitrogen (N) in the synthesis of microbial protein that  
48 later is used by the host. Despite the advantages involving its use, urea also has  
49 limitations, the main one being the narrow margin between metabolizable and  
50 toxic or fatal doses. Therefore, to be used safely, an adaptation period is  
51 necessary, with a gradual increase in consumption and not exceeding the  
52 maximum dose. Urea intoxication is characterized by rapid, and usually fatal,  
53 evolution, being frequent in non-adapted animals, but can occur in those with  
54 previous adaptation. The aim of this study is to review the clinical, epidemiological  
55 and pathological aspects of urea intoxication. In addition, interviews were carried  
56 out with veterinarians that frequently send material for diagnosis to LAP-FAMEZ in  
57 order to assess their perception of the outbreaks of urea poisoning, in the hope to  
58 obtain a comparative picture between the cases received by the laboratory and  
59 published surveys and the situation of this condition in the field. In the period of the  
60 retrospective study, only four outbreaks were followed, and only in one of them  
61 was it possible to prove the ingestion of toxic amounts of urea, through  
62 experimental reproduction. Of the 35 participants in the interviews, 88.9% said  
63 they had already seen more than one case compatible with urea intoxication, but  
64 87.5% of them reported not having performed a necropsy and/or sent material to  
65 confirm the diagnosis. The most cited factors for not sending material were “not  
66 deemed it necessary” (63%) and animals found in autolysis (17%). Consumption  
67 after rain was the most cited intoxication circumstance by the interviewees  
68 (56.3%), followed by the animals' lack of adaptation (43.8%), which is also the  
69 most frequent in outbreaks monitored by the laboratory (3/4). Through this study it  
70 was possible to observe that the reality of urea intoxication may be very distant  
71 from that reported in previous studies, and due to the difficulty often observed in  
72 the diagnostic approach, we hope that it constitutes a useful guide for field  
73 veterinarians.

74

75 Keywords: ammonia, cattle diseases, diagnosis, epidemiology, urea

76

77

## 78 1. INTRODUÇÃO

79 A ureia é um composto orgânico que se apresenta em estado sólido, na cor  
80 branca, sendo higroscópica e solúvel em água. Destaca-se como uma fonte de  
81 nitrogênio não proteico (NNP), assim como o nitrato, e devido ao seu baixo custo  
82 em relação às fontes convencionais, sendo utilizada como substituto parcial da  
83 proteína verdadeira fornecida a bovinos. Seu fornecimento costuma ser realizado  
84 como parte de blocos nutricionais, do suplemento concentrado, com misturas  
85 múltiplas minerais ou mistura de melaço (GONÇALVES et al., 2011). A ureia,  
86 uma vez no rúmen, é convertida em amônia, que associada a uma fonte de  
87 carboidratos fermentáveis promove o crescimento dos microrganismos e a síntese  
88 de proteína microbiana, que será utilizada pelo hospedeiro. É geralmente  
89 reconhecido que intoxicação por ureia é o mesmo que intoxicação por amônia,  
90 sendo esta o verdadeiro princípio tóxico (WHITEHAIR, 1989; PARKES &  
91 SHILTON, 2019).

92 A utilização da ureia na bovinocultura traz vantagens econômicas, por  
93 exemplo: 100 gramas de ureia podem ser convertidos em até 287 gramas de  
94 equivalente proteína bruta para o animal, possibilitando o seu uso para adequar a  
95 ração em proteína degradável no rúmen (WHITEHAIR, 1989). Além disso, é de  
96 simples implantação, com menor custo (quando comparado a outras fontes de  
97 proteína), especialmente no período da seca, e o produto é de acessível  
98 (GONÇALVES et al., 2011). Apesar dos benefícios, a ureia apresenta também  
99 limitações como a baixa aceitabilidade pelos animais (quando pura), segregação  
100 quando misturada a outras substâncias e, principalmente, a proximidade entre as  
101 doses metabolizáveis e doses tóxicas ou fatais, causando perdas de animais  
102 devido ao consumo acidental ou inadequado (WHITEHAIR, 1989; SHAIKAT et al.,  
103 2012).

104 A intoxicação se caracteriza por quadros clínicos de evolução rápida e  
105 geralmente fatal (SHARMA et al., 2016). Considerando que animais adaptados ao  
106 consumo se tornam menos suscetíveis à intoxicação, esta ocorre principalmente  
107 em bovinos não adaptados. No entanto, mesmo após a adaptação os animais  
108 podem manifestar sinais clínicos e até morte, caso venham a ingerir quantidades  
109 superiores àquela que estavam habitados a consumir (ANTONELLI, 2003;  
110 GONÇALVES et al., 2011; SHARMA et al., 2016). Apesar de a ureia ser citada



111 como uma das suspeitas mais comuns de intoxicação em bovinos (PARKES &  
112 SHILTON, 2019), no Brasil, os relatos são esparsos e em sua maioria pouco  
113 elucidativos. Mortes por diferentes causas tóxicas em bovinos variam entre 6,4%  
114 a 25% dos diagnósticos em laboratórios veterinários (LUCENA, 2010; SCHILD et  
115 al., 2013; SOUZA et al., 2015; PUPIN et al., 2019; MOLOSSI et al., 2021)  
116 chegando a 38,6% quando os dados são retirados de categorias específicas,  
117 como doenças que cursam com sinais neurológicos (QUEIROZ et al., 2018). A  
118 intoxicação por ureia aparece nesses trabalhos apresentando valores entre 0,42%  
119 e 1,18% do total de casos (SCHILD et al., 2013; SOUZA et al., 2015; QUEIROZ et  
120 al., 2018; PUPIN et al., 2019).

121 Estes dados podem não refletir a realidade do problema, uma vez que os  
122 mesmos são baseados em levantamentos de laboratórios de patologia animal –  
123 baseados em necropsias – e a intoxicação por ureia frequentemente não permite  
124 tal procedimento já que muitas vezes, devido à característica aguda desta  
125 condição, os casos são descritos como “morte súbita”, e os animais são  
126 encontrados mortos, impossibilitando a abordagem diagnóstica completa por meio  
127 de necropsia e coleta de amostras (CLARK et al., 1951; ALDEN et al., 1976;  
128 SHAIKAT et al., 2012). O papel da ureia nas mortes dos animais por vezes é  
129 confuso, e a determinação do diagnóstico pelos veterinários é problemática em  
130 muitas situações, já que apenas o fato de o animal ter consumido não é  
131 conclusivo. Ainda, na maioria das vezes os surtos estão ligados diretamente a  
132 alimentação, podendo haver envolvimento de responsabilidades e disputas  
133 judiciais, o que *per se* pode ser um fator relevante para a busca do diagnóstico  
134 (WHITEHAIR, 1989). Além disso, a metodologia para se obter um diagnóstico  
135 conclusivo (KITAMURA et al., 2002; SHARMA et al., 2016) é de difícil aplicação  
136 prática, especialmente a campo.

## 137 **2. OBJETIVOS**

### 138 **2.1. Objetivo Geral**

139 Caracterizar os principais aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopa-  
140 tológicos da intoxicação por ureia em bovinos.

### 141 **2.2. Objetivos Específicos**

142

143           Caracterizar a intoxicação por ureia em bovinos através de uma breve revi-  
144 são e de um estudo retrospectivo dos casos encaminhados para o Laboratório de  
145 Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Uni-  
146 versidade Federal do Mato Grosso do Sul (LAP-FAMEZ), utilizando os dados ob-  
147 tidos para abordar a conduta diagnóstica, considerando as limitações encontradas  
148 a campo.

149           Investigar os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da intoxicação  
150 por ureia observados por médicos veterinários de campo.

### 151 **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### 152 **3.1. Revisão de literatura**

153           Foi realizada uma revisão sobre o tema em diferentes bases de dados  
154 científicos, sendo PUBMED, SCIELO, Web of Science e Portal de periódicos  
155 CAPES as principais. Foram incluídos relatos de caso e trabalhos experimentais  
156 envolvendo o tema. As palavras-chave utilizadas para pesquisa foram: ureia,  
157 amônia, intoxicação, bovino e diagnóstico (em inglês: urea, ammonia, poisoning,  
158 cattle and diagnosis). Também foram incluídos levantamentos de dados  
159 realizados por laboratórios de diagnóstico veterinário (principalmente laboratórios  
160 de patologia) sobre causas de mortalidades em bovinos no Brasil (palavras-  
161 chave: estudo retrospectivo, doenças tóxicas, epidemiologia, doenças de  
162 bovinos). A partir dessas buscas foi realizada uma revisão abordando o histórico  
163 das intoxicações, patogenia, epidemiologia, aspectos clínicos e critérios para os  
164 diagnósticos.

#### 165 **3.2. Estudo retrospectivo**

166           Realizou-se um levantamento nos arquivos de laudos do LAP-FAMEZ para  
167 seleção daqueles referentes a diagnósticos de intoxicação por ureia entre Janeiro  
168 de 2015 e Dezembro de 2021. Para o presente estudo foram selecionados surtos  
169 que continham informações epidemiológicas, clínicas e anatomopatológicas que  
170 permitiram o diagnóstico. Todas as informações e procedimentos  
171 complementares foram coletados das fichas de cada surto. Entendeu-se por  
172 surto o aparecimento súbito e aumento não esperado de uma doença dentro de  
173 um curto período de tempo, geograficamente restrito (ORGANIZAÇÃO PAN-  
174 AMERICANA DA SAÚDE, 2010). Casos experimentais e amostras originárias de  
175 outros estados não foram incluídos.

### 176 **3.3. Investigação epidemiológica**

177 A investigação baseou-se na aplicação de questionários contendo  
178 perguntas objetivas e discursivas sobre as observações dos Médicos Veterinários  
179 do Estado de Mato Grosso do Sul em relação a casos compatíveis com  
180 intoxicação por ureia em bovinos. Os 35 entrevistados foram selecionados por  
181 manterem uma rotina de encaminhamento de materiais para exame e trabalho  
182 conjunto com o LAP-FAMEZ. Os dados obtidos foram sistematizados em  
183 planilhas e gráficos para análise posterior. O formulário utilizado está disponível  
184 no Anexo A deste trabalho.

## 185 **4. RESULTADOS**

### 186 **4.1. Revisão de literatura**

#### 187 **4.1.1. Histórico**

188 Antes do advento de seu uso na alimentação de bovinos, a ureia já era  
189 reconhecida como um produto final da quebra de compostos proteicos nos  
190 ruminantes e demais mamíferos, sendo sua administração gástrica ou venosa  
191 utilizada em experimentos para provocar o aumento sérico de amônia a níveis  
192 tóxicos, causando intoxicação e morte em espécies laboratoriais (BARNETT &  
193 ADDIS, 1917). Já no período da Primeira Guerra Mundial (1914-1918), devido a  
194 escassez vivenciada, a Alemanha, que já fazia o uso da ureia na alimentação de  
195 bovinos, intensificou sua utilização numa tentativa de compensar a falta de  
196 alimentos. Nos anos seguintes esta prática atraiu um crescente interesse por  
197 parte de produtores em outras partes do mundo, que passaram a defender o uso  
198 da ureia como substituta parcial da fonte de proteína, alegando que as  
199 transformações realizadas pelos microrganismos fermentadores poderiam tornar  
200 disponíveis substâncias anteriormente descartáveis. Posteriormente, a  
201 significativa vantagem da suplementação com ureia, a princípio no gado de leite,  
202 foi comprovada quando comparada a dietas com diferentes teores de proteína.  
203 Finalmente, em 1940, o uso da ureia como suplemento alimentar foi aprovado na  
204 dieta de ruminantes pela Association of American Feed Control Officials  
205 (BARTLETT & COTTON, 1938; KNODT et al., 1951; SANTOS et al., 2001,  
206 GONÇALVES et al., 2011). Após relatos de mortes causadas pelo uso da ureia na  
207 alimentação os primeiros experimentos com a intoxicação em ovinos e bovinos  
208 começaram a ser realizados. Foi demonstrado então que bovinos e ovinos que

209 recebiam ureia via oral diluída em solução aquosa ou em ração concentrada,  
210 dentro de 20 minutos após a administração, apresentavam quadros clínicos de  
211 ataxia e salivação, que evoluíam para óbito (DINNING et al., 1948).

#### 212 **4.1.2. Relatos no Brasil**

213 No Brasil, apesar do uso da ureia na alimentação de bovinos ser  
214 amplamente utilizado e recomendado (SANTOS et al., 2001; KITAMURA et al.,  
215 2002), a descrição de casos espontâneos de intoxicação é escassa, sendo difícil  
216 estabelecer um perfil epidemiológico. Em um estudo retrospectivo, num período  
217 de 24 anos no Estado de Mato Grosso do Sul, a intoxicação por ureia representou  
218 apenas 0,84% dos diagnósticos das doenças tóxicas, o equivalente a três surtos,  
219 não havendo informações complementares (PUPIN et al., 2019). Em outro  
220 levantamento do mesmo Estado, no qual o autor englobou alguns dos surtos  
221 anteriormente citados, uma morbidade de 0,6 a 10% e letalidade de 100% foi  
222 descrita. Em um destes surtos relatou-se a morte dos animais 50 minutos após o  
223 consumo de palha de arroz e farelo com mistura de ureia, e que os bovinos foram  
224 encontrados mortos próximo ao cocho. Informações sobre adaptação prévia ou  
225 falhas na homogeneização da mistura ou umedecimento da mesma não foram  
226 citadas (SOUZA et al., 2015). Em outro levantamento, do setor de Clínica Médica  
227 de Ruminantes da Universidade Federal do Tocantins (UFT), no período de 2011  
228 a 2015, de um total de 697 atendimentos em bovinos e ovinos, cento e seis  
229 (15,2%) eram de doenças tóxicas, sendo 20 destes de intoxicação por ureia, no  
230 entanto, não foram descritas informações relacionadas aos casos ou a quantidade  
231 de animais envolvidos (OLIVEIRA et al., 2019).

#### 232 **4.1.3. Fatores epidemiológicos e fisiopatogenia**

233 A intoxicação em bovinos pode ocorrer devido a erro na homogeneização  
234 da mistura mineral, ou quando a ureia é fornecida como “cobertura” sobre a  
235 ração, ou mesmo após chuvas - se fornecida em cochos descobertos – devido a  
236 sua solubilidade em água e ingestão de maior quantidade quando ingerida desta  
237 forma (WHITEHAIR, 1989; BATH, 2012). Também pode haver casos de consumo  
238 acidental quando os animais tem acesso a uma grande quantidade ou por engano  
239 na hora de fornecer o produto (ALDEN et al., 1976; SHAIKAT et al., 2012). Outra  
240 forma observada ocorre quando o fornecimento é realizado de forma intermitente

241 ou com descontinuidade, uma vez que isto leva à perda da adaptação (HUBER,  
242 1981; WHITEHAIR, 1989).

243 A capacidade dos ruminantes de utilizar a ureia como fonte de proteína se  
244 deve a presença de uma enzima chamada urease, que é produzida pela  
245 microbiota ruminal. Esta enzima promove a rápida hidrólise da ureia ingerida em  
246 dois compostos amoniacais: a amônia, forma desprotonada ( $\text{NH}_3$ ), e o amônio  
247 ( $\text{NH}_4$ ), protonada; estas duas formas e suas concentrações dependerão do pH e  
248 temperatura local (VISEK, 1984). A decomposição da ureia em amônia pela  
249 urease chega a ser quatro vezes mais rápida do que a utilização da mesma pelos  
250 microrganismos. O pH ruminal também interfere na atividade enzimática, sendo  
251 assim, dietas que favorecem pH mais alcalino no ambiente ruminal, como aquelas  
252 ricas em fibra, baixo teor de carboidratos ou mesmo o jejum, contribuem para a  
253 produção e absorção de amônia no rúmen, além disso, o próprio fornecimento de  
254 ureia na alimentação é suficiente para haver o aumento imediato do pH  
255 (MAHADEVAN et al., 1976; DAVIDOVICH et al., 1977, WHITEHAIR, 1989).

256 A amônia ( $\text{NH}_3$ ), diferente do amônio ( $\text{NH}_4$ ), é lipossolúvel e altamente  
257 absorvível na parede do rúmen. Uma vez presente neste ambiente possui duas  
258 vias: pode ser convertida em proteína microbiana pelos microrganismos e, uma  
259 vez esgotada a capacidade destes na utilização desta fonte de N, o que resta  
260 ficará livre no lúmen ruminal, sendo absorvido pela parede e levado pela  
261 circulação portal até o fígado, onde a amônia será reconvertida no chamado “ciclo  
262 da ureia” para sua posterior excreção, predominantemente renal. No entanto,  
263 havendo um aumento exacerbado da produção e absorção de amônia no rúmen,  
264 com conseqüente elevação da concentração sérica, cerca de uma a duas horas  
265 após ocorre a sobrecarga dos hepatócitos, levando a permanência destes valores  
266 altos no sangue (MAHADEVAN et al., 1976; DAVIDOVICH et al., 1977; SHAIKAT  
267 et al., 2012). Parte disto se deve ao fato de que o funcionamento do ciclo da ureia  
268 é limitado a disponibilidade de substratos e a atividade de uma série de enzimas  
269 (como a ornitina transcarbamilase), aminoácidos (entre eles a citrulina, ornitina e  
270 arginina) e moléculas de ATP (VISEK, 1979). Através da dosagem de amônia  
271 sérica da veia jugular e da artéria carótida de bovinos, pôde-se observar que  
272 durante a permanência de doses tóxicas na circulação sistêmica, há uma  
273 considerável absorção de amônia pelo cérebro. As membranas celulares, em sua

274 maioria, são consideradas altamente permeáveis pela NH<sub>3</sub>, permitindo sua rápida  
275 migração para o interior das células, afetando assim intensamente as células do  
276 sistema nervoso central (BARTLEY et al., 1976; DAVIDOVICH et al., 1977;  
277 VISEK, 1984).

278 Uma vez dentro das células, a amônia causa o bloqueio do ciclo de Krebs,  
279 levando à inibição da respiração celular e glicólise anaeróbica, com conseqüente  
280 produção excessiva de ácido láctico o que leva a um quadro de acidose metabólica  
281 (DAVIDOVICH et al., 1977). Além disso, a sobrecarga sofrida pelos hepatócitos  
282 impede o funcionamento do ciclo da ureia, fazendo com que a condição se agrave  
283 ainda mais (VISEK, 1984). Nos neurônios sua presença causa a desestabilização  
284 da passagem do estímulo nervoso, com a formação de falsos neurotransmissores  
285 que competem com os neurotransmissores verdadeiros na fenda sináptica,  
286 fazendo com que o ocorram alterações neurológicas e quadros convulsivos. A alta  
287 concentração de amônia sérica, ainda interfere no metabolismo da glicose,  
288 causando hiperglicemia (de forma proporcional a gravidade do quadro) devido ao  
289 estímulo da gliconeogênese e glicogenólise hepática pela descarga de adrenalina.  
290 Por fim, a elevada concentração sérica de íons H<sup>+</sup> (acidose) leva ao aumento do  
291 potássio (devido a sua movimentação para o meio extracelular), levando o animal  
292 a óbito por parada cardíaca (KITAMURA et al., 2002; ANTONELLI et al., 2009;  
293 GONÇALVES et al., 2011).

#### 294 **4.1.4. Quadro clínico**

295 A intoxicação é aguda e geralmente fatal caso não seja tratada  
296 precocemente. O aparecimento de sinais clínicos, na maioria das vezes, ocorre  
297 dentro de 10 a 60 minutos após a ingestão de quantidades tóxicas (CLARK et al.,  
298 1951; WHITEHAIR, 1989; SHARMA et al., 2016; THOMPSON, 2017). A evolução  
299 entre o consumo e a morte do animal é de em média 45 a 120 minutos (QUIROZ-  
300 ROCHA & BOUDA, 2000). Os sinais clínicos caracterizam-se por mudança de  
301 comportamento com excitação ou agressividade, apatia, sialorreia, dor abdominal  
302 intensa, incoordenação, fraqueza, respiração rápida e difícil, atonia ruminal,  
303 timpanismo, mugidos altos, bruxismo, enrijecimento dos membros e tremores  
304 musculares localizados (inicialmente nas pálpebras, lábios e pescoço) e  
305 posteriormente generalizados. Ao final, ocorrem múltiplos quadros convulsivos,

306 que evoluem para coma e morte (FRASER, 1963; KITAMURA et al., 2002;  
307 ANTONELLI, 2003; NILES, 2017).

308 Também é relatada a desidratação intensa, que ocorre principalmente  
309 devido ao edema pulmonar causado pelo efeito irritativo da amônia nos pulmões,  
310 o que desencadeia uma reação inflamatória aguda. Anteriormente, acreditava-se  
311 que este efeito se dava pela eructação do gás de amônia, e apenas quando se  
312 iniciou o uso de infusão venosa de cloreto de amônio para provocar as  
313 intoxicações experimentais que foi possível detectar que o efeito da amônia era  
314 causado de forma mais direta ao tecido pulmonar (BARTLEY et al., 1976;  
315 KITAMURA et al., 2002). A significativa perda de volume circulatório causada pelo  
316 edema contribui ainda para a diminuição do fluxo renal, diminuindo o débito  
317 urinário e a excreção de amônia, contribuindo para a manutenção do quadro  
318 tóxico (KITAMURA, 2002).

#### 319 **4.1.5. Alterações séricas e pH ruminal**

320 A faixa de concentração sérica de amônia esperada em animais não  
321 intoxicados é de 0,7-0,8mg/100ml, sendo que durante os quadros de intoxicação  
322 este valor se eleva para 1,0-2,0mg/100ml (WHITEHAIR, 1989). Outras alterações  
323 séricas observadas durante a intoxicação são: hemoconcentração (aumento do  
324 hematócrito e da proteína plasmática), hiperglicemia e aumento do ácido láctico  
325 (DAVIDOVICH et al., 1977, ANTONELLI et al., 2009). O aumento do hematócrito  
326 e da concentração de proteína sérica são efeitos da desidratação, e nem sempre  
327 são observados, principalmente naqueles casos que o quadro clínico se mantém  
328 por curtos períodos de tempo (DAVIDOVICH et al., 1977; KITAMURA et al.,  
329 2002).

330 A elevação das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e  
331 creatinaquinase (CK) também é observada (ANTONELLI et al., 2007). O aumento  
332 da glicemia, assim como o do pH ruminal, são correlacionados com a gravidade  
333 da intoxicação (BARTLEY et al., 1976). Dados adicionais de trabalhos anteriores  
334 são apresentados na Tabela 1.

335 Tabela 1. Exames laboratoriais realizados em animais apresentando quadros de intoxicação  
336 experimental ou espontânea por ureia.

	Concentração de amônia		Início dos sinais clínicos	pH ruminal *
	Sinais clínicos	Óbito		
DINNING et al. (1948)	2,5 mg/100ml	4 mg/100ml	20'	NI

BARTLEY et al. (1976)	0,8 mg/100ml	NI	52,8'	7,41
DAVIDOVICH et al. (1977)	0,95 mg/100ml	Não houve	21'	7,9
WHITEHAIR (1989)	1-2mg/100 ml	2-3mg/100ml **	10-15'	NI
ANTONELLI (2009)	782±140 µmol/l	Não houve	60±25 e 79±26' ***	NI
SHARMA et al. (2016)	NI	NI	45'	8,7
THOMPSON (2017)	NI	NI	20–60'	>7,5
PARKES & SHILTON, (2019)	NI	NI	NI	7,5-8,0

337 NI = não informado. \* Realizado em momentos diferentes do quadro tóxico. \*\* Média (o menor  
338 valor observado foi 1,2mg/100ml em condições de campo). \*\*\*Ureia granulada e ureia extrusada,  
339 respectivamente.

#### 340 **4.1.6. Diagnóstico**

341 O diagnóstico frequentemente se baseia nas alterações clínicas e  
342 epidemiológicas observadas, principalmente o histórico de ingestão de uma fonte  
343 de NNP seguido pelo surgimento abrupto dos sinais clínicos ou de animais  
344 encontrados mortos próximos ao local de consumo. Exames complementares  
345 como dosagem de amônia no sangue ou no material suspeito, além de  
346 determinação do pH ruminal e alterações bioquímicas, devem ser considerados  
347 para um diagnóstico conclusivo (ALDEN et al., 1976, KITAMURA et al. 2002).

348 A concentração da amônia ruminal é citada como um critério para o  
349 diagnóstico conclusivo (KITAMURA et al. 2002) , porém o teor de amônia presente  
350 no rúmen pode ser pouco elucidativo, já que animais intoxicados e não  
351 intoxicados, frequentemente, apresentam a mesma concentração ruminal de NH<sub>3</sub>  
352 (BARTLEY et al., 1976). Dentro dos diagnósticos diferenciais para intoxicação por  
353 ureia, os principais são: intoxicação por substâncias como nitrato/nitrito, cianeto,  
354 chumbo, organofosforados e antibióticos ionóforos. Distúrbios metabólicos como  
355 hipomagnesemia também podem ser considerados, além de causas ambientais  
356 como eletrocussão, gases nocivos e plantas tóxicas (ALDEN et al., 1976; SMITH,  
357 2009; THOMPSON, 2017).

358 A intoxicação por organofosforados e carbamatos, assim como a ureia, leva a  
359 ataxia, salivação e tremores e, em casos agudos, também não ocasiona lesões  
360 observadas à necropsia (RADOSTITS et al., 2007). Na intoxicação por nitrato e  
361 nitrito há o desenvolvimento de um quadro agudo, frequentemente fatal, que se  
362 inicia com dispneia e andar cambaleante, porém as mucosas apresentam cor  
363 amarronzada, e durante a necropsia observa-se um sangue escuro, que não



364 coagula (RADOSTITS et al., 2007; JÖNCK et al., 2013). A hipomagnesemia  
365 também produz anorexia, contrações musculares (especialmente na face) e  
366 salivação, sendo mais caracterizada por convulsões do que tetania em si, com  
367 evolução que pode variar de horas a dias, sendo altamente fatal. Além disso,  
368 achados de necropsia também são inespecíficos e a resposta ao tratamento é a  
369 forma de confirmação do diagnóstico (RIET-CORREA, 2007; RADOSTITS et al.,  
370 2007).

371 Na intoxicação por cianeto há uma evolução rápida (minutos até uma hora) e  
372 fatal; os animais também apresentam dispneia, tremores e sialorreia, evoluindo  
373 para convulsão, mas à necropsia observa-se sangue escuro (devido à anoxia)  
374 que não coagula e tecidos escurecidos (CANTILE & YOUSSEF, 2016). Os fatores  
375 ambientais podem ser descartados a partir da anamnese detalhada sobre as  
376 condições de ocorrência (ALDEN et al., 1976).

#### 377 **4.1.7. Prognóstico e tratamento**

378 O prognóstico dos animais intoxicados é reservado, dependendo do tempo de  
379 evolução no momento da intervenção. O tratamento convencional baseia-se na  
380 administração de ácido acético em uma tentativa de diminuir a desprotonação do  
381  $\text{NH}_4$  para  $\text{NH}_3$  e sua consequente absorção pelo rúmen. No entanto, esta  
382 abordagem possui efeito limitado a depender da quantidade já absorvida, além de  
383 desfecho incerto (RADOSTITS et al., 2007).

384 Experimentalmente o tratamento com ácido acético, depois de observada  
385 tetania, não diminuiu a concentração de amônia sérica durante os primeiros 120  
386 minutos (tempo crítico para a evolução da doença) e 20% dos animais tratados  
387 sucumbiram (BARTLEY et al., 1976). O esvaziamento ruminal após o  
388 aparecimento de sinais clínicos se demonstrou superior na interrupção do quadro  
389 tóxico, diminuindo rapidamente os valores séricos de amônia no sangue arterial e  
390 venoso, com recuperação completa dos animais cerca de uma hora depois  
391 (DAVIDOVICH et al., 1977).

392 Os rins também possuem um importante papel na resolução dos quadros de  
393 intoxicação. Animais com maior débito urinário necessitam de maior quantidade  
394 de solução de cloreto de amônio para reproduzir os mesmos quadros convulsivos  
395 que os demais, e quanto maior o volume urinário, também é a eliminação de  
396 amônia (KITAMURA et al., 2002). Protocolos de tratamento que consistem em

397 diferentes associações de fluidoterapia, diurético (furosemida) e aminoácidos do  
398 ciclo da ureia foram eficazes em diminuir a concentração sérica de amônia,  
399 especialmente na primeira hora do quadro. Animais que recebem o diurético não  
400 apresentam quadros de edema pulmonar. O uso dos aminoácidos do ciclo da  
401 ureia também leva a um aumento da excreção da amônia durante a primeira hora  
402 do quadro, incrementando a atividade do ciclo nos hepatócitos, porém após este  
403 período não demonstra eficácia. Este último fato é relevante, pois o tratamento  
404 com os aminoácidos é custoso e os mesmos precisam ser utilizados em altas  
405 doses (KITAMURA et al., 2010).

#### 406 **4.1.8. Prevenção**

407 A suplementação com ureia nos ruminantes deve ser precedida de um  
408 período de adaptação, com fornecimento constante e crescente de quantidades  
409 que podem variar de 45 até 113g/animal/dia. Recomenda-se que a quantidade  
410 fornecida não exceda 2-3% do alimento concentrado e deve ser limitada a 1% do  
411 volume total de matéria seca fornecida (Mell Scott Forestry Services, 2008;  
412 THOMPSON, 2017; PARKES & SHILTON, 2019). A adaptação dos animais é  
413 necessária para que haja o aumento da eficiência das enzimas responsáveis pelo  
414 ciclo da ureia, e também para adaptação da microbiota ruminal no aproveitamento  
415 de fontes de NNP. No entanto, a aclimatação que pode demorar de dias a  
416 semanas (em média três semanas) é perdida rapidamente. A readaptação é  
417 sugerida quando a interrupção do fornecimento for de mais de 15 dias  
418 (KITAMURA et al, 2002).

419 Experimentalmente, animais que receberam ureia por 21 dias  
420 consecutivos e depois permaneceram em abstinência por até 30 dias mantiveram  
421 certa resistência à intoxicação quando desafiados, em relação àqueles que nunca  
422 haviam recebido ureia. Além disso, apresentaram quadros clínicos mais brandos,  
423 associados a uma maior atividade das enzimas hepáticas. No entanto, a  
424 afirmação clássica é que cerca de um a três dias de interrupção é suficiente para  
425 que o animal perca sua capacidade de consumir a substância sem apresentar  
426 sinais de intoxicação (HUBER, 1981; ANTONELLI, 2003; SANTOS, 2005;  
427 THOMPSON, 2017).

#### 428 **4.2. Estudo retrospectivo**

429 De janeiro de 2015 a dezembro de 2021 foram acompanhados quatro sur-  
 430 tos de intoxicação por ureia pelo LAP-FAMEZ. Os dados estão contidos na Tabela  
 431 2, seguindo a ordem cronológica dos surtos.

432 Tabela 2. Características epidemiológicas dos surtos de intoxicação por ureia acompanhados pelo  
 433 LAP-FAMEZ no período de Janeiro de 2015 a Dezembro de 2021.

	Surto nº 1	Surto nº 2	Surto nº 3	Surto nº 4
Fonte	Sal mineral acrescido de 10% de ureia	Resíduo ambiental	Sal proteico feito na propriedade (10% de ureia)	Sal proteico comercial (6% de ureia)
Frequência de consumo	Uma vez por semana	Não se aplica	NI	Primeiro consumo
Categoria animal	Vacas paridas	Vacas em lactação	Garrotes	Várias
Mês	Setembro	Janeiro	Setembro	Março
População sob risco	70 vacas *	45 vacas	459 bovinos	73 bovinos**
Doentes	19	2	9	15
Mortes	17	2	6	15
Necropsias	3	2	1	2

434 NI: não informado. \*Vacas paridas, mantidas com os bezerros, que não tiveram acesso a ração  
 435 contendo ureia devido a altura de cocho. \*\* 72 dos animais receberam a ração fornecida no cocho,  
 436 e em um deles o consumo foi acidental.

437 Outras características epidemiológicas dos surtos estão descritas abaixo.

438 Surto nº 1: propriedade de exploração extensiva de gado de corte. As mor-  
 439 tes ocorreram em um piquete no qual 70 vacas paridas e 60 bezerros eram man-  
 440 tidos. Segundo um funcionário da propriedade os animais foram alimentados por  
 441 volta das 07h30min e 3,5 horas depois começaram a apresentar sinais clínicos. O  
 442 lote recebia a mesma alimentação há cerca de um mês. Estavam consumindo  
 443 rolo de feno, ração e dois sacos de sal mineral acrescido de 10% de ureia.

444 Surto nº 2: propriedade de criação de animais leiteiros de alta produção, da  
 445 raça Girolando, voltada para reprodução e venda de matrizes. Foi relatado que os  
 446 dois animais que morreram invadiram um piquete de plantação de milho no dia  
 447 anterior, no qual havia descarte de resíduos minerais que continham ureia, além  
 448 de coleções de água que formavam com as chuvas, próximo ao local. O médico  
 449 veterinário relatou a possibilidade de os animais intoxicados terem ingerido esta  
 450 água. Na propriedade havia 45 vacas em lactação. As duas vacas que morreram  
 451 estavam prenhes e permaneciam no mesmo piquete que outras 10 vacas, todas

452 em manejo pré-parto. A vaca 01 foi encontrada morta no início da manhã sem  
453 serem observados sinais clínicos prévios. A vaca 02 apresentou sinais clínicos  
454 durante o manejo no curral e veio a óbito duas horas depois.

455 Surto nº 3: propriedade voltada para criação extensiva de animais de corte.  
456 Os animais haviam sido comprados em leilão cerca de 15 dias antes, e foram di-  
457 vididos em dois lotes em pastagens vizinhas. O proprietário relatou que os ani-  
458 mais vinham de um período de escassez de alimento, e que a ração foi fornecida  
459 em grande quantidade e sem prévia adaptação. No lote 01, três animais foram  
460 encontrados mortos quatro dias após a chegada; no lote 02, cerca de 10 dias  
461 após a chegada, três animais foram encontrados mortos e dois estavam doentes,  
462 e outro animal também adoeceu dois dias depois. Todos foram tratados com cor-  
463 ticoide, ácido acético via oral e vitamina A, e se recuperaram.

464 Surto nº4: propriedade de manejo extensivo, com 180 bovinos  
465 predominantemente de corte. Os animais receberam o trato da tarde (contendo  
466 sal proteico comercial) por volta das 17 horas, e todos estavam saudáveis,  
467 segundo relato do funcionário responsável. Na manhã seguinte, 14 animais foram  
468 encontrados mortos. Na semana anterior ao episódio, um lote de quatro bezerros  
469 recebeu o mesmo produto, e dois vieram a óbito. O produto era fornecido em  
470 cochos de tonel com 17 metros de comprimento, 70 kg de produto para 68  
471 animais com peso médio a 350kg de PV. Durante a visita à propriedade pôde ser  
472 observado que não havia uma distribuição uniforme do produto no cocho, além  
473 disso, o proprietário relatou que o produto foi fornecido puro, sendo que nas  
474 indicações do fabricante era recomendado a mistura gradual ao suplemento  
475 mineral. Uma vaca leiteira da propriedade, que não pertencia a estes lotes,  
476 também teve acesso ao sal proteico quando adentrou ao galpão de ração, sendo  
477 encontrada morta uma hora depois. Foram relatados casos semelhantes  
478 ocorrendo na propriedade antes deste surto.

#### 479 **4.2.1 – Achados clínicos e anatomopatológicos**

480 Os sinais clínicos relatados, quando observados, foram:  
481 agressividade, incoordenação, tremores difusos, “estufamento” (timpanismo) e  
482 líquido verde na boca ou narina, observados entre 30 minutos e 3,5 horas depois  
483 do consumo. A morte ocorreu entre 40 minutos e 2,5 horas após (exceto no Surto  
484 nº1, em que não foi informado o tempo até o óbito). Na maioria dos casos, os

485 animais foram encontrados mortos, sem ser observados sinais clínicos. Dos  
486 animais necropsiados, sete eram fêmeas, adultas, e um macho, com 20 meses de  
487 idade. Durante a necropsia os principais achados foram edema e congestão  
488 pulmonar leve, rúmen timpânico e conteúdo ruminal nas vias aéreas. Durante a  
489 necropsia das duas vacas do Surto n°2 foi possível observar o rúmen repleto por  
490 conteúdo verde-claro, de odor cáustico e pH alcalino.

#### 491 **4.2.3- Abordagem diagnóstica**

492 O diagnóstico dos Surtos 1, 3 e 4 se baseou na epidemiologia, sinais  
493 clínicos compatíveis e ausência de lesões macro e microscópicas significativas,  
494 além da exclusão de doenças confundíveis com a intoxicação por ureia. O  
495 diagnóstico conclusivo do Surto n°2 se baseou na reprodução experimental em  
496 ovinos, e será descrito a seguir.

497 Durante o acompanhamento do Surto n°2 foi realizado o exame clínico de  
498 um bovino e a necropsia de dois. Durante a necropsia, foi medido o pH ruminal de  
499 ambos os bovinos, utilizando fitas teste de pH. Os dados epidemiológicos e  
500 clínicos foram obtidos junto ao médico veterinário responsável durante uma visita  
501 à propriedade onde o surto ocorreu. Foram colhidas amostras da água suspeita  
502 de ser a fonte de intoxicação dos bovinos. A mesma foi armazenada em  
503 recipiente previamente higienizado, e posteriormente fornecida via intrarruminal a  
504 dois ovinos canulados, fêmeas, sem raça definida, adultos, que ficaram em baias  
505 de terra e recebiam silagem, ração à base de milho e água *ad libitum*. Foram  
506 colhidas amostras de sangue dos dois animais para a avaliação hematológica e  
507 bioquímica antes do início da administração da água, e 30 minutos depois caso  
508 apresentassem sinais clínicos. As dosagens solicitadas incluíram hemograma,  
509 ureia, creatinina, AST e GGT. Nos dois ovinos, todos os parâmetros vitais  
510 (frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura retal) foram avaliados  
511 antes, durante e depois do experimento.

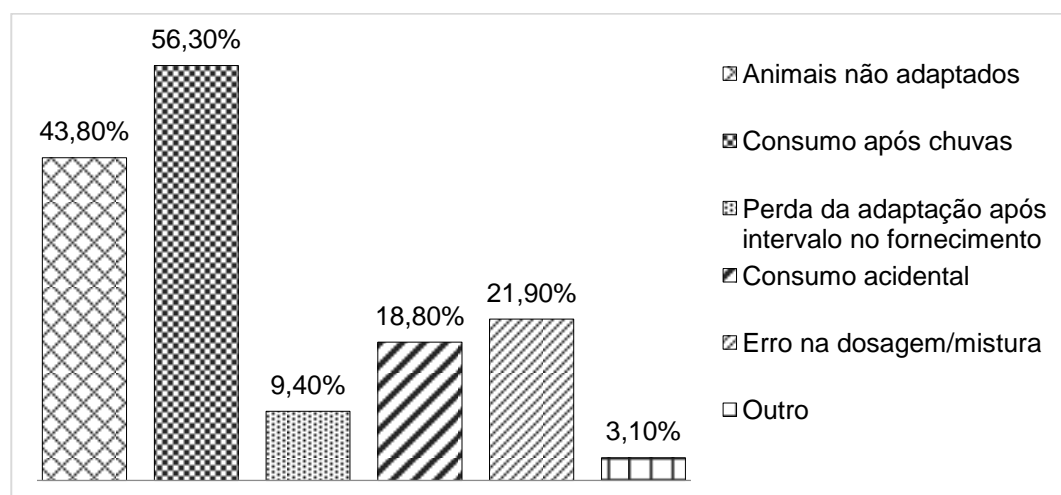
512 O primeiro ovino (Ovino 01) recebeu dois litros da água coletada na  
513 propriedade. O segundo ovino (Ovino 02) recebeu a mesma quantidade da água,  
514 acrescida de 500 ml de vinagre. O quadro clínico dos animais foi acompanhado  
515 durante todo o experimento, e no caso de aparecimento de sinais clínicos foi  
516 instituído o tratamento com solução fisiológica (cloreto de sódio 0,9%) via  
517 intravenosa, remoção parcial do conteúdo ruminal, e adição de 500 ml de vinagre

518 intrarruminal em dose única. Na execução do experimento foi seguido  
519 procedimento analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação  
520 Animal da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEUA/UFMS), protocolo  
521 número 1.037/2019.

522 Foi realizada a coleta de sangue e medição do pH ruminal do primeiro  
523 ovino (Ovino 01), que apresentou parâmetros hematológicos e pH dentro dos  
524 padrões para a espécie. Cerca de 30 minutos após receber a água coletada na  
525 propriedade o animal começou a apresentar tremores, inquietação e prostração;  
526 observou-se dificuldade respiratória, taquipneia e taquicardia. Foi realizada uma  
527 nova coleta de sangue, na qual não foram observadas alterações no hemograma,  
528 e nos níveis séricos de ureia, creatinina, AST e GGT. O mesmo procedimento foi  
529 realizado antes da administração da água com vinagre para o Ovino 02, e os  
530 parâmetros também se encontravam dentro da normalidade; o animal foi  
531 observado durante 4 horas após a administração e não apresentou sinais clínicos  
532 de intoxicação.

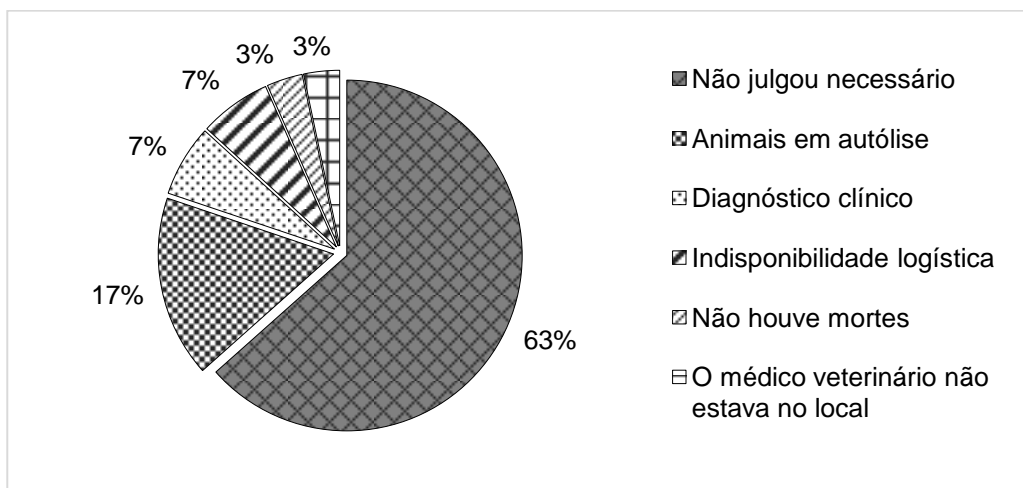
### 533 4.3 – Investigação epidemiológica

534 Durante a investigação, 35 médicos veterinários foram entrevistados. Os  
535 dados obtidos foram agrupados e serão apresentados a seguir. Trinta e dois  
536 (88,9%) afirmaram já ter atendido casos compatíveis com intoxicação por ureia.  
537 As respostas em relação às circunstâncias de ocorrência dos surtos estão  
538 apresentadas na Figura 1.



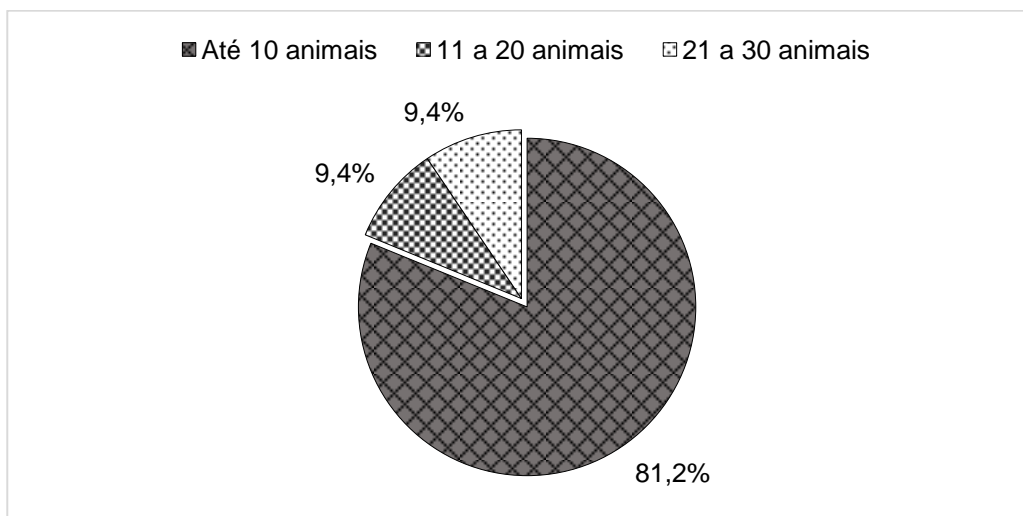
539  
540  
541  
Figura 1. Porcentagem de entrevistados que relatou cada uma das circunstâncias de ocorrência observadas nos surtos de intoxicação por ureia.

542 Um entrevistado também relatou óbito de equinos após consumo de ureia.  
 543 Quinze entrevistados relataram já terem acompanhado pelo menos duas das  
 544 circunstâncias citadas anteriormente. Em relação aos animais envolvidos, 61,3%  
 545 relataram ter acompanhado surtos em animais de corte e 16,1% em gado de leite  
 546 e os demais em ambos. Um total de 87,5% dos veterinários relatou não ter  
 547 realizado necropsia e/ou feito envio de material para confirmação do diagnóstico.  
 548 Os motivos considerados estão representados na Figura 2.



549  
 550 Figura 2. Motivos relatados pelos entrevistados para não realização de necropsia e/ou  
 551 envio de material para diagnóstico.

552 Em relação a quantidade de surtos observados nos últimos cinco anos, a  
 553 maioria (52,9%) relatou ter acompanhado entre um e dois surtos. Quatro  
 554 entrevistados (11,8%) relataram três a cinco, e a mesma quantidade relatou ter  
 555 acompanhado mais de cinco surtos neste mesmo período. A quantidade média de  
 556 animais afetados nos surtos está representada na Figura 3.



557  
 558 Figura 3. Quantidade de animais acometidos por surto observado, segundo os  
 559 entrevistados.

560 Do total de entrevistados 84,4% citaram a tentativa de tratamento e 65,6%  
561 relataram que pelo menos um animal se recuperou. Nove (28,1%) disseram que  
562 nenhum animal sobreviveu. Um entrevistado não soube dizer se houve  
563 recuperação após o tratamento.

## 564 **5. DISCUSSÃO**

565 De acordo com os resultados obtidos no estudo retrospectivo observa-se  
566 uma baixa frequência de casos em bovinos no Mato Grosso do Sul. Esta mesma  
567 situação foi observada em estudo anterior realizado em um intervalo de 24 anos,  
568 no qual três surtos foram citados (PUPIN et al, 2019), sendo um deles descrito  
569 também no presente trabalho. Os resultados encontrados são semelhantes ao  
570 descrito em levantamentos de outros estados em que a doença, quando citada,  
571 representou um baixo percentual (0,42% a 1,18%) do total dos diagnósticos  
572 (RONDELLI et al, 2017; MOLOSSI et al., 2021; TERRA et al., 2018; QUEIROZ et  
573 al., 2018).

574 No entanto, os resultados observados nas entrevistas com médicos  
575 veterinários de campo indicam que o número de casos que chegam aos  
576 laboratórios de diagnóstico se encontra muito abaixo da realidade, já que 87,5%  
577 dos entrevistados não realizou necropsia e/ou enviou material. Ressalta-se que  
578 nenhum dos casos descritos no presente estudo foi encaminhado pelos médicos  
579 veterinários que responderam os questionários (mesmo que selecionados por  
580 manterem uma rotina de envio de materiais ao laboratório). Dos 35 entrevistados,  
581 a maioria relatou ter acompanhado mais de uma circunstância de ocorrência da  
582 intoxicação, permitindo concluir que cerca de 48 surtos não tiveram amostras  
583 encaminhadas. Estes dados demonstram que a intoxicação por ureia ocorre com  
584 uma frequência maior do que a descrita anteriormente (PUPIN et al., 2019) e  
585 também da observada no estudo retrospectivo.

586 O motivo mais citado pelos entrevistados para o não envio de material para  
587 o diagnóstico foi que não julgaram necessário, já a segunda causa mais  
588 mencionada foi o fato dos animais serem encontrados em avançado estado de  
589 autólise. Este achado difere do observado previamente em outros países, em que  
590 a logística (distância do laboratório), o número de animais mortos e se eram de  
591 corte ou leite estavam entre os principais fatores determinantes para o envio de  
592 amostras (WATSON et al., 2008).



593 Em relação às circunstâncias observadas nos surtos, o consumo após  
594 chuvas foi o principal fator citado pelos entrevistados. No estudo retrospectivo, o  
595 único surto relacionado a chuvas não ocorreu devido a diluição da mistura  
596 fornecida no cocho, como comumente observado, e sim por contaminação  
597 ambiental. Em nenhum dos outros a ocorrência de chuvas esteve relacionada a  
598 intoxicação. A falta de adaptação dos animais foi a segunda causa mais relatada  
599 de intoxicação nas entrevistas (43,8%); e a falta ou perda de adaptação  
600 ocorreram em três dos quatro surtos acompanhados pelo laboratório. Estas  
601 condições são consideradas como fatores de risco para a ocorrência da  
602 intoxicação da mesma forma que falhas na homogeneização da mistura fornecida  
603 (BARROS et al., 2006; RIET-CORREA, 2007). A necessidade de adaptar os  
604 animais com o aumento gradual do fornecimento durante algumas semanas é  
605 reconhecida há muito tempo e amplamente recomendada (DINNING et al.,1948),  
606 porém foi possível observar que a campo esta prática ainda é negligenciada.

607 A perda de adaptação como causa de intoxicação foi relatada por 9,4% dos  
608 entrevistados, e o fornecimento intermitente foi a causa presuntiva da intoxicação  
609 dos animais no Surto nº1. Alguns autores defendem a necessidade de  
610 readaptação apenas após 15 a 30 dias de interrupção, porém, os dados obtidos  
611 pelos surtos acompanhados e entrevistas, além da afirmação clássica da  
612 literatura, permitem afirmar que a abstinência ou fornecimento intermitente pode  
613 ser uma prática arriscada, especialmente em animais consumindo dietas pobres  
614 em proteína (HUBER, 1981; KITAMURA et al., 2002; ANTONELLI, 2003).

615 A intoxicação fatal por ureia em um equino foi citada por um dos  
616 entrevistados. A ocorrência de intoxicação nesta espécie é raramente relatada,  
617 mas já foi descrita devido ao uso de fertilizante na pastagem utilizada como fonte  
618 de alimento volumoso a equinos estabulados (RIET-CORREA et al., 1987), não  
619 havendo mais relatos na literatura. No presente trabalho, o entrevistado não citou  
620 quais foram as condições e circunstâncias da intoxicação. Não foram encontrados  
621 na literatura ou nas entrevistas relatos com condições idênticas ao ocorrido no  
622 Surto nº2, no entanto, surtos causados devido a contaminação por ureia em  
623 tanques usados para o fornecimento de água aos animais já foram relatados  
624 (ALDEN et al., 1976; MAWHINNEY et al., 2009). Apesar de menos comuns, casos

625 de intoxicação por contaminação da água com resíduos devem ser sempre  
626 considerados.

627 O tempo de aparecimento dos sinais clínicos, quando observado nos  
628 surtos, está de acordo com relatos anteriores, geralmente ocorrendo entre 10 e 45  
629 minutos após a ingestão (FRASER, 1963; SHARMA et al., 2016). A evolução  
630 completa, do consumo até o momento do óbito, variou de alguns minutos até  
631 quatro horas, o que pode ter sido influenciado pela quantidade consumida, ou  
632 pela própria demora na percepção. A evolução da intoxicação depende também  
633 da velocidade em que a amônia é liberada no lúmen ruminal, e que pode ser mais  
634 rápido em animais alimentados com fontes de urease, como o farelo de soja, e  
635 em animais consumindo dietas com baixo teor de carboidratos ou em jejum  
636 (FRASER, 1963; RADOSTITS et al, 2007; SHAIKAT et al., 2012; SHARMA et al.,  
637 2016). Devido à rápida evolução é frequente que animais intoxicados sejam  
638 encontrados mortos, por vezes próximos aos cochos, assim como observado em  
639 vários casos e relatado nas entrevistas, o que impossibilita também a observação  
640 dos sinais clínicos (ALDEN et al., 1976; NAKAZATO & BRUM, 1998).

641 O diagnóstico de intoxicação por ureia nos Surtos n°1, n°3 e n°4 baseou-se  
642 na epidemiologia e quadro clínico, e no Surto n°2 também na reprodução  
643 experimental em ovinos. Não foi possível precisar a quantidade de ureia ingerida  
644 nos casos descritos, porém, considera-se que a ureia é altamente tóxica,  
645 principalmente quando presente em água, e que a dose tóxica para bovino varia  
646 de 0,3 a 0,5g/kg (RADOSTITS et al., 2007). Em relatos anteriores o consumo  
647 aproximado de 300 g/animal de ureia diluída em água foi o suficiente para levar  
648 19 animais a óbito (ALDEN et al., 1976). A comprovação de níveis tóxicos no  
649 como realizado no Surto n°2, pode ser de grande valor para o diagnóstico já que a  
650 comprovação baseada na dosagem de amônia e outras alterações séricas são de  
651 difícil aplicação em situações de campo, tanto pela necessidade das amostras  
652 serem coletadas e encaminhadas em tempo hábil quanto pelo fato dos animais  
653 muitas vezes serem encontrados horas após o óbito (CLARK et al., 1951; ALDEN  
654 et al., 1976; BARTLEY et al., 1976 ; DAVIDOVICH et al., 1977, ANTONELLI et al.,  
655 2009).

656 Dos casos do estudo retrospectivo, apenas no Surto n°2 foi possível a  
657 aferição do pH ruminal, que estava acima do valor fisiológico para a espécie, de

658 6,2 a 7,2 (RADOSTITS et al., 2007). A alcalose ruminal observada é um achado  
659 importante para o diagnóstico. Diferente da concentração de amônia no rúmen,  
660 que não possui correlação com concentrações no sangue, o pH ruminal é  
661 diretamente correlacionado com a concentração de amônia sérica, sendo assim  
662 considerado um dos principais achados de valor diagnóstico em diversos casos  
663 (BARTLEY et al., 1976; PARKES & SHILTON, 2019; NILES, 2017; SHARMA et al.,  
664 2016). É importante ressaltar que a avaliação do pH ruminal só possui valor  
665 diagnóstico quando realizado logo após a morte, pois é normal que o pH se eleve  
666 e permaneça acima de 6 pouco após a mesma, além disso, os valores também  
667 podem se alterar rapidamente quando o conteúdo é exposto ao ar (STRAFUSS,  
668 1987). Os valores de pH ruminal também não são considerados de valor  
669 diagnóstico definitivo naqueles animais consumindo ureia extrusada  
670 (ANTONELLI, 2003), o que não foi relatado no Surto nº2. Na intoxicação  
671 experimental realizada neste mesmo surto, o ovino que demonstrou sinais clínicos  
672 apresentou resposta positiva ao tratamento com vinagre, embora isto nem sempre  
673 seja possível devido à evolução rápida (ANTONELLI et al., 2009; SHARMA et al.,  
674 2016). Neste caso, o mesmo foi utilizado com finalidade diagnóstica, a qual foi  
675 adicionalmente sustentada quando foi observado que o Ovino 02, que recebeu a  
676 mesma quantidade de água, porém contendo 500ml de vinagre, não adoeceu. Os  
677 ovinos intoxicados experimentalmente não apresentaram alterações de proteína  
678 sérica ou hematócrito, o que é esperado nos casos em que a intervenção é  
679 realizada precocemente (no início dos sinais clínicos) e o animal não desenvolve  
680 a desidratação característica que acompanha o edema pulmonar (DAVIDOVICH  
681 et al., 1977).

682       Nos surtos observados no estudo retrospectivo a morbidade variou de  
683 1,96% a 27,14%, e a letalidade das intoxicações entre 66,6% e 100%. Os dados  
684 encontrados são semelhantes aos observados em relatos anteriores, os quais  
685 demonstram uma alta variação de morbidade com alta letalidade, sendo que na  
686 maioria dos casos descritos a mesma chegou a 100% (ALDEN, 1976;  
687 MAWHINNEY et al., 2009; SHAIKAT et al., 2012; SOUZA et al., 2015). A  
688 morbidade variável é esperada já que a ingestão de níveis tóxicos ou fatais de  
689 ureia está diretamente ligada à quantidade consumida por cada animal, e também  
690 ao peso. Neste cenário, animais que consomem uma maior quantidade de ração,

691 seja por dominância ou apetite vigoroso, tendem a consumir rapidamente  
692 quantidade suficiente para causar a intoxicação e por vezes a morte; em casos  
693 em que a água é a fonte de ureia, por exemplo, animais mais sedentos são mais  
694 afetados, o que pode ser confirmado quando durante a necropsia é observado um  
695 grande volume de água no rúmen e vesículas urinárias vazias (ALDEN et al.,  
696 1976; WHITEHAIR, 1989).

697 Os achados de necropsia dos bovinos do estudo retrospectivo foram  
698 inespecíficos e, dentre estes, destaca-se a ocorrência de edema pulmonar, que é  
699 descrito com frequência na intoxicação por ureia. Outras alterações descritas na  
700 literatura como lesões de gastroenterite, congestão e hemorragias não foram  
701 observadas. Ressalta-se que a ausência de lesões significativas, assim como  
702 observado na maioria dos casos, é descrita por vários autores (RADOSTITS et  
703 al., 2007; SHAIKAT et al., 2012; SHARMA et al., 2016). Em todos os casos do  
704 presente estudo não foram observadas lesões histopatológicas significativas, o  
705 que corrobora com o diagnóstico de intoxicação por ureia, sendo considerada  
706 uma característica da mesma (BARROS et al., 2006).

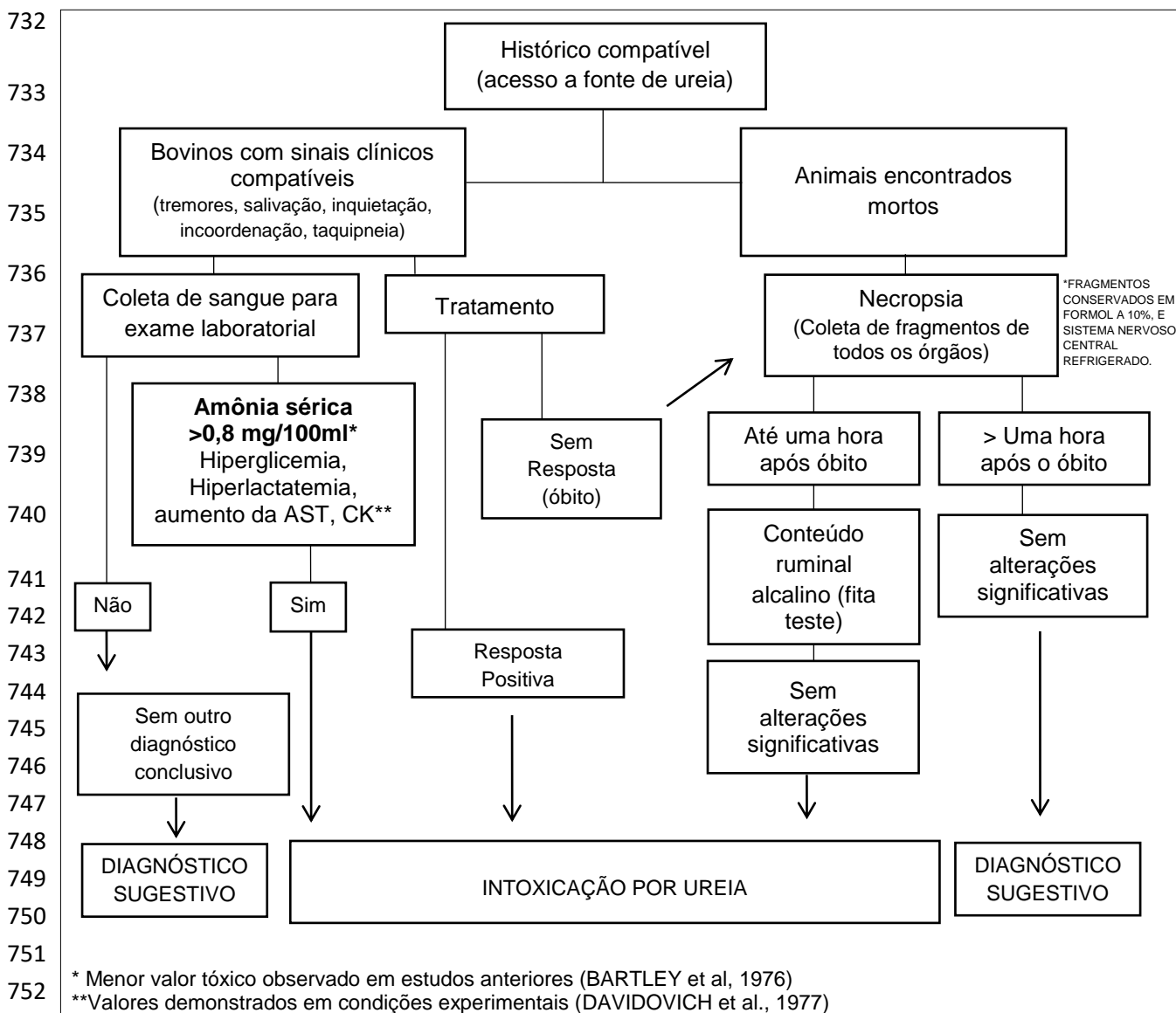
707 A evolução rápida, que dificulta a observação de sinais clínicos e a coleta de  
708 materiais para exames laboratoriais, e a ausência de lesões macro e  
709 microscópicas características, além da semelhança dos sinais clínicos com outras  
710 enfermidades, são os principais desafios para o estabelecimento do diagnóstico  
711 em casos espontâneos de intoxicação por ureia. Para que o diagnóstico de  
712 intoxicação por ureia seja reforçado, principalmente nos casos em que exames  
713 complementares não são possíveis, é importante a realização de diagnósticos  
714 diferenciais para as enfermidades com curso semelhante como intoxicação por  
715 nitrato/nitrito, cianeto, chumbo, organofosforados e antibióticos ionóforos; também  
716 distúrbios metabólicos como hipomagnesemia, e fatores ambientais como  
717 eletrocussão, gases nocivos e plantas tóxicas (CLARK et al., 1951; FRASER,  
718 1963; ALDEN et al., 1976; RADOSTITS et al., 2007; NILES, 2017). Sem o  
719 histórico completo a lista de diferenciais é longa devido a similaridade da evolução  
720 dos quadros.

## 721 **6. CONCLUSÃO**

722 A ocorrência de intoxicação por ureia em bovinos devido à ingestão de água  
723 contaminada com produtos de descarte reforça a importância da destinação

724 correta de diferentes resíduos nas propriedades rurais e da abordagem  
 725 epidemiológica nas consultas diagnósticas.

726 Devido as dificuldades encontradas a campo, frequentemente os médicos  
 727 veterinários adotam o diagnóstico presuntivo de intoxicação por ureia, sendo  
 728 assim, é importante que os mesmos sigam alguma referência, utilizando de  
 729 ferramentas simples que possam auxiliar o diagnóstico. Com base nisso foi  
 730 elaborado um fluxograma (Figura 4) com condutas sugeridas na abordagem  
 731 diagnóstica.



753 Figura 4. Abordagem diagnóstica sugerida em casos suspeitos de intoxicação por ureia.

## 7. IMPACTO ECONÔMICO, SOCIAL, TECNOLÓGICO E/OU INOVAÇÃO

758 Devido a característica aguda da intoxicação por ureia, que dificulta a  
759 realização de exames complementares e necropsias, a condição é subnotificada e  
760 de difícil abordagem diagnóstica a campo. O presente trabalho demonstra a  
761 importância desta doença, que têm alta letalidade e pode afetar diretamente a  
762 produtividade das propriedades, além de auxiliar na disseminação do  
763 conhecimento da epidemiologia, formas de ocorrência, prevenção e  
764 principalmente da abordagem do diagnóstico através de um protocolo adaptado  
765 conforme a realidade dos médicos veterinários de campo.

## 766 **8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

767 ALDEN, C. L.; FOSNAUGH, C. J & FOX, P. Catastrophic cattle loss from urea  
768 poisoning. **The Bovine Practitioner**, p. 33-34, 1976.

769 ANTONELLI, A. C. **Administração de doses padrão e alta de ureia extrusada**  
770 **ou granulada em bovinos: uma análise clínica-toxicológica e laboratorial.**  
771 147p. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia,  
772 Universidade de São Paulo, São Paulo. 2003.

773 ANTONELLI, A. C.; TORRES, G. A. S.; SOARES, P. C. *et al.* Ammonia poisoning  
774 causes muscular but not liver damage in cattle. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**  
775 59(1): 8-13. 2007.

776 ANTONELLI, A.C.; TORRES, G.A.S.; MORI, C.S. *et al.* Intoxicação por amônia  
777 em bovinos que receberam ureia extrusada ou granulada: alterações em alguns  
778 componentes bioquímicos do sangue. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci**, 46(1): 69-76.  
779 2009.

780 BARNETT, G. D. & ADDIS, T. **Urea as a source of blood ammonia.** Laboratory  
781 of the medical division of Stanford University Medical School, San Francisco.  
782 1917.

783 BARROS, C. S. L.; DRIEMEIER, D.; DUTRA, I. S.; LEMOS, R. A. A. **Doenças do**  
784 **sistema nervoso de bovinos no Brasil.** Montes Claros: Vallée, 2006. 207 p.

785 BARTLETT, S. & COTTON, A. Urea as a protein substitute in the diet of young  
786 cattle. **J. Dairy. Res.** 9 (3), 263-272. 1938.

787 BARTLEY, E.E.; DAVIDOVICH, A.D, BARR G.W. *et al.* Ammonia toxicity in cattle.  
788 I. Rumen and blood changes associated with toxicity and treatment methods. **J**  
789 **Anim Sci.** 1976. 43(4):835-41.

790 BATH, C.F. **Diseases caused by organic poisons: urea, acidosis, phosphate.**  
791 Grootfontein Agricultural Development Institute. Republic of south africa. 2012.  
792 Disponível em: <http://gadi.agric.za/articles/Agric/organic.php>. Acesso em 05 de  
793 Janeiro de 2022.

794 CANTILE, C. & YOUSSEF, S. Nervous system. In: maxie m.g. (ed.), jubb,  
795 kennedy, and palmer's **Pathology of domestic animals**. Vol.2. 6th ed. Elsevier,  
796 st. Louis. p.250-406. 2016.

797 CLARK, R.; OYAERT, W. & QUIN, J. I. Studies on the alimentary tract of the  
798 Merino sheep in South Africa. XXI. The toxicity of urea to sheep under different  
799 conditions. **Onderstepoort J. Vet. Res.** 25 (1): 73-92. 1951.

800 DAVIDOVICH, A.; BARTLEY, E. E.; CHAPMAN, T. E. *et al.* Ammonia toxicity in  
801 cattle. II. Changes in carotid and jugular blood components associated with  
802 toxicity. **J. Anim. Sci.**, 44(4): 702-709. 1977.

803 DINNING, J. S.; BRIGGS, H. M.; GALLUP, W. D. *et al.* Effect of orally  
804 administered urea on the ammonia and urea concentration in the blood of cattle  
805 and sheep, with observations on blood ammonia levels associated with symptoms  
806 of alkalosis. **Am. J. Physiol.**, 153(1): 41-46. 1948.

807 FRASER, C.M. Urea poisoning in cows at pasture. **Can. Vet. Jour.** 4(2): 51-53.  
808 1963.

809 GONÇALVES, C. C. M.; TEIXEIRA, J. C.; SALVADOR, F. M. **Ureia na**  
810 **alimentação de ruminantes**. Ilhéus: departamento de pós-graduação em ciência  
811 animal da universidade estadual de Santa Cruz, 30 p. 2011.

812 HUBER, J. T.; KUNG JR, L. Protein and nonprotein nitrogen utilization in dairy  
813 cattle. **J. Dairy Sci.** 64 (6):1170-1195. 1981.

814 JONCK, F.; GAVA, A.; TRAVERSO, S.D *et al.* Intoxicação espontânea e  
815 experimental por nitrato/nitrito em bovinos alimentados com *avena sativa* (aveia)  
816 e/ou *lolium* spp. (azevém). **Pesq. Vet. Bras.** 33(9): 1062-1070. 2013.

817 KITAMURA, S. S.; ORTOLANI, E. L.; ANTONELLI, A. C. **Intoxicação por amônia**  
818 **em bovinos causada pela ingestão de ureia dietética: conceitos básicos e**  
819 **novas descobertas.** Revista de educação continuada em Medicina Veterinária e  
820 Zootecnia. 5 (3): 293-299. 2002.

821 KITAMURA, S. S. **Intoxicação por amônia em bovinos e ratos: o desempenho**  
822 **renal na desintoxicação e o emprego de tratamentos alternativos.**  
823 Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia,  
824 Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

825 KITAMURA, S. S.; ANTONELLI, A. C.; MARUTA, C. A.; *et al.* Avaliação de alguns  
826 tratamentos na intoxicação por amônia em bovinos. **Arq. Bras. Med. Vet.**  
827 **Zootec.** 62(6): 1303-1311. 2010.

828 KNOTT, C. B.; WILLIAMS, J. B.; BRUMBAUGH, J. Ammoniated cane molasses  
829 and similar products in the rations of dairy calves. **J. Dairy Sci.** 34(11):1042-  
830 1046. 1951.

831 LUCENA, R. B.; PIEREZAN, F.; KOMMERS, G. D. *et al.* Diseases of cattle in  
832 southern Brazil: 6.706 cases. **Pesq. Vet.** 30(5), 428-434. 2010.

833 MAHADEVAN, S.; SAUER, F. T., & ERFLE, J. D. Studies on bovine rumen  
834 bacterial urease. **J. Anim. Sci.** 42(3), 745-753. 1976.

835 MAWHINNEY, I.; WILLIAMSON, S.; JAHNSDORF, C. **Fatal urea poisoning in**  
836 **cattle due to contamination of their drinking water.** Veterinary Laboratories  
837 Agency. Rougham Hill, Bury St Edmund, 2009.

838 **Mel Scott Forestry Services.** 2008. Urea acute oral toxicity. In:  
839 [https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/environment/natural-resourcestewardship/land-](https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/environment/natural-resourcestewardship/land-based-investment/forests-for-tomorrow/fertilization-urea-acute-oral-toxicity.pdf)  
840 [based-investment/forests-for-tomorrow/fertilization-urea-acute-oral-toxicity.pdf](https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/environment/natural-resourcestewardship/land-based-investment/forests-for-tomorrow/fertilization-urea-acute-oral-toxicity.pdf)



- 841 MOLOSSI, F. A.; DE CECCO, B. S.; POHL, C. B. *et al.* Causes of death in beef  
842 cattle in southern brazil. **J.Vet.Diagn.Invest.** 33 (4): 677-683. 2021.
- 843 NAKAZATO L. & BRUM K.B. Intoxicação por uréia, p.344-345. In: LEMOS R.A.A.  
844 (1<sup>a</sup>ed.). **Principais enfermidades de bovinos de corte do Mato Grosso do Sul.**  
845 Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS. 533p. 1998.
- 846 NILES G.A. Toxicoses of the ruminant nervous system. **Vet. Clin. N. Am. - Food**  
847 **Anim. Pract.** 33 (1), 111-138. 2017.
- 848 OLIVEIRA, M. C.; RAMOS, A.T.; CUNHA, I. M., *et al.* Enfermidades de bovinos e  
849 ovinos diagnosticadas no Estado do Tocantins. **Acta Scient. Vet.** 47: 1676. 2019.
- 850 **Organização pan-americana da saúde.** Módulo de princípios de epidemiologia  
851 para o controle de enfermidades. Módulo 5: Investigação epidemiológica de  
852 campo: aplicação ao estudo de surtos. 2010.
- 853 PARKES, H. & SHILTON C.. **Urea poisoning in cattle.** Agnote, K46, Northern  
854 Territory Government. 2019.
- 855 PUPIN, R.C.; LEAL, P.V.; PAULA, J.P.L. *et al.* Cattle diseases in Mato Grosso do  
856 Sul, Brazil: a 24-year survey (1995-2018). **Pesq. Vet. Bras.** 39(9): 686-695. 2019.
- 857 QUEIROZ,G.R.;OLIVEIRA, R.A.M.;FLAIBAN, K.K.M.C. *et al.* Diagnóstico diferencial  
858 das doenças neurológicas dos bovinos no estado do Paraná. **Pesq. Vet. Bras,** 38,  
859 1264-1277. 2018.
- 860 QUIROZ-ROCHA, G. & BOUDA, J. Diagnóstico de indigestão simples, alcalose  
861 ruminal e intoxicação por uréia. **Uso de provas de campo e de laboratório**  
862 **clínico em doenças metabólicas e ruminais dos bovinos. Porto Alegre.**  
863 **Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,** p. 23-26, 2000.
- 864 RADOSTITS, O. M.; GAY, C.C.; HINCHCLIFF, K.W. *et al.* **Veterinary medicine: a**  
865 **textbook of diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses,** 10th ed.,. B.  
866 Saunders, 2007. 9319p.

- 867 RIET-CORREA, F.; MÉNDEZ, M.C.; SCHILD, A.L. Intoxicação por uréia em equi-  
868 nos. In: **Doenças diagnosticadas no ano de 1987**. Pelotas/RS. Editora da Uni-  
869 versidade, p. 20, 1987.
- 870 RIET-CORREA, F. Carências minerais, p.223-280. In: RIET-CORREA F., SCHILD  
871 A.L., LEMOS R.A.A. & BORGES J.R.J. (eds), **Doenças de ruminantes e**  
872 **eqüinos**. Vol.2. 3ª ed. Pallotti, Santa Maria, RS. 2007.
- 873 RONDELLI, L. A.; SILVA, G. S.; BEZERRA, K. S., *et al.* Doenças de bovinos em  
874 Mato Grosso diagnosticadas no Laboratório de Patologia Veterinária da UFMT  
875 (2005-2014). **Pesq. Vet. Bras.** 37, 432-440. 2017.
- 876 SANTOS, G. T.; CAVALIERI, F. L. B.; MODESTO, E. C. Recentes avanços em  
877 nitrogênio não proteico na nutrição de vacas leiteiras. **Anais...** In: II Simpósio In-  
878 ternacional em Bovinocultura de Leite: Novos Conceitos em Nutrição. Lavras:  
879 UFLA. p.199-228. 2001.
- 880 SANTOS, N. V. M. **Eficiência da desintoxicação de amônia em bovinos adap-**  
881 **tados ou não com uréia dietética e submetidos a diferentes períodos de pri-**  
882 **vação**. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo. 2005.
- 883 SCHILD, A.L; PEREIRA, C.M; FISS, L. *et al.* **Doenças diagnosticadas pelo la-**  
884 **boratório regional de diagnóstico no ano 2012**. p.35-64. In: LADEIRA S.R.L.,  
885 RUAS J.L., SOARES M.P. & SCHILD A.L. (eds), Boletim do laboratório regional  
886 de diagnóstico. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2013.
- 887 SHAIKAT, A.H; HASSAN, M.M; ISLAM, S.K.M.A. *et al.* Non-protein nitrogen  
888 compound poisoning in cattle. **Univ j. Zool.** 31: 65-68, 2012.
- 889 SHARMA, S.K.; JOSHI, M.; KUMAR, K. *et al.* Acute urea poisoning in buffaloes:  
890 case study. **R.R.Jo.V.S.T.** 3(1): 1-3. 2016.
- 891 SMITH B.P. **Large animal internal medicine**. 4rd ed. Mosby: St Louis, 2009.  
892 1949p.
- 893 SOUZA R.I.C., SANTOS A.C.D., RIBAS N.L.K.D.S. *et al.* Doenças tóxicas de bo-  
894 vinhos em mato grosso do sul. **Semina. Ciênc. Agrárias.** 36 (3):1355-1368. 2015.

- 895 STRAFUSS, A. C. **Necropsy. Procedures and basic diagnostic methods for**  
896 **practicing veterinarians.** Charles C. Thomas, 1987.
- 897 TERRA, J. P.; BLUME, G. R.; RABELO, R. E. *et al.* Neurological diseases of cattle  
898 in the state of Goiás, Brazil (2010-2017). **Pes. Vet. Bras**, 38, 1752-1760. 2018.
- 899 THOMPSON L.J. **Overview of nonprotein nitrogen poisoning (ammonia toxi-**  
900 **cosis).** MSD Vet. Manual, Merck & Co., inc., Kenilworth, Nj, USA, 2017.
- 901 VISEK, W. J. Ammonia metabolism, urea cycle capacity and their biochemical as-  
902 sessment. **Nutrition Reviews (USA)**. 1979.
- 903 VISEK, W. J. Ammonia: its effects on biological systems, metabolic hormones,  
904 and reproduction. **J. Dairy Sci**, 67(3). p. 481-498. 1984.
- 905 WATSON, E.N.; DAVID, G.P. & COOK, A.J.C. Review of diagnostic laboratory  
906 submissions of adult cattle 'found dead' in England and Wales in 2004. **Vet. Rec.**  
907 163(18): 531-535. 2008.
- 908 WHITEHAIR, C.K. Urea (ammonia) toxicosis in cattle. **The bovine practitioner**, p.  
909 67-73. 1989.

910

911 **Anexo A – Formulário de entrevista com Médicos Veterinários**

912 Nome:

913 Questões:

- 914 1. Na sua prática profissional já se deparou com casos compatíveis  
915 com intoxicação por ureia? ( ) sim ( ) não
- 916 2. Qual a circunstância em que ocorreram os casos?  
917 ( ) Animais não adaptados  
918 ( ) Perda da adaptação após pausa no fornecimento  
919 ( ) Consoma após chuvas (em cocho descoberto)  
920 ( ) Consumo acidental  
921 ( ) Erro na dosagem/mistura  
922 ( ) Outro:
- 923 3. Qual categoria de animais afetados?  
924 ( ) Animais de corte  
925 ( ) Animais de leite  
926 ( ) Ambos
- 927 4. Houve realização de necropsia e/ou envio de material para  
928 exames laboratoriais? ( ) sim ( ) não
- 929 5. Em caso de não envio para diagnóstico laboratorial, qual o  
930 motivo?  
931 ( ) Animais em avançado estado de autólise  
932 ( ) Não julgou necessário  
933 ( ) Outro:
- 934 6. Nos últimos 5 anos, acompanhou quantos casos compatíveis  
935 com intoxicação por ureia?  
936 ( ) 1-2  
937 ( ) 3-5  
938 ( ) Acima de 5
- 939 7. Nos surtos acompanhados, em média quantos animais  
940 adoeceram?  
941 ( ) 1 – 10  
942 ( ) 11 – 20  
943 ( ) 21 – 30  
944 ( ) 31 – 40  
945 ( ) 41 – 50  
946 ( ) Mais de 50
- 947 8. Foi realizado tratamento? ( ) sim ( ) não
- 948 9. Algum animal se recuperou? ( ) sim ( ) não
- 949

## UREA POISONING IN CATTLE: A BRIEF REVIEW AND DIAGNOSTIC APPROACH

Amanda Gimelli<sup>1</sup>, Rayane C. Pupin<sup>2</sup>, Carolina C. Guizelini<sup>1</sup>, Danilo C. Gomes<sup>2</sup>, Gumercindo Loreano

Franco<sup>2</sup>, Marcelo Vedovatto<sup>3</sup> and Ricardo A.A. de Lemos<sup>2</sup>

**ABSTRACT.** Gimelli, A., Pupin R.C., Guizelini C.C., Gomes D.C., Franco G.L., Vedovatto M., Lemos R.A.A. .2022. **Urea poisoning in cattle: a brief review and diagnostic approach.** *Pesquisa Veterinária Brasileira*. Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Av. Senador Felinto Muller, 2443, Campo Grande, MS 79070-900, Brazil. E-mail: [amanda\\_gimelli@hotmail.com](mailto:amanda_gimelli@hotmail.com). Urea is an organic compound, that presents itself as a white, solid and hygroscopic substance, and it is recognized as a source of non-protein nitrogen (NNP), being widely used as partial replacement of protein in cattle due to the ability of the ruminal microbiota to convert it into microbial protein. Despite the advantages involving the use of urea, it also has limitations, the main one is the proximity between metabolizable and toxic or fatal doses, and in order to be used safely, a period of adaptation of the animals is necessary. Intoxication is characterized by rapid and usually fatal evolution, being frequent in non-adapted animals, but may occur in those with previous adaptation. The aim of this study is to characterize the clinical, epidemiological and pathological aspects of urea poisoning through a brief review and a retrospective study carried out through the archives from the Laboratory of Pathological Anatomy of the Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (LAP-FAMEZ) between January 2015 and December 2021. In addition, interviews were carried out with veterinarians in order to assess their perception of the outbreaks of urea poisoning, in the hope to obtain a comparative scenario between the published cases and those received by the laboratory with the real situation of this condition in field. In the period of the retrospective study, only four outbreaks were followed, and in one of them it was possible to diagnose through experimental reproduction. Of the 35 interviewees, 88.9% said they had seen more than one case compatible with urea poisoning, but 87.5% of them did not performed an necropsy and/or sending material to confirm the diagnosis. It was possible to observe that the reality of urea intoxication may be very distant from that reported in previous studies, and due to the difficulty often observed in the diagnostic approach, we developed a flowchart in the hope that it constitutes a useful guide for field veterinarians.

INDEX TERMS: urea, ammonia, cattle disease, diagnostic, outbreaks

**RESUMO.-** Gimelli, A., Pupin R.C., Guizelini C.C., Gomes D.C., Franco G.L., Vedovatto M., Lemos R.A.A. 2022. **Intoxicação por ureia em bovinos: breve revisão e abordagem diagnóstica.** *Pesquisa Veterinária Brasileira*. Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Av. Senador Felinto Muller, 2443, CEP: 79070-900, Campo Grande, MS, Brazil. E-mail: [amanda\\_gimelli@hotmail.com](mailto:amanda_gimelli@hotmail.com). A ureia é um composto orgânico, que se apresenta como uma substância branca, sólida e higroscópica, e é reconhecida como fonte de nitrogênio não proteico (NNP), sendo amplamente utilizada como fertilizante e também como substituto parcial de proteína em bovinos devido à capacidade da microbiota ruminal de convertê-la em proteína microbiana. Apesar das vantagens que envolvem o uso da ureia, ela também apresenta limitações, a principal delas é a proximidade entre doses metabolizáveis e tóxicas ou fatais, e para que seja utilizada com segurança é necessário um período de adaptação dos animais. A intoxicação é caracterizada por evolução rápida e geralmente fatal, sendo frequente em animais não adaptados, mas pode ocorrer naqueles com adaptação prévia. O objetivo deste estudo é caracterizar os aspectos clínicos, epidemiológicos e patológicos da intoxicação por ureia por meio de uma breve revisão e um estudo retrospectivo realizado através

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), MS, Brazil.
2. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), MS, Brazil.
3. Department of Animal and Veterinary Science, University of Vermont, Burlington, USA.

1001 dos arquivos do Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
1002 (LAP-FAMEZ). Adicionalmente foram realizadas entrevistas com médicos veterinários que  
1003 frequentemente enviam material para diagnóstico no LAP-FAMEZ com o objetivo de avaliar a  
1004 percepção dos mesmos em relação aos surtos de intoxicação por ureia, na expectativa de se obter um  
1005 quadro comparativo entre os casos recebidos pelo laboratório e levantamentos publicados e a real  
1006 situação desta condição a campo. No período do estudo retrospectivo, foram acompanhados apenas  
1007 quatro surtos, sendo que em um deles foi possível diagnosticar por reprodução experimental. Dos 35  
1008 entrevistados, 88,9% afirmaram ter atendido mais de um caso compatível com intoxicação por uréia,  
1009 mas 87,5% deles não realizaram necropsia e/ou envio de material para confirmação do diagnóstico.  
1010 Foi possível observar que a realidade da intoxicação por uréia pode estar muito distante daquela  
1011 relatada em estudos anteriores, e devido à dificuldade muitas vezes observada na abordagem  
1012 diagnóstica, desenvolvemos um fluxograma na esperança de que ele constitua um guia útil para  
1013 veterinários de campo.

1014 TERMOS DE INDEXAÇÃO: ureia, amônia, doenças de bovinos, diagnóstico, surtos

1015 **INTRODUCTION**

1016 Urea is an organic compound that is solid, white, hygroscopic and soluble in water. It stands  
1017 out as a source of non-protein nitrogen (NPN), as well as nitrate, being used as a fertilizer for pastures  
1018 and as a partial replacement of protein for cattle due to its low cost compared to other sources. It is  
1019 given in blocks, mixed forms with concentrate or molasses. Once in the rumen, urea is converted into  
1020 ammonia, which is the main source of nitrogen (N) for many prokaryotes, fungi and plants, including  
1021 the rumen microbial population, promoting the growth of microorganisms and the synthesis of  
1022 microbial protein, which will be used by the host. It is generally recognized that urea intoxication is the  
1023 same as ammonia poisoning, which is the true toxic principle (Whitehair 1989, Gonçalves et al. 2011).

1024 The use of the substance in cattle is interesting from the economic view: 100 grams of urea can  
1025 be transformed into up to 287 grams of protein and can be used to replace up to 35% of dietary  
1026 protein. In addition to other advantages such as easy implementation at a lower cost, especially in the  
1027 dry season, and accessibility. Despite the benefits, the substance also has low acceptability by animals  
1028 (if give it pure), presents segregation when mixed with other substances, and shows proximity  
1029 between metabolizable doses and toxic or fatal doses, causing animal losses due to inappropriate  
1030 consumption (Whitehair 1989, Kitamura et al. 2002, Shaikat et al. 2012, Sharma et al. 2017).

1031 Intoxication is characterized by rapidly evolving and usually fatal clinical evolution  
1032 Considering that animals adapted to consumption become less susceptible to intoxication, this occurs  
1033 mainly when non-adapted cattle ingest toxic amounts, however, adapted animals can show  
1034 intoxication and death under certain circumstances (Antonelli 2003, Gonçalves et al. 2011, Sharma et  
1035 al. 2017). Despite urea being cited as one of the most common suspicions cause in cattle poisoning  
1036 (Parkes & Shilton 2019), in Brazil the reports are sparse and most of them not very detailed. The  
1037 intoxications appears in previous studies representing 0.42% to 1.18% of the total cases (Schild et al.  
1038 2013, Souza et al. 2015, Queiroz et al. 2018, Pupin et al. 2019).

1039 Although, these data may not reflect the reality of the problem, since they are surveys from  
1040 animal pathology laboratories – data based on necropsies and necropsy samples - and urea  
1041 intoxication often does not allow such a procedure due to its acute evolution and to the fact that  
1042 animals are often found dead, commonly in advanced autolysis, being described as “sudden death”. In  
1043 addition, the methodology used for the conclusive diagnosis is difficult to apply in practice, especially  
1044 for field practitioners (Alden et al. 1976, Davidovich et al. 1977, Sharma et al. 2016).

1045 The objective of this study was to make a brief review on the subject and based on it and the  
1046 laboratory routine, propose a diagnostic approach aiming at the end to assist field veterinarians,  
1047 reinforcing their joint work with the veterinary diagnostic laboratory. Additionally, demonstrate  
1048 through interviews with these practitioners the picture of this condition in the field and its importance.

1049 **MATERIALS AND METHODS**

1050 **Review**

1051 A brief review was carried out on the subject in different bibliographic databases. Case reports  
1052 and experimental works involving the topic were included. The keywords used for the search were:  
1053 urea, ammonia, poisoning, bovine, diagnosis. Data surveys carried out by veterinary diagnostic

1054 laboratories (mainly pathology laboratories) on causes of mortality in cattle in Brazil were also  
1055 included (key words: retrospective study, toxic diseases, epidemiology, diseases of cattle). Based on  
1056 these searches, a brief review was carried about the history, pathogenesis, clinical aspects and  
1057 diagnostic criteria.

#### 1058 **Retrospective study**

1059 The records of cattle necropsy performed from January 2015 to December 2021 and filed at  
1060 the Laboratory of Anatomic Pathology of the “Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia” (LAP-  
1061 FAMEZ) at the “Universidade Federal de Mato Grosso do Sul” (UFMS) were reviewed. The records con-  
1062 sisted of necropsies performed by the LAP-FAMEZ staff or by field veterinarians who later submitted  
1063 the material for evaluation. Those files that contained epidemiological, clinical and anatomopathologi-  
1064 cal information that allowed the diagnosis of urea poisoning were selected. All information and com-  
1065plementary procedures were collected from the records of each outbreak.

#### 1066 **Interviews**

1067 Questionnaires about cases with aspects compatible with urea poisoning were delivered to ve-  
1068terinarians in the state of Mato Grosso do Sul. The 35 interviewees were selected for maintaining a  
1069 routine of sending materials and samples materials for examination in the LAP-FAMEZ.

1070

1071

1072

### **Review**

## **RESULTS**

#### 1073 **History**

1074 Although previously known, the use of urea in ruminant feeding was intensified in the period  
1075 of the First World War (1914-1918), in Germany, due to the scarcity experienced at that time, but  
1076 years later attracted a growing interest of producers in other parts of the world. Subsequently, the  
1077 significant advantage of urea supplementation, at first in dairy animals, was proved, and in 1940, the  
1078 use of urea was approved in the ruminant diet by the Association of American Feed Control Officials  
1079 (Bartlett & cotton 1938, Knodt et al. 1951, Santos et al. 2001). After reports of deaths caused by feeding  
1080 urea, the first experiments on intoxication in sheep and cattle began to be carried out (Dinning et al.  
1081 1948).

1082 In Brazil, although the use of urea in cattle feed is widely used and recommended (Santos et al.  
1083 2001, Kitamura et al. 2002), the intoxication cases are not described, making it difficult to establish an  
1084 epidemiological profile. In a retrospective study in the state of Mato Grosso do Sul, over a period of 24  
1085 years, urea poisoning represented only 0.84% of the diagnoses of toxic diseases, equivalent to three  
1086 outbreaks, with no additional information (Pupin et al. 2019). In another study encompassing some of  
1087 the same cases, a morbidity of 0.6 to 10% and a lethality of 100% are described. At one of those  
1088 reports the author describe death of the animals 50 minutes after the consumption of rice straw and  
1089 bran with a mixture of urea, and that the cattle were found dead near the trough, but no other  
1090 information was given (Souza et al. 2015). No described cases of spontaneous poisoning in cattle in  
1091 Brazil were found.

#### 1092 **Ocurrence and pathophysiology of poisoning**



1093 Intoxication in cattle can occur due to an error in the homogenization or when urea is supplied  
1094 as a “cover” over the feed, or even after rains due to its dilution and ingestion of greater amounts when  
1095 ingested in water (Whitehair 1989). There may also be cases of accidental consumption or by mistake  
1096 when feeding the product unknowingly (Alden et al. 1976, Shaikat et al. 2012). Another observed form  
1097 occurs when the supply is given intermittently or in discontinuity, since this leads to the loss of  
1098 adaptation (Huber 1981).

1099 After consumption, once it reaches the rumen, there is a rapid hydrolysis of ingested urea into  
1100 ammoniacal compounds by the action of an enzyme called urease, that is produced by the ruminal  
1101 microbiota. The concentrations and absorption of each of these ammoniacal compounds in the rumen  
1102 lumen will depend on factors such as pH and local temperature (Visek 1984). The decomposition of  
1103 urea into ammonia by urease is up to four times faster than its use by microorganisms, and diets that  
1104 favor a more alkaline pH in the rumen environment, such as those rich in fiber, low in carbohydrates,  
1105 or even fasting, contribute to the production and absorption of ammonia (Mahadevan et al. 1976,  
1106 Davidovich et al. 1977, Whitehair 1989). Once the ability of microorganisms to use this nitrogen  
1107 source is exhausted, what remains will be free in the lumen, being absorbed by the wall and taken by  
1108 the portal circulation to the liver, where the ammonia will be reconverted in the so-called “urea cycle”  
1109 for its further excretion, mainly renal. However, with an exacerbated increase in the production and  
1110 absorption of ammonia, about one to two hours later, hepatocytes are overloaded, leading to the  
1111 permanence of high values in the blood (Mahadevan et al. 1976, Davidovich et al. 1977, Shaikat et al.  
1112 2012).

1113 Once inside the cells, ammonia blocks the Krebs’s Cycle by saturating the glutamine-synthetase  
1114 system, leading to inhibition of cellular respiration and consequent anaerobic glycolysis, with  
1115 excessive production of lactic acid, which leads to metabolic acidosis. In neurons ammonia causes the  
1116 destabilization of the passage of the nervous stimulus, with the formation of false neurotransmitters,  
1117 causing neurological alterations and convulsive conditions. The high concentration of ammonia still  
1118 interferes with glucose metabolism, causing hyperglycemia due to the stimulation of gluconeogenesis  
1119 and hepatic glycogenolysis by the discharge of adrenaline. Finally, high concentrations of H + (acidosis)  
1120 lead to an increase in potassium (due to its movement to the extracellular medium), leading the animal  
1121 to death due to cardiac arrest (Fraser 1963, Davidovich et al. 1977, Visek 1984, Kitamura et al. 2002,  
1122 Antonelli et al. 2009, Gonçalves et al. 2011).

1123 The condition presented by the animal is acute and usually fatal if the treatment is established  
1124 late. It is characterized by behavior change with excitement or aggression, apathy, drooling, severe  
1125 abdominal pain, incoordination, weakness, rapid and difficult breathing, ruminal atony, bloat, loud  
1126 mooing, bruxism, stiffening of the limbs, muscle tremors located initially in the eyelids, lips, neck and,  
1127 later, generalized. In the end, with convulsive conditions, which evolve into coma and death (Fraser  
1128 1963, Kitamura et al. 2002, Antonelli 2003, Niles 2017).

### 1129 **Diagnosis**

1130 Diagnosis is often based on a history of ingestion of a source of NPN followed by the abrupt  
1131 onset of clinical signs, or animals found dead near the place of consumption, after other causes (such as

1132 electrocution, noxious gases, and toxic plants) have been ruled out. Complementary tests such as  
 1133 ammonia dosage in the blood or in the suspected material, in addition to determination of rumen pH  
 1134 and biochemical alterations are considered necessary for a conclusive diagnosis (Clark et al. 1951,  
 1135 Alden et al. 1976). Some authors describe the concentration of rumen ammonia as a criterion for the  
 1136 conclusive diagnosis, but the ammonia content present in the rumen may not be enlightening, since  
 1137 intoxicated and non-intoxicated animals often have the same ruminal concentration of NH<sup>3</sup> (Bartley et  
 1138 al. 1976, Kitamura et al. 2002). Among the differential diagnoses for urea poisoning, the main ones are:  
 1139 poisoning by nitrate/nitrite, cyanide, lead, organophosphates, and ionophore antibiotics. Metabolic  
 1140 disorders such as hypomagnesemia can also be considered (Smith 2009, Thompson 2017). Additional  
 1141 data and changes in ammonia serum concentration from previous studies are given in Table 1.

1142 **Table 1.** Complementary tests of previous studies in animals with experimental or spontaneous  
 1143 ammonia poisoning

	Ammonia serum concentration		Time for clinical signs	Ruminal pH*
	Onset of clinical signs	At time of death		
Dinning, 1948	2,5 mgm	4 mgm	20'	NI
Bartley, 1976	0,8 mg/100ml	NI	52,8'	7,41
Davidovich, 1977	0,95 mg/100ml	All survived	21'	7,9
Whitehair, 1989	1.0-2.0 mg/100 ml	2.0-3.0 mg/100ml**	10 to 15'	NI
Antonelli, 2009	782±140 µmol/l	All survived	60±25' and 79±26' ***	NI
Sharma, 2016	NI	NI	45'	8,7
Thompson, 2017	NI	NI	20-60'	>7,5
Parkes & Shilton, 2019	NI	NI	NI	7,5-8,0

1144 NI = not informed. \* Measurement made at different times of the toxic condition in each case. \*\* The  
 1145 lowest value was 1,2mg/100ml under field conditions. \*\*\* Feeding extruded urea and granulated urea,  
 1146 respectively

1147  
 1148

### Prevention

1149 In order to be used in ruminant supplementation without causing intoxication, there must be a  
 1150 period of adaptation of the animals with a constant and increasing supply of amounts that can vary  
 1151 from 45 to 113g/animal/day. It is recommended that the amount supplied does not exceed 2-3% of the  
 1152 feed concentrate and should be limited to 1% of the total volume of dry matter supplied. The  
 1153 adaptation of animals is necessary to increase the efficiency of the enzymes responsible for the urea  
 1154 cycle, and also for the adaptation of the ruminal microbiota in the use of NPN sources. However,  
 1155 acclimatization, which can take days to weeks (on average three weeks), can be quickly lost (Huber  
 1156 1981, Mell Scott Forestry Services 2008, Gonçalves et al. 2011, Thompson 2017, Parkes & Shilton  
 1157 2019).

1158  
 1159

### Retrospective study

1160 During the period from January 2015 to December 2021, four outbreaks of urea poisoning  
 1161 were evaluated. The data are contained in Table 2, following the chronological order of the outbreaks.

1162 **Table 2. Epidemiology of urea poisoning outbreaks monitored by LAP-FAMEZ from January**

1163 **2015 to December 2021.**

	Outbreak nº 1	Outbreak nº 2	Outbreak nº 3	Outbreak nº 4
Source	Mineral salt (10% urea)	Environmental waste	Protein salt made on the property (10% urea)	Commercial protein salt (6% urea)
Frequency	Once a week	Do not apply	NI	NI
Category	Calved cows	Lactating cows	Steer	More than one
Month	September	January	September	March
Population at risk	70 cows*	45 cows	459 bovines	73 bovines**
Necropsies	3	2	1	2
Sick animals	19	2	9	15
Deaths	17	2	6	15

1164 \*Cows kept with the calves, and due to the trough height, the calves did not have access to feed  
 1165 containing urea. \*\* 72 of the animals received the feed provided in the trough, and in one of them the  
 1166 consumption was accidental.

1167  
 1168 In the Outbreaks 1, 3 and 4, the animals showed clinical signs after feeding with the sources  
 1169 containing urea. All cases the animals were supplemented in troughs on pasture. In outbreak 2, the  
 1170 cows invaded a maize paddock the day before, in which mineral residues containing urea were  
 1171 discarded, in addition, it was raining, and multiple collections of water formed at this paddock. The  
 1172 veterinarian reported the possibility that the intoxicated animals had ingested this water.

1173 **Clinical and anatomopathological findings**

1174 The clinical signs, when observed, were: aggressiveness, incoordination, diffuse tremors,  
 1175 “bloating”, green liquid in the mouth or nostril, observed approximately 30 minutes to 3.5 hours after  
 1176 consumption. Death occurred between 40 minutes and 2.5 hours later (except in outbreak 1, where the  
 1177 time to death was not reported). In most cases, the animals were found dead, with no clinical signs  
 1178 observed. During necropsy, the main findings were mild pulmonary edema and congestion, tympanic  
 1179 rumen and ruminal contents in the airways. During the necropsy of the two cows in outbreak 2, it was  
 1180 possible to observe the rumen filled with light green content, with a caustic odor, and slightly alkaline  
 1181 pH in both.

1182 **Diagnostic approach**

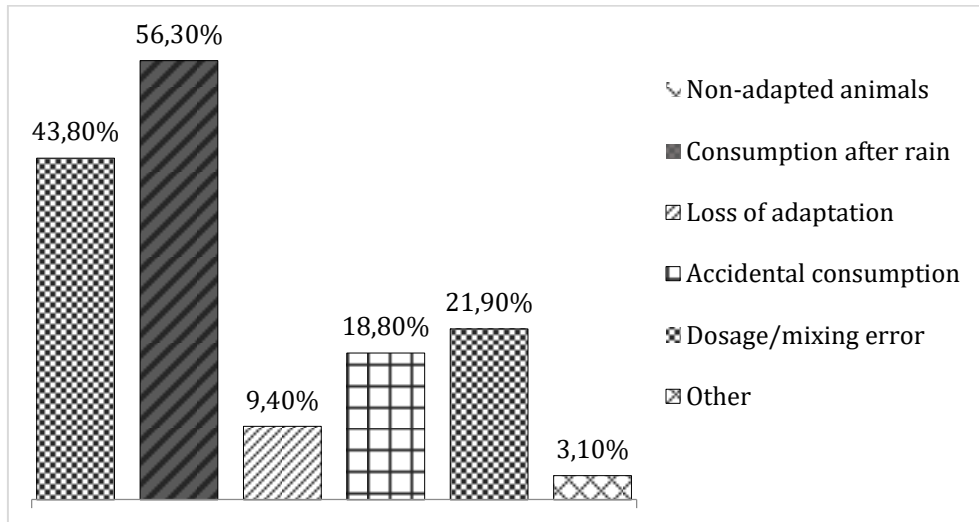
1183 The diagnosis of Outbreaks 1, 3 and 4 was based on epidemiology, compatible clinical signs  
 1184 and absence of significant macro and microscopic lesions, in addition to the exclusion of diseases that  
 1185 could be mistaken with urea poisoning. For the conclusive diagnosis of Outbreak 2 an experimental  
 1186 reproduction in sheep was carried. For the experiment two sheep with ruminal fistula were used. The  
 1187 first sheep (Sheep 01) received two liters of the suspicious water collected on the property and the  
 1188 second (Sheep 02) received the same amount of water, plus 500 ml of vinegar. Sheep 01 showed  
 1189 clinical signs of intoxication 30 minutes after administration, was treated and presented resolution of  
 1190 the condition. Sheep 02 showed no clinical signs.

1191

1192 **Interviews**

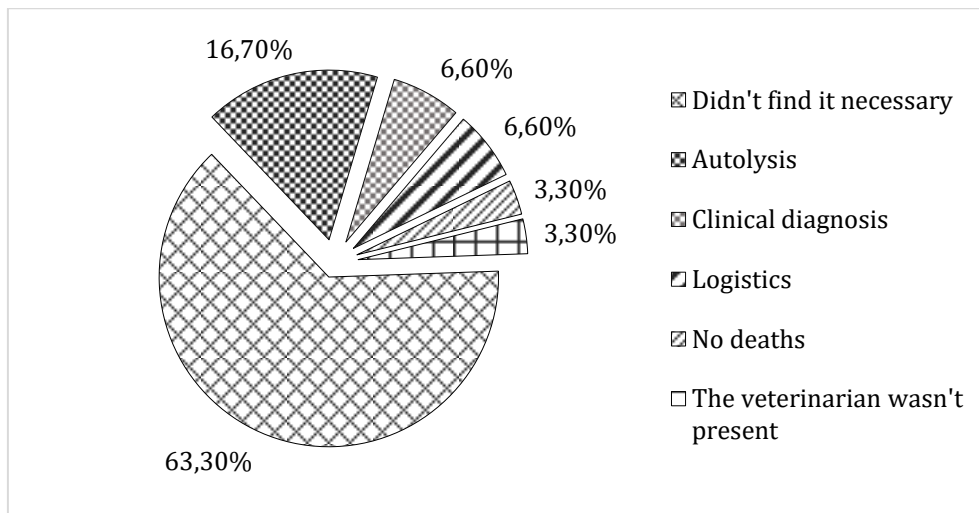
1193 The data obtained were grouped and will be presented below. Of the 35 interviewees, 32  
 1194 (88.9%) said they had already followed cases compatible with urea poisoning. Figure 1 presents the  
 1195 answers in relation to the circumstances of the occurrence.

1196 Fig.1. Percentage of interviewees that reported each occurrence circumstance.



1197  
 1198 In 87.5% of the interviews, the veterinarians reported not having performed a necropsy  
 1199 and/or sent material to confirm the diagnosis. The reasons considered for this are shown in Figure 2.

1200 Figure 2. Reasons for not performing necropsy and/or sending diagnostic material.



1201  
 1202 Regarding the number of cases observed in the last five years, the majority (52.9%) reported  
 1203 having followed one to two outbreaks. Four respondents (11.8%) reported three to five cases, and the  
 1204 same number reported having followed up more than five cases in the same period. Most respondents  
 1205 (81.2%) mentioned that up to 10 animals were affected; the others were divided between 11 to 20  
 1206 animals and up to 30 animals intoxicated in the outbreaks.

1207  
 1208 **DISCUSSION**

1209 During the time of the retrospective study, four outbreaks were monitored by the LAP-FAMEZ  
 1210 staff, demonstrating a low frequency of diagnoses of urea poisoning in cattle from Mato Grosso do Sul.

1211 This same situation was observed in a 24 years survey, in which three occurrences were described  
1212 (Pupin et al. 2019), but the epidemiology of intoxication was not detailed. One of the reported  
1213 outbreaks was also addressed in the present study. These results are similar to those described in  
1214 surveys of other states where the disease was not present or showed a low percentage (0.42% to  
1215 1.18%) of the total diagnoses (Rondelli et al. 2017, Molossi et al. 2021, Terra et al. 2018, Queiroz et al.  
1216 2018). However, the results observed in the interviews with field veterinarians indicate that the  
1217 number of cases that reach the diagnostic laboratories is far below the reality, since 88.9% of the  
1218 interviewees reported having followed up outbreaks, but 87.5% of them did not perform a necropsy  
1219 and/or send material to the laboratory. It is noteworthy that none of the cases described in the present  
1220 retrospective study were referred by the veterinarians who answered the questionnaires and that  
1221 were selected because of the frequently work with the LAP-FAMEZ.

1222           The main reason given by the interviewees for not sending material for the diagnosis was that  
1223 they did not think it was necessary. The second most mentioned cause was the fact that the animals  
1224 were found in an advanced state of autolysis, which makes it impossible to carry out tests and  
1225 laboratory findings. This finding differs from that previously observed in other countries, in which  
1226 logistics and the number of dead animals were among the main determining factors reported (Watson  
1227 et al. 2008).

1228           Consuming feed or mineral salt containing urea after rains was the main factor of urea  
1229 poisoning cited by the interviewees. In the retrospective study, the only outbreak related to rain did  
1230 not occur due to the wetting or dilution of the mixture, as commonly observed, but due to  
1231 environmental contamination (accumulation of water at the disposal site of mineral mixture  
1232 containing urea). The animals' lack of adaptation was the second most reported cause of intoxication  
1233 (43.8%) in the interviews; and lack or loss of adaptation and excessive consumption occurred in three  
1234 of the cases in the retrospective study. Loss of adaptation as a cause of intoxication was reported by  
1235 9.4% of respondents and it was not observed in the retrospective study, but intermittent supply was  
1236 the presumptive cause of intoxication of animals in Outbreak 1. These conditions are considered as  
1237 risk factors for the occurrence of intoxication in the same way as failures in the homogenization of the  
1238 supplied mixture (Barros et al. 2006, Riet-correa 2007). The need to adapt animals with a gradual  
1239 increase in supply over a few weeks has long been recognized and widely recommended (Dinning et al.  
1240 1948, Gonçalves et al. 2011), but we can observe that this practice is still neglected.

1241           No reports were found in the literature or in the interviews with conditions identical to those  
1242 that occurred in Outbreak 2 of the retrospective study. However, there are reports of high morbidity  
1243 and mortality after the use of liquid fertilizer tanks to transport water to the animals, which in later a  
1244 2.5% urea content was detected (Alden et al. 1976). Although less common, cases of intoxication due to  
1245 water contamination by residues should always be considered.

1246           The diagnosis of urea poisoning in outbreaks 1, 3 and 4 was based on epidemiology, clinical  
1247 evolution and in outbreak 2 also on experimental reproduction in sheep, which showed improvement  
1248 after treatment. It was not possible to specify the amount of urea ingested in any of the cases  
1249 described, however, it is considered that urea is highly toxic, especially when present in water, and

1250 that the toxic dose for cattle varies from 0.3 to 0.5 g/ kg. The presence of 100 to 200 grams would be  
1251 enough to poison adult cattle (Whitehair 1989, Radostits et al. 2007). The evidence of toxic levels in  
1252 the material, as performed in outbreak 2, may be of diagnostic value since the confirmation of urea  
1253 poisoning is mainly based on the measurement of toxic concentrations of serum ammonia, rumen pH  
1254 aided by other biochemical changes, which are considered criteria for the conclusive diagnosis of  
1255 intoxication, however, as observed in all outbreaks of the retrospective study and most of the  
1256 interviews, this practice is difficult to apply in field situations, due to the need for samples to be  
1257 collected and forwarded in a timely manner and the fact that animals are often found hours after death,  
1258 when most dosages no longer have diagnostic value (Clark et al. 1951, Alden et al. 1976, Bartley et al.  
1259 1976, Davidovich et al. 1977, Antonelli et al. 2009).

1260         The onset of clinical signs is in agreement with previous reports of intoxication and generally  
1261 occurred between 10 and 45 minutes after ingestion (Fraser 1963, Sharma et al. 2016). The complete  
1262 evolution, from consumption to the moment of death, ranged from a few minutes to four hours, which  
1263 may have been influenced by the amount consumed or by the delay in perception. The evolution of  
1264 intoxication also depends on the speed at which ammonia is released into the rumen lumen, which is  
1265 affected by the consumption of sources containing urease, such as soybean meal, and in animals  
1266 consuming low-carbohydrate diets or fasting, due to the change in ruminal pH. None of these were  
1267 recognized in the presented cases (Fraser 1963, Radostits et al. 2007, Shaikat et al., 2012, Sharma et al.  
1268 2016). Due to the rapid evolution, intoxicated animals are often found dead, sometimes close to the  
1269 troughs, as observed in several cases, which makes it impossible to observe clinical signs (Nakazato &  
1270 Brum 1998).

1271         Of the cases present in the study, only in outbreak 2 it was possible to provide necropsy soon  
1272 after the death of the second animal, due to the quick contact with the laboratory by the veterinarian,  
1273 and also the fact that the property was located nearby. In this case, it was possible to measure the  
1274 animal's ruminal pH, which was above the physiological value for the species of 6.2 to 7.2 (Radostits et  
1275 al. 2007). The observed ruminal alkalosis is an important finding for the diagnosis. Unlike the  
1276 concentration of ammonia in the rumen, the ruminal pH is directly correlated with the concentration of  
1277 serum ammonia, being considered one of the main findings of diagnostic value (Bartley et al. 1976,  
1278 Radostits et al. 2007, Parkes & Shilton 2019, Niles 2017, Sharma et al. 2016). It is important to  
1279 emphasize that the evaluation of ruminal pH only has diagnostic value when performed soon after  
1280 death, as it is normal for the pH to rise and remain above 6 shortly after, in addition, the values can also  
1281 change rapidly when the content is exposed to air during the necropsy procedure (Strafuss 1987).  
1282 Ruminal pH values are also not considered to be of diagnostic value in those animals consuming  
1283 extruded urea (Antonelli 2003).

1284         In the experimental intoxication, the sheep that showed clinical signs showed a positive  
1285 response to treatment with vinegar, and in this case, it was used for diagnostic purposes, additionally  
1286 sustained when it was observed that Sheep 02, which received water, plus 500 ml of vinegar, did not  
1287 get sick. Experimentally intoxicated sheep did not show changes in serum protein or hematocrit, which  
1288 is expected in cases where the intervention is performed early (at the beginning of clinical signs) and

1289 the animal does not develop the characteristic dehydration that accompanies the acute pulmonary  
1290 edema (Davidovich et al. 1977).

1291 In the outbreaks observed in the retrospective study, morbidity varied from 1.96% to 27.14%,  
1292 and the lethality of intoxications between 66.6% and 100%. The data found are similar to those  
1293 observed in previous reports, which demonstrate a high variation in morbidity (between 0.6% and  
1294 100%) with high lethality (minimum observed was 89.5%), reaching 100% in most of the cases (Alden  
1295 1976, Mawhinney et al. 2009, Shaikat et al. 2012, Souza et al. 2015). Variable morbidity is expected as  
1296 the intake of toxic or fatal levels of urea is directly linked to the amount consumed by each animal, and  
1297 also to weight. In this scenario, animals that consume a greater amount of feed or water, whether due  
1298 to dominance or vigorous appetite, tend to quickly consume sufficient amounts to cause intoxication  
1299 and sometimes death (Alden et al. 1976, Whitehair, 1989).

1300 The necropsy findings in were nonspecific and the occurrence of pulmonary edema, which is  
1301 frequently described in urea poisoning, stands out. Other alterations described in the literature such as  
1302 gastroenteritis lesions, congestion and hemorrhages were not observed. It is noteworthy that the  
1303 absence of significant lesions, as observed, is described by several authors (Radostits et al. 2007,  
1304 Shaikat et al. 2012; Sharma et al. 2016). In all cases of the present study, no significant  
1305 histopathological findings were observed, which corroborates the diagnosis of urea poisoning, being  
1306 considered a characteristic of the condition (Barros et al. 2006).

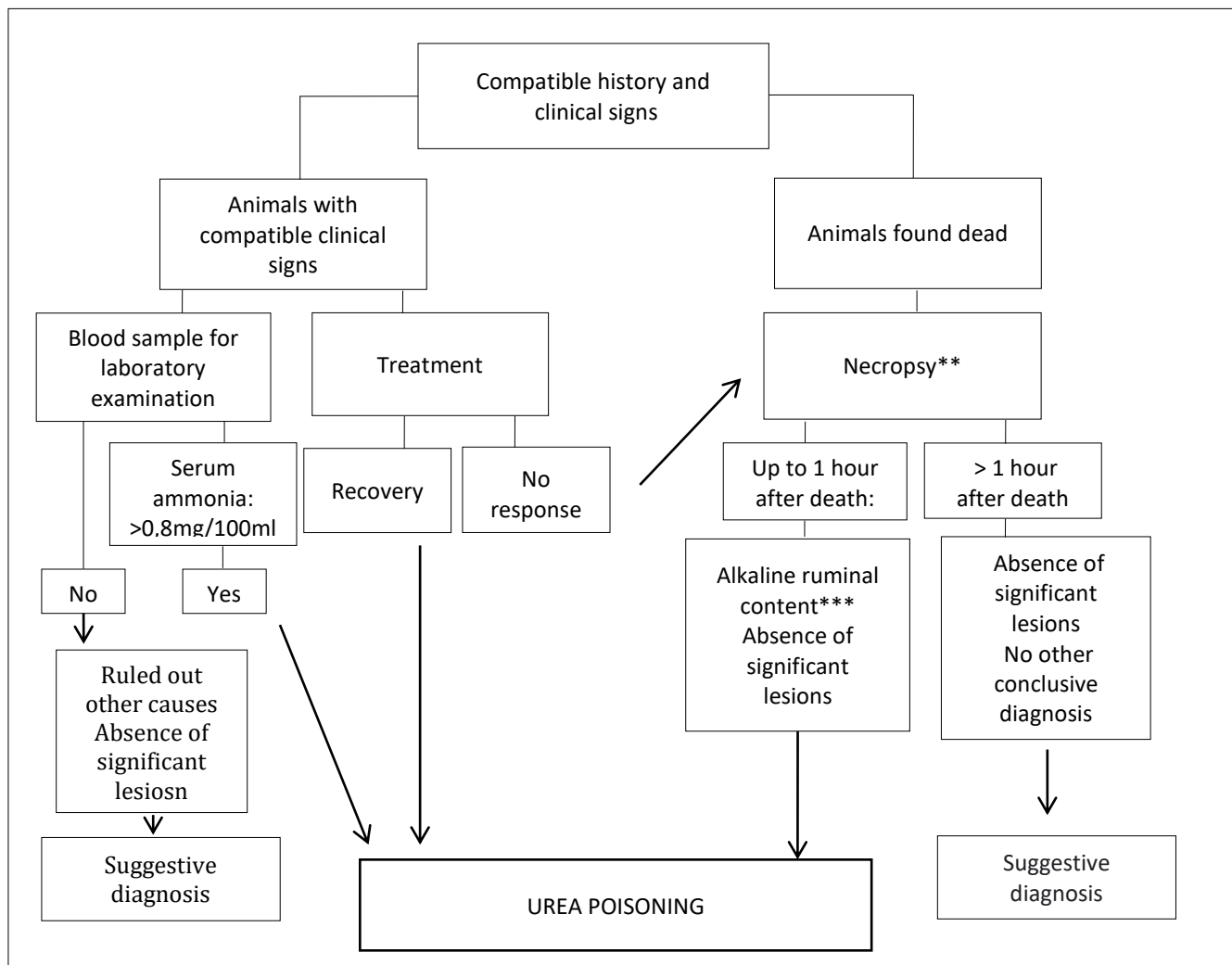
1307 The rapid evolution, which makes it difficult to observe clinical signs and collect materials for  
1308 laboratory tests, and the absence of characteristic macro and microscopic lesions, in addition to the  
1309 similarity of clinical signs with other diseases, are the main challenges for establishing the diagnosis in  
1310 cases of urea poisoning (Fraser 1963). In order for the diagnosis to be reinforced, especially in cases  
1311 where complementary tests are not possible, it is important to carry out differential diagnoses for  
1312 diseases with a similar course, such as intoxication by nitrate and nitrite, hydrocyanic acid,  
1313 organophosphates and carbamate, ruminal acidosis, mycotoxicosis and even hypomagnesemia (Fraser  
1314 1963, Radostits et al. 2007, Niles, 2017). Without the complete history, the list of differentials is long  
1315 due to the similarity of the evolution.

## 1316 CONCLUSION

1317 The occurrence of urea poisoning in cattle due to the ingestion of water contaminated with  
1318 waste products reinforces the importance of the correct destination of different residues in rural pro-  
1319 perties and also of the epidemiological approach in diagnostic consultations of bovine health problems.

1320 Urea poisoning is probably much more common than has been reported, although field  
1321 veterinarians often adopt the presumptive diagnosis without proof through complementary exams, it  
1322 is important that they follow some reference to establish this diagnosis, using simple tools that can  
1323 help, even in field conditions. Based on the observed difficulty, in Figure 3 we suggest an approach for  
1324 field diagnosis of the disease.

1325 Figure 3. Diagnostic approach to suspected cases of urea poisoning.



1326  
 1327 \*Lower toxic value observed (BARTLEY et al, 1976). \*\*Collect fragments from all organs, including central nervous  
 1328 system (preserved in 10% formal and refrigerated as recommended by Barros et al 2006). \*\*\* pH test stripes may  
 1329 be usefull in field conditions.

1330

1331 **Acknowledgments.-** This study was supported by the Laboratory of Anatomic Pathology of the  
 1332 “Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia” at the “Universidade Federal de Mato Grosso do Sul”  
 1333 (UFMS).

1334

1335 **Conflict of interest statement.-** The authors declare that there are no conflicts of interest.

1336

1337

#### REFERENCES

1338 Alden, C. L., Fosnaugh, C. J & Fox, P. 1976. Catastrophic cattle loss from urea poisoning. The Bovine  
 1339 Practitioner, p. 33-34.

1340 Antonelli A. C. 2003. Administração de doses padrão e alta de ureia extrusada ou granulada em  
 1341 bovinos: uma análise clínica-toxicológica e laboratorial. 147p. Dissertação (mestrado) - Faculdade de  
 1342 Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.



- 1343 Antonelli A.C., Torres G.A.S., Mori C.S., Soares P.C., Maruta C.A., & Ortolani E.L. 2009. Intoxicação por  
1344 amônia em bovinos que receberam ureia extrusada ou granulada: alterações em alguns componentes  
1345 bioquímicos do sangue. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci*, 46(1): 69-76.
- 1346 Barros C. S. L., Driemeier D., Dutra I. S., Lemos R. A. A. Doenças do Sistema Nervoso de Bovinos no Bra-  
1347 sil. Montes Claros: Vallée, 2006. p.134-136.
- 1348 Bartlett S. & Cotton A. Urea as a protein substitute in the diet of young cattle. *J. Dairy. Res.* 9 (3): 263-  
1349 272. 1938.
- 1350 Bartley E.E.; Davidovich A.D, Barr G.W., Griffel G. W., Dayton A. D., Deyoe C. W., & Bechtle R.M. 1976.  
1351 Ammonia toxicity in cattle. I. Rumen and blood changes associated with toxicity and treatment  
1352 methods. *J Anim Sci.* 43(4): 835-41.
- 1353 Clark R., Oyaert W. & Quin J. I. 1951. Studies on the alimentary tract of the Merino sheep in South  
1354 Africa. XXI. The toxicity of urea to sheep under different conditions. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 25 (1):  
1355 73-92.
- 1356 Davidovich A., Bartley E.E., Chapman T.E., Bechtle R.M., Dayton, A. D., & Frey, R. A. 1977. Ammonia  
1357 toxicity in cattle. II. Changes in carotid and jugular blood components associated with toxicity. *J. Anim.*  
1358 *Sci.* 44(4):702-709.
- 1359 Dinning, J.S., Briggs H.M., Gallup W.D. Orr H.W., & Butler R. 1948. Effect of orally administered urea on  
1360 the ammonia and urea concentration in the blood of cattle and sheep, with observations on blood  
1361 ammonia levels associated with symptoms of alkalosis. *Am. J. Physiol.*, 153(1): 41-46.
- 1362 Fraser C.M. 1963. Urea poisoning in cows at pasture. *Can. Vet. Jour.* 4(2): 51-53.
- 1363 Gonçalves C.C.M., Teixeira J.C., Salvador F.M. 2011. Ureia na alimentação de ruminantes. Ilhéus:  
1364 departamento de pós-graduação em ciência animal da universidade estadual de Santa Cruz, 30 p.
- 1365 Huber J. T., Kung Jr L. 1981. Protein and nonprotein nitrogen utilization in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 64  
1366 (6): 1170-1195.
- 1367 Kitamura, S. S., Ortolani, E. L., Antonelli, A. C. 2002. Intoxicação por amônia em bovinos causada pela  
1368 ingestão de ureia dietética: conceitos básicos e novas descobertas. *Revista de educação continuada em*  
1369 *medicina veterinária e zootecnia.* 5 (3): 293-299.
- 1370 Kitamura S. S. Intoxicação por amônia em bovinos e ratos: o desempenho renal na desintoxicação e o  
1371 emprego de tratamentos alternativos. *Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e*  
1372 *Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.*

- 1373 Knodt C. B., Williams J. B., Brumbaugh J. 1951. Ammoniated cane molasses and similar products in the  
1374 rations of dairy calves. *J. Dairy Sci*, 34(11): 1042-1046.
- 1375 Mahadevan S., Sauer F. T. & Erfle J. D. 1976. Studies on bovine rumen bacterial urease. *J. Anim. Sci.*  
1376 42(3): 745-753.
- 1377 Mawhinney, I., Williamson, S., Jahnsdorf, C. Fatal urea poisoning in cattle due to contamination of their  
1378 drinking water. Veterinary Laboratories Agency. Rougham Hill, Bury St Edmund, 2009.
- 1379 Mel scott forestry services. 2008. Urea acute oral toxicity. In:  
1380 [https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/environment/natural-resourcestewardship/land-based-](https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/environment/natural-resourcestewardship/land-based-investment/forests-for-tomorrow/fertilization-urea-acute-oral-toxicity.pdf)  
1381 [investment/forests-for-tomorrow/fertilization-urea-acute-oral-toxicity.pdf](https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/environment/natural-resourcestewardship/land-based-investment/forests-for-tomorrow/fertilization-urea-acute-oral-toxicity.pdf)
- 1382 Molossi F.A., Cecco B.S., Pohl C. B., Borges R. B., Sonne L., Pavarini S. P., & Driemeier D. 2021. Causes of  
1383 death in beef cattle in southern brazil. *J.Vet. Diagn Invest.* 33(4):677-683.
- 1384 Nakazato L. & Brum K.B. 1998. Intoxicação por uréia, p.344-345. In: LEMOS R.A.A. (1ªed.). Principais  
1385 enfermidades de bovinos de corte do Mato Grosso do Sul. Universidade Federal do Mato Grosso do Sul,  
1386 Campo Grande, MS. 533p.
- 1387 Niles G.A. 2017. Toxicoses of the ruminant nervous system. *Vet. Clin. N. Am. - Food Anim. Pract.* 33 (1),  
1388 111-138.
- 1389 Parkes H. & Shilton C. 2019. Urea poisoning in cattle. Agnote, k46 Northern Territory Government.
- 1390 Pupin R.C., Leal P.V., Paula J.P.L., Guizelini C. C., Möck T., Lemos R. A. A., & Gomes, D. C. 2019. Cattle  
1391 diseases in Mato Grosso do Sul, Brazil: a 24-year survey (1995-2018). *Pesq. Vet. Bras.* 39(9): 686-695.
- 1392 Queiroz G.R., Oliveira R.A.M., Flaibam K.K.M.C., Santis G.W.D., Bracarense A.P.F., Headley S. A., Alfieri  
1393 A.A., Lisbôa J.A.N. 2018. Diagnóstico diferencial das doenças neurológicas dos bovinos no estado do  
1394 Paraná. *Pesq. Vet. Bras.* 38: 1264-1277.
- 1395 Radostits, O. M., Gay, C.C., Hinchcliff K.W., Constable P.D. 2007. *Veterinary medicine: a textbook of*  
1396 *diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*, 10th ed., B. Saunders. 2065p.
- 1397 Riet-correa F. 2007. Carências minerais, p.223-280. In: Riet-correa F., Schild A.L., Lemos R.A.A. &  
1398 Borges J.R.J. (eds), *Doenças de ruminantes e eqüinos*. Vol.2. 3ª ed. Pallotti, Santa Maria, RS.
- 1399 Rondelli L.A.S., Silva G.S., Bezerra K.S., Rondelli A.L.H., Lima S.R., Furlan F.H., Pescador C.A. & Colodel  
1400 E.M. 2017. Doenças de bovinos em Mato Grosso diagnosticadas no Laboratório de Patologia Veterinária  
1401 da UFMT (2005-2014). *Pesq. Vet. Bras.* 37:432-440.

- 1402 Santos, G. T., Cavalieri, F. L. B., Modesto, E. C. 2001. Recentes avanços em nitrogênio não proteico na  
1403 nutrição de vacas leiteiras. Anais 2º Simpósio Internacional em Bovinocultura de Leite: Novos Concei-  
1404 tos em Nutrição. Lavras: UFLA, 2001. p.199 – 228.
- 1405 Schild A.L., Marcolongo-Pereira C., Fiss L., Santos B.L., Coelho A.C.B. & Sallis E.S.V. 2013. Doenças  
1406 diagnosticadas pelo Laboratório Regional de Diagnóstico no ano 2012. Bolm Lab. Reg. Diagn. 35,  
1407 Pelotas. 63p.
- 1408 Shaikat A.H., Hassan M.M., Islam S.K.M.A., S. A., Khan, S. A., Haque, M. A., Islam, M. N., & Hossain M.  
1409 B. 2012. Non-protein nitrogen compound poisoning in cattle. Univ j. Zool. 31: 65-68.
- 1410 SHARMA, S.K.; JOSHI, M.; KUMAR, K. *et al.* Acute urea poisoning in buffaloes: case study. R.R.Jo.V.S.T.  
1411 3(1): 1-3. 2016.
- 1412 Smith B.P. 2009. Large Animal Internal Medicine. 4rd ed. Mosby: St Louis. 1949p.
- 1413 Souza R.I.C., Santos A.C.D., Ribas N.L.K.D.S., Colodel E. M., Leal P. V., Pupin R. C., Carvalho N.M & Lemos,  
1414 R. A. A. 2015. Doenças tóxicas de bovinos em Mato Grosso do Sul. Semina. Ciênc. Agrárias. 36 (3):1355-  
1415 1368.
- 1416 Strafuss, A. C. 1987. Necropsy. In: Procedures and Basic Diagnostic Methods for Practicing  
1417 Veterinarians. Illinois, Charles C. Thomas.
- 1418 Terra J. P., Blume G. R., Rabelo R. E., Medeiros, J. T., Rocha, C. G., Chagas, I. N., Aguiar M.S. & Sant'Ana, F.  
1419 J. 2018. Neurological diseases of cattle in the state of Goiás, Brazil (2010-2017). Pes. Vet. Bras. 38:  
1420 1752-1760.
- 1421 Thompson L.J. Overview of nonprotein nitrogen poisoning (ammonia toxicosis). MSD Vet. Manual,  
1422 Merck & Co., inc., Kenilworth, Nj, USA, 2017.
- 1423 Visek W. J. 1984. Ammonia: its effects on biological systems, metabolic hormones, and reproduction. J.  
1424 Dairy Sci. 67(3): 481-498.
- 1425 Watson E.N., David G.P. & Cook A.J.C. 2008. Review of diagnostic laboratory submissions of adult cattle  
1426 'found dead' in England and Wales in 2004. Vet. Rec. 163(18): 531-535.
- 1427 Whitehair C. K. Urea (ammonia) toxicosis in cattle. The bovine practitioner, p. 67-73, 1989.