



## Língua azul em ovinos: uma revisão

*Bluetongue in sheep: a review*

F.M. Lobão<sup>1,2</sup>, C.B. Melo<sup>1,2,3</sup>, C.E.D. Mendonça<sup>1</sup>, R.C. Leite<sup>2</sup>, C. McManus<sup>1,2</sup>, C.C. Krewer<sup>1,2</sup>, R.S. Uzêda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil.

<sup>2</sup>CNPq/INCT-Pecuária, Belo Horizonte, MG; Brasília, DF, Brasil.

<sup>3</sup>Correspondência: [cristianomelo@unb.br](mailto:cristianomelo@unb.br)

### Resumo

A língua azul (LA) é uma doença viral, que foi reconhecida e descrita há mais de 100 anos na África do Sul, destaca-se entre as enfermidades que acometem ruminantes. LA é uma doença infecciosa, não contagiosa, de notificação obrigatória segundo a Organização Mundial de Saúde Animal, e sua ocorrência impõe restrições à movimentação internacional dos animais e a seus produtos. A enfermidade é ocasionada pelo vírus da língua azul (VLA), que é o protótipo do gênero *Orbivirus*, da família Reoviridae, transmitida principalmente pelo vetor hematófago do gênero *Culicoides*. Tem distribuição mundial e possui vários sorotipos. A infecção geralmente se apresenta de forma inaparente em bovinos e caprinos, porém os ovinos, dependendo da raça, podem apresentar a forma aguda da doença. O presente trabalho tem como objetivo coletar e gerar informação para auxiliar no combate à língua azul, cuja escassez de informações da distribuição e dispersão no Brasil tem contribuído para a falta de medidas de combate e controle eficazes.

**Palavras-chave:** *Culicoides*, *Orbivirus*, ruminantes.

### Abstract

*Bluetongue (BT) is a viral disease which was described more than 100 years ago in South Africa, and is one of the most important ruminant diseases worldwide. It is an infectious, non-contagious, notifiable disease, according to the World Organization for Animal Health, and its occurrence leads to restrictions on the international movement of animals and their products. The infection is caused by the bluetongue virus (BTV), which is the prototype of the genus Orbivirus, of the Reoviridae family, primarily transmitted by a hematophagous vector of the genus Culicoides. It has a worldwide distribution and several serotypes. The infection is usually unapparent in cattle and goats, but sheep, depending on the breed, can display the acute form of disease. This paper aims to collect and generate information to assist in the fight against Bluetongue where lack of information about distribution and dispersion in Brazil has contributed to a lack of measures to effectively combat and control the disease.*

**Keywords:** *Culicoides*, *Orbivirus*, ruminants.

### Introdução

A língua azul (LA), também conhecida como *Bluetongue* (BT), é uma doença viral, infecciosa, não contagiosa, cujo vírus (VLA) é membro do gênero *Orbivirus* e da família Reoviridae, transmitida por vetores hematófagos do gênero *Culicoides* (MacLachlan et al., 2009). De acordo com a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), a LA é uma enfermidade de notificação compulsória. É uma doença que causa grande impacto socioeconômico, o qual resulta não apenas das perdas diretas em rebanhos afetados, mas também de restrições ao comércio internacional de animais e seus produtos (Gard et al., 1988; Velthuis et al., 2010).

O VLA pode acometer ruminantes domésticos e selvagens, incluindo ovinos, caprinos, bovinos, bubalinos, cervídeos, a maioria das espécies de antílopes africanos e outros animais da ordem Artiodactyla, como camelídeos. Em bovinos, caprinos, dromedários e ruminantes selvagens do continente africano, a infecção geralmente é inaparente, contudo a infecção também foi demonstrada em ruminantes selvagens da América do Norte (Stallknecht e Howerth, 2004; Johnson et al., 2006; Office International des Epizooties - OIE, 2011). A doença clínica ocorre principalmente em ovinos que, dependendo da raça e da linhagem do vírus, podem manifestar sinais agudos da infecção, caracterizados por hipertermia, apatia, edema de face e pescoço, inflamação e erosão da mucosa bucal, cianose lingual, coronite, miosite, pneumonia e emaciação. Os impactos econômicos mais proeminentes da LA nesta espécie estão associados ao declínio da produção e ao aumento da mortalidade dos animais (Lobato, 1999; Antoniassi et al., 2010).

O VLA apresenta distribuição mundial, tendo sido identificado em todos os continentes, com exceção da Antártida (Gibbs e Greiner, 1994). A doença ocorre mais comumente em países de clima tropical e



subtropical e em regiões temperadas, onde existem condições favoráveis para a propagação do vetor *Culicoides* (Dorneles et al., 2012). No Brasil, a primeira evidência da doença no país foi relatada por Silva (1978), ao verificar a presença de anticorpos contra o VLA em ovinos e bovinos no estado de São Paulo.

### Revisão de literatura

A língua azul foi reconhecida inicialmente na África do Sul como “epizootia catarral das ovelhas” ou “febre catarral”, depois que imigrantes europeus introduziram carneiros lanados no país, no final do século XVIII. A primeira descrição da doença que consta na literatura foi realizada pelo cirurgião veterinário Dr. Hutcheon, em 1902, o qual já vinha descrevendo aspectos clínicos da enfermidade em seus relatórios anuais desde 1880. O nome “Bluetongue” ou “Língua azul” deriva da palavra “blaauwtong”, a qual era utilizada pelos fazendeiros africanos para descrever a língua cianótica dos ovinos severamente afetados (Spreull, 1905; MachLachlan et al., 2009). Atualmente há a descrição de 26 sorotipos do vírus (Hofmann et al., 2008; MachLachlan et al., 2009; Maan et al., 2011).

Antes da confirmação do surto de Chipre na década de 40, imaginava-se que a LA estava restrita ao continente africano. Os primeiros casos da doença começaram a aparecer em 1924, ocorrendo a confirmação laboratorial do VLA em 1944, quando a doença já matara 60 a 70% do rebanho ovino atingido (Gambles, 1949). Posteriormente, a enfermidade foi reconhecida em outros países, incluindo Estados Unidos, no estado da Califórnia (1952), e em seguida Portugal (1956) e Espanha (1957; Gibbs e Greiner, 1994).

A identificação sequencial do VLA em grande parte do mundo durante a segunda metade do século XX foi interpretada com preocupação pelas autoridades sanitárias internacionais quanto à emergência e disseminação global da doença, sendo esta incluída na lista de enfermidades de notificação obrigatória da OIE (MacLachlan e Osburn, 2006).

A primeira evidência do VLA no Brasil foi relatada por Silva (1978), que detectou a presença de anticorpos fixadores de complemento em bovinos e ovinos em São Paulo. A partir daí, os vários levantamentos sorológicos realizados têm demonstrado que o VLA está se difundindo pelo país (Scolari et al., 2011). Altas prevalências em ovinos foram observadas em Araçatuba, SP, que apresentou 74,1% de soropositividade (Nogueira et al., 2009), Brasília, com 52,37% de reações positivas (Dorneles et al., 2012) e Sergipe, com 89,7% de positividade para bovinos oriundos do leste, agreste e sertão sergipanos (Melo et al., 1999). Estas prevalências podem estar associadas às condições climáticas de cada região, as quais podem favorecer a multiplicação do inseto vetor.

Em regiões onde a temperatura e a umidade desfavorecem a presença dos *Culicoides*, o índice de soropositividade é bem menor, a exemplo do sertão da Paraíba, com apenas 4,38% de bovinos positivos (Melo et al., 2000), e Rio Grande do Sul, com 0,74% e 0,6% de soropositividade em ovinos e bovinos, respectivamente (Costa et al., 2006).

O vírus pertence ao gênero *Orbivirus*, da família Reoviridae, e morfológicamente se caracteriza pela ausência de envelope, formato icosaédrico, e seu genoma viral (18 x 103 kDa) consiste de 10 segmentos de RNA fita dupla (dsRNA) que codificam três proteínas não estruturais (NS1 a NS3) e sete proteínas estruturais (VP1 a VP7). A sequência das proteínas não estruturais é mais conservada entre as diferentes cepas, enquanto as proteínas mais externas, principalmente a VP2 e a VP5, presentes no capsídeo viral, são muito variáveis (Roy, 1989; Van Gennip et al., 2010).

Até o ano de 2008, foram descritos 24 sorotipos do VLA no mundo. Em 2008, um vírus, denominado Toggenburg Orbivirus (TOV), foi identificado em caprinos na Suíça, o qual foi considerado de baixa patogenicidade e relacionado com os outros sorotipos do VLA, representando o 25º sorotipo (Hofmann et al., 2008). Em 2011, no Kuwait, foi identificado o 26º sorotipo do vírus em ovinos e caprinos, o qual foi denominado KUV2010/02 (Maan et al., 2011).

Os sorotipos apresentam variações antigênicas, e a interação entre cada sorotipo e o hospedeiro não está totalmente elucidada, contudo observam-se reações cruzadas nos testes sorológicos (Batten et al., 2008).

Relatos da doença, bem como levantamentos sorológicos, têm sido realizados na América Latina (Lager, 2004). No Brasil, foram identificados dois sorotipos. Primeiro o sorotipo 4, que foi confirmado por teste de imunodifusão (Grocock e Campeof, 1982), e o sorotipo 12, que foi confirmado pelo teste de neutralização do vírus (VN) e por reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), no Paraná (Clavijo et al., 2002) e posteriormente no Rio Grande do Sul (Antoniassi et al., 2010). Recentemente, um surto de VLA sorotipo 4 foi detectado em ovinos no município de Vassouras, no Rio de Janeiro, contudo medidas emergenciais de controle não foram necessárias por se tratar de um sorotipo anteriormente identificado no país (Brasil, 2013).

O VLA depende dos insetos vetores para sua manutenção na natureza, sendo as condições de temperatura e umidade os fatores que favorecem sua multiplicação e manutenção, caracterizando, assim, a endemia da doença (Nogueira et al., 2007).

Em relação à distribuição geográfica do VLA, observa-se a presença do mesmo em regiões tropicais e subtropicais e a ausência de transmissão do vírus em áreas frias. Com base nesta dinâmica, quatro zonas geográficas foram definidas: (1) zona endêmica, na qual a infecção está circulando durante todo o ano; (2) zona



epidêmica, na qual a infecção e a doença clínica ocorrem em focos com intervalo de alguns anos. A infecção nessas áreas é focal, e surtos ocorrem quando as condições climáticas permitem a disseminação do vetor; (3) zona incursiva, onde ocorrem apenas focos esporádicos, geralmente quando *Culicoides* infectados são transportados para essas áreas por meio da ação do vento; (4) zona livre, onde a doença não foi relatada e a possibilidade de ocorrência dela é remota, pois o clima temperado impede a circulação do vetor no ambiente (Gibbs e Greiner, 1994).

A transmissão da doença ocorre principalmente por meio do inseto hematófago do gênero *Culicoides*, conhecido como “mosquito-pólvora”, contudo o vírus também já foi isolado de moscas de ovinos (*Melophagus ovinus*) e piolhos de bovinos (*Haematopinus eurysternus*) (Hourrigan e Klingsporn, 1975). No *Culicoides*, o vírus atravessa a parede intestinal e se dissemina, através da hemocele, para vários tecidos e glândulas salivares, onde continuará a replicação viral (Bowne e Jones, 1966; Mellor, 2000). Quando o inseto infectado realiza o repasto sanguíneo em um animal sadio, transmite, por meio da saliva, o VLA. Inicialmente há uma replicação viral nos nódulos linfáticos regionais do hospedeiro. O vírus é, então, disseminado para outros órgãos por meio da circulação, e sua replicação ocorre principalmente em células endoteliais e linfócitos (Barratt-Boyes e MacLachlan, 1994; MacLachlan et al., 2009). O vírus se associa à superfície dos eritrócitos e das plaquetas, o que pode explicar a viremia mesmo na presença de anticorpos neutralizantes (Thiry et al., 2008). A viremia apresenta-se de forma mais prolongada em bovinos. Este fenômeno pode estar relacionado à vida útil das hemácias, que é maior nesta espécie em comparação aos ovinos (Katz et al., 1994). Além disso, o VLA pode se associar a hemácias de forma peculiar. Partículas virais podem ser encontradas na superfície do eritrócito, bem como formando núcleos em invaginações da membrana eritrocitária. Esta particularidade pode proteger o VLA da ação dos anticorpos circulantes, o que permite uma persistência maior do vírus no animal (Brewer e MacLachlan, 1992; MacLachlan et al., 1994). A transmissão também pode ocorrer por meio do sêmen, sendo documentada em ovinos e bovinos, e é motivo de preocupação para a inseminação artificial, uma vez que o vírus pode persistir no sêmen e alterar a qualidade dele (Müller et al., 2010; Napp et al., 2011).

A taxa de mortalidade nos ruminantes varia de 0 a 30% e pode chegar a 75% em animais altamente sensíveis, dependendo do sorotipo envolvido (Mellor et al., 1983).

O vírus é inativado em temperaturas de 50°C por 3 h, 60°C por 15 min, na presença de desinfetantes comuns como compostos fenólicos, iodóforos e b-propiolactona, e em pH menor que 6 e maior que 8. No entanto, é bastante estável na presença de proteínas (OIE, 2011).

O diagnóstico clínico da LA em ovinos depende do conhecimento da epizootiologia da doença, da prevalência do inseto vetor numa região e da observação cuidadosa dos sinais clínicos e das lesões associadas à enfermidade (Afshar, 1994).

Os sinais clínicos mais comuns em ovinos são congestão, edema e hemorragia devido à multiplicação viral nas células endoteliais (Erasmus, 1975; MacLachlan et al., 2008). A febre de até 41°C pode persistir por cerca de sete dias (Vosdingh et al, 1968; Erasmus, 1975). Pode-se observar a presença de descarga nasal e salivação com hiperemia das mucosas nasal e oral (Erasmus, 1975; MacLachlan et al., 2008). A doença pode progredir para erosões e úlceras orais, claudicação com hiperemia da banda coronária e fraqueza. O edema pulmonar é característico de muitas infecções fatais do VLA, mas não é patognomônico da LA (MacLachlan et al., 2009).

As lesões que se apresentam no exame *post-mortem* podem incluir hiperemia, hemorragia, erosão e ulceração da mucosa do trato gastrointestinal (cavidade oral, esôfago e estômago), além de edema e hemorragia em linfonodos, hemorragia no tecido subcutâneo, hemorragia subintimal na artéria pulmonar, edema pulmonar, derrame pleural e/ou pericárdico, edema facial e submandibular, necrose do músculo esquelético e cardíaco (MacLachlan et al., 2009).

A amostra de eleição para realização de isolamento viral e para as técnicas moleculares oriundas de animais vivos é o sangue total e, na avaliação de animais recentemente mortos, são utilizados baço, fígado, medula óssea, sangue cardíaco e gânglios linfáticos. Esses materiais podem ser utilizados no caso de abortamentos. Para animais recém-nascidos e congenitamente infectados, utiliza-se amostra de soro do período pré-colostroal. Todas as amostras devem ser preservadas a 4°C, e não congeladas (OIE, 2011).

Procedimentos para diagnóstico da LA podem ser realizados por meio de isolamento do agente, identificação do agente ou testes sorológicos (OIE, 2011). O isolamento do agente pode ser realizado pela inoculação do vírus em ovinos ou pela inoculação intravenosa em ovo de galinha embrionado (ECE), seguido por uma passagem em cultura de células de inseto e até três passagens em culturas de células de mamíferos. A utilização de ECE seguida de passagens em cultura de células é um método laborioso e demorado, que pode ser concluído em até cinco semanas, no entanto é o método geralmente aceito para avaliação de animais para exportação e outros fins regulamentares (Billinis et al., 2001).

Prevista para o comércio internacional, a identificação do agente recomendada pela OIE pode ser realizada pelo isolamento viral, por métodos imunológicos e pela PCR. Os seguintes métodos imunológicos podem ser realizados para determinação do sorogrupo do vírus: imunofluorescência, ELISA, teste de immunospot, identificação indireta de peroxidase e antiperoxidase ou por sorotipagem pela neutralização do vírus por meio da redução ou inibição de plaquetas, neutralização de microtitulação e teste de inibição da fluorescência (Dadhich, 2004).



A reação em cadeia da polimerase tem sido uma ferramenta útil para o diagnóstico de VLA. As técnicas de PCR podem ser utilizadas não só para detectar a presença de ácido nucleico viral, mas também para detectar o tipo do orbivírus e fornecer informações sobre o sorotipo e a possível fonte geográfica do VLA isolado. As abordagens tradicionais, que dependem do isolamento de vírus seguido da identificação do vírus, podem demorar de três a quatro semanas para gerarem informações do sorogrupo e sorotipo e não produzem dados sobre a possível origem do agente isolado. Além disso, a PCR permite a diferenciação entre os isolados de campo e as estirpes vacinais (Zientara et al., 2004). A detecção do genoma viral por RT-PCR é um método rápido e conveniente. Ele é mais sensível que um isolamento viral e pode dar um resultado positivo mesmo depois de várias semanas após a infecção (Clerq et al., 2008). Contudo, é importante ressaltar que, em casos nos quais a carga viral é baixa, a diferenciação entre sorotipos pode ser dificultada ao se utilizar a ferramenta molecular (Zientara e Sánchez-Vizcaíno, 2013). Ademais, em muitos casos, a PCR pode indicar apenas a presença de fragmentos de RNA e não o vírus propriamente dito (MacLachlan et al., 1994; Clavijo et al., 2000).

Os testes sorológicos podem ser realizados por fixação de complemento, imunodifusão em gel de ágar (IDGA) e ELISA de competição. O teste de fixação de complemento foi amplamente utilizado para diagnóstico e qualificação de animais para exportação, entretanto vem sendo substituído pelo IDGA (Souza et al., 2010). O IDGA tem sido um dos testes-padrão preconizados pela OIE para certificação de animais com fins de trânsito internacional de ruminantes desde 1982, no entanto apresenta como desvantagem a possibilidade de ocorrer reação cruzada com outros orbivírus (Costa et al., 2006), como o vírus da doença hemorrágica dos cervídeos (Batten et al., 2008). Infelizmente, este teste é capaz de determinar apenas animais positivos ou negativos, não identificando quais seriam os sorotipos presentes nos animais entre os já detectados no país (Pinheiro et al., 2007).

Esses testes são eficientes para identificação da exposição do animal ao vírus e confirmação do diagnóstico clínico, sendo assim importantes para a vigilância epidemiológica, o controle do trânsito de animais e a exportação (Alfieri et al., 2007).

Existem enfermidades com sinais clínicos semelhantes à LA, como a distrofia muscular nutricional associada à deficiência de selênio e vitamina E (Antoniassi et al., 2010), cuja diferenciação não depende apenas dos sinais clínicos, mas também das características epidemiológicas, que incluem morbidade, mortalidade, característica da infecção e sazonalidade. Em ovinos, algumas doenças que podem ser confundidas com LA são: ectima contagioso, febre aftosa, estomatite vesicular, peste de pequenos ruminantes, varíola ovina, pneumonia, fotossensibilização, febre do Vale do Rift, gastroenterites parasitárias, pododermatite, dermatite ulcerativa (Bexiga et al., 2008).

Para prevenir a transmissão do vírus, devem-se seguir rigorosamente as regras de importação e quarentena dos animais, incluindo o teste diagnóstico preconizado pela OIE. Embora possa ocorrer transmissão da doença por sêmen contaminado, a probabilidade de transmissão por meio de animais importados é bem maior. Assim, a compra e o transporte dos animais devem ser supervisionados (Pinheiro et al., 2007).

Apesar de bovinos serem considerados reservatórios do vírus por possuírem um período prolongado de viremia, a criação conjunta desta espécie com ovinos é aconselhada devido à preferência alimentar do vetor por bovinos (MacLachlan e Mayo, 2013), constituindo, assim, uma medida de controle.

A prática do sacrifício de animais infectados como estratégia de controle tem sido questionada, uma vez que, em determinadas regiões, há altas taxas de infecção subclínica e o inseto vetor tem importante papel na disseminação do vírus (MacLachlan e Mayo, 2013).

Devido à sua distribuição cosmopolita, à grande gama de hospedeiros, à multiplicidade de sorotipos circulantes e à grande distribuição dos vetores, a erradicação do VLA se torna quase impossível. A utilização da vacina polivalente atenuada tem sido uma alternativa para o controle da doença, entretanto já foi evidenciada a possibilidade de mutação viral com consequente disseminação do agente (Ferrari et al., 2005; Batten et al., 2008; Zientara et al., 2010). A vacinação pode ser usada para prevenir a doença clínica, reduzir a propagação do vírus e sua circulação, além de possibilitar a erradicação da enfermidade no país ou região e permitir a circulação segura de animais sensíveis de áreas afetadas e áreas livres (Zientara e Sánchez-Vizcaíno, 2013). Entretanto, não existem vacinas licenciadas para uso no Brasil.

### Considerações finais

O Brasil possui condições de temperatura e umidade que favorecem a multiplicação e a manutenção dos vetores do VLA, facilitando, assim, que a doença se dissemine no país de forma silenciosa. Pouco se conhece sobre a doença e sorotipos presentes no país, o que impede a discussão sobre o uso de vacinas para o controle da doença e dificulta a implementação de medidas seguras para movimentação de animais.

### Agradecimentos

Ao CNPq e ao CNPq/INCT-Pecuária; à CAPES-DS e ao CAPES/Procad NF 2007.



## Referências

- Afshar A.** Bluetongue: laboratory diagnosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, v.17, p.221-242, 1994.
- Alfieri AA, Alfieri AF, Takiuchi E, Lobato ZIP.** Reoviridae. In: Flores EF. *Virologia veterinária*. Santa Maria, RS: Editora UFSM, 2007. p.775-807.
- Antoniassi NAB, Pavarini SP, Ribeiro LAO, Silva MS, Flores EF, Driemeier D.** Alterações clínicas e patológicas em ovinos infectados naturalmente pelo vírus da língua azul no Rio Grande do Sul. *Pesq Vet Bras*, v.30, p.1010-1016, 2010.
- Barratt-Boyes SM, MacLachlan NJ.** Dynamics of viral spread in bluetongue virus infected calves. *Vet Microbiol*, v.40, p.361-371, 1994.
- Batten CA, Bachanek-Bankowska K, Bin-Tarif A, Kgosana L, Swain AJ, Corteyn M, Darpel K, Mellor PS, Elliott HG, Oura CAL.** Bluetongue virus: european community inter-laboratory comparison tests to evaluate ELISA and RT-PCR detection methods. *Vet Microbiol*, v.129, p.80-88, 2008.
- Bexiga R, Guyot H, Saegerman C.** Diagnóstico diferencial de língua azul. In: Saegerman C, Reviriego-Godejo F, Pastoret P. *Lengua azul en el norte de Europa*. Paris: OIE, 2008. p.57-67.
- Billinis C, Koumbati M, Spyrou V, Nomikou K, Mangana O, Panagiotidis CA, Papadopoulos O.** Bluetongue virus diagnosis of clinical cases by a duplex reverse transcription-PCR: a comparison with conventional methods. *J Virol Methods*, v.98, p.77-89, 2001.
- Bowne JG, Jones HH.** Observations on bluetongue virus in the salivary glands of an insect vector, *Culicoides variipennis*. *Virology*, v.30, p.127-133, 1966.
- Brasil.** Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Nota Técnica DAS nº 77 de 08 de agosto de 2013. Doença da língua azul- Aspectos epidemiológicos/Contexto histórico/Ação do Serviço Veterinário Oficial em atendimento a foco em Vassouras/RJ. Disponível em: < [http://www.agricultura.gov.br/arq\\_editor/file/Aniamal/DSA/nota\\_tec\\_dsa\\_77.pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Aniamal/DSA/nota_tec_dsa_77.pdf)>. Acesso em: 18 out. 2013.
- Brewer AW, MacLachlan NJ.** Ultrastructural characterization of the interaction of bluetongue virus with bovine erythrocytes in vitro. *Vet Pathol*, v.29, p.356-359, 1992.
- Clavijo A, Heckert RA, Dulac GC, Afshar A.** Isolation and identification of bluetongue virus. *J Virol Methods*, v.87, p.13-23, 2000.
- Clavijo A, Sepulveda L, Riva J, Pessoa-Silva M, Tailor-Ruthes A, Lopez JW.** Isolation of Bluetongue virus serotype 12 from an outbreak of the disease in South America. *Vet Rec*, v.7, p.301-302, 2002.
- Clerq K, Vandebussche F, Vanbist T, Vandemeulebroucke E, Goris N, Zientara S.** Lengua azul: diagnóstico de laboratorio. In: Saegerman C, Reviriego-Godejo F, Pastoret P. *Lengua azul en el norte de Europa*. Paris: OIE, 2008. p.68-79.
- Costa JRR, Lobato ZIP, Herrmann GP, Leite RC, Haddad JPA.** Prevalência de anticorpos contra o vírus da língua azul em bovinos e ovinos do sudoeste e sudeste do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Med Vet Zootec*, v.58, p.273-275, 2006.
- Dadhich H.** Bluetongue: an overview of recent trends in diagnostics. *Vet Ital*, v.40, p.564-566, 2004.
- Dorneles EMS, Morcatti FC, Guimarães AS, Lobato ZIP, Lage AP, Gonçalves VSP, Gouveia AMG, Heinemann MB.** Prevalence of bluetongue virus antibodies in sheep from Distrito Federal, Brazil. *Semina: Ciênc Agrar*, v.33, p.1521-1524, 2012.
- Erasmus BJ.** Bluetongue in sheep and goats. *Aust Vet J*, v.51, p.165-170, 1975.
- Ferrari G, De Liberato C, Scavia G, Lorenzetti R, Zini M, Farina F, Magliano A, Cardeti G, Scholl F, Guidoni M, Scicluna MT, Amaddeo D, Scaramozzino P, Autorino GL.** Active circulation of bluetongue vaccine virus serotype-2 among unvaccinated cattle in central Italy. *Prev Vet Med*, v.68, p.103-113, 2005.
- Gambles RM.** Bluetongue of sheep in cyprus. *J Comp Pathol*, v.59, p.176-190, 1949.
- Gard GP, Weir RP, Walsh SJ.** Arboviruses recovered from sentinel cattle using several virus isolation methods. *Vet Microbiol*, v.18, p.109-118, 1988.
- Gibbs EPJ, Greiner EC.** The epidemiology of bluetongue. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, v.17, p.207-220, 1994.
- Grocock CM, Campeof CH.** Isolation of an exotic serotype of bluetongue virus from imported cattle in quarantine. *Can J Comp Med*, v.46, p.160-164, 1982.
- Hofmann MA, Renzullo S, Mader M, Chagnat V, Worwa G, Thuer B.** Genetic characterization of Toggenburg Orbivirus, a new bluetongue virus, from goats, Switzerland. *Emerg Infect Dis*, v.14, p.1855-1861, 2008.
- Hourrigan JL, Klingsporn AL.** The epizootiology of bluetongue: the situation in the United States of America. *Aust Vet J*, v.51, p.203-208, 1975.
- Johnson DJ, Ostlund EN, Stallknecht DE, Goekjian VH, Jenkins-Moore M, Harris SC.** First report of bluetongue virus serotype 1 isolated from a white-tailed deer in the United States. *J Vet Diagn Invest*, v.18, p.398-401, 2006.
- Katz J, Alstad D, Gustafson G, Evermann J.** Diagnostic analysis of the prolonged bluetongue virus RNA presence found in the blood of naturally infected cattle and experimentally infected sheep. *J Vet Diagn Invest*, v.6, p.139-142, 1994.
- Lager IA.** Bluetongue virus in South America: overview of viruses, vectors, surveillance and unique features.



- Vet Ital, v.40, p.89-93, 2004.
- Lobato ZIP.** Língua azul: a doença nos bovinos. Rev Bras Reprod Anim, v.23, p.515-523, 1999.
- Maan S, Maan NS, Nomikou K, Batten C, Antony F, Belaganahalli MN, Samy AM, Reda AA, Al-Rashid SA, El Batel M, Oura CAL, Merten PPC.** Novel bluetongue virus serotype from Kuwait. Emerg Infect Dis, v.17, p.886-889, 2011.
- MacLachlan NJ.** The pathogenesis and immunology of bluetongue virus infection of ruminants. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, v.17, p.197-206, 1994.
- MacLachlan NJ, Crafford W, Vernau JE, Gardner IA, Goddard A, Guthrie AJ, Venter EH.** Experimental reproduction of severe bluetongue in sheep. Vet Pathol, v.45, p.310-315, 2008.
- MacLachlan NJ, Drew CP, Darpel KE, Worwa G.** The pathology and pathogenesis of bluetongue. J Comp Pathol, v.141, p.1-16, 2009.
- MacLachlan NJ, Mayo CE.** Potential strategies for control of bluetongue, a globally emerging, Culicoides-transmitted viral disease of ruminant livestock and wildlife. Antiviral Res, v.99, p.79-90, 2013.
- MacLachlan NJ, Nunamaker RA, Katz JB, Sawyer MM, Akita GY, Osburn BI, Tabachnick WJ.** Detection of bluetongue virus in the blood of inoculated calves: comparison of virus isolation, PCR assay, and in vitro feeding of *Culicoides variipennis*. Arch Virol, v.136, p.1-8, 1994.
- MacLachlan NJ, Osburn BI.** Impact of bluetongue virus infection on the international movement and trade of ruminants. J Am Vet Med Assoc, v.228, p.1346-1349, 2006.
- Mellor PS.** Replication of Arboviruses in Insect Vectors. J Comp Pathol, v.123, p.231-247, 2000.
- Mellor PS, Boorman J, Wilkinson PJ, Martínez-Gomez F.** Potential vectors of bluetongue and African horse sickness viruses in Spain. Vet. Rec, v.112, p.229-230, 1983.
- Melo CB, Oliveira AM, Azevedo, EO, Lobato ZIP, Leite RC.** Anticorpos contra o vírus da língua azul em bovinos do sertão da Paraíba. Arq Bras Med Vet Zootec, v.52, p.19-20, 2000.
- Melo CB, Oliveira AM, Castro RS, Lobato ZIP, Leite RC.** Anticorpos precipitantes contra o vírus da Língua Azul em bovinos de Sergipe. Ciênc Vet Trop, v.2, p.125-127, 1999.
- Müller U, Kemmerling K, Straet D, Janowitz U, Sauerwein H.** Effects of Bluetongue virus infection on sperm quality in bulls: a preliminary report. Vet J, v.186, p.402-403, 2010.
- Napp S, Allepuz A, García-Bocanegra I, Alba A, Vilar MJ, Casal J.** Quantitative assessment of the probability of bluetongue virus transmission by bovine semen and effectiveness of preventive measures. Theriogenology, v.75, p.920-932, 2011
- Nogueira AHC, Cardoso TC, Ferrari, CIL, Pituco EM, Stefano E, Curci VCLM.** Língua azul em ovinos. Pesq Tec, v.4, n.22, 2007. Disponível em: <<http://www.aptaregional.sp.gov.br/>>. Acesso em: 09 mar. 2013.
- Nogueira AHC, Pituco EM, Stefano E, Curci VCLM, Cardoso TC.** Detecção de anticorpos contra o vírus da língua azul em ovinos na região de Araçatuba, São Paulo, Brasil. Ciênc Anim Bras, v.10, p.1271-1276, 2009.
- Office International des Epizooties (OIE; World Organization for Animal Health).** Bluetongue: aetiology epidemiology diagnosis prevention and control. Web version, 2011. Disponível em: <<http://www.oie.int>>. Acesso em: 03 mar. 2013.
- Pinheiro RR, Alves FSF, Andrioli A.** Enfermidades infecciosas de pequenos ruminantes: epidemiologia, impactos econômicos, prevenção e controle: uma revisão. Rev Bras Hig San Anim, v.1, p.44-66, 2007.
- Roy P.** Bluetongue virus genetics and genome structure. Vir Res, v.13, p.179-206, 1989.
- Scolari APR, Ayub BR, Sotomaior CS, Ollhoff RD.** O vírus da língua azul em ruminantes domésticos: situação de alerta no Brasil: revisão. Rev Acad Ciênc Agrár Ambient, v.9, p.407-413, 2011.
- Silva FJF.** Relatório sobre estudos de ocorrência de Língua Azul em São Paulo: relatório da comissão de estudos; Portaria Ministerial, n.150, 1978. Brasília: Ministério da Agricultura, 1978.
- Souza TS, Costa JN, Martinez PM, Costa Neto AO, Pinheiro RR.** Anticorpos contra o vírus da língua azul em rebanhos ovinos da microrregião de Juazeiro, Bahia. Arq Inst Biol, v.77, p.419-427, 2010
- Spreull J.** Malarial catarrhal fever (Bluetongue) of sheep in South Africa. J Comp Pathol Ther, v.18, p.321-337, 1905.
- Stallknecht DE, Howerth EW.** Epidemiology of bluetongue and epizootic haemorrhagic disease in wildlife: surveillance methods. Vet Ital, v.40, p.203-207, 2004.
- Thiry E, Zimmer J, Haubruge E.** Lengua Azul: virología, patogénesis y biología del vector *Culicoides*. In: Saegerman C, Reviriego-Godejo F, Pastoret P. Lengua azul en el norte de Europa. Paris: OIE, 2008. p.3-12.
- Van Gennip RGP, Veldman D, Van de Water SGP, van Rijn PA.** Genetic modification of Bluetongue virus by uptake of "synthetic" genome segments. Virol J, v.7, p.261, 2010.
- Velthuis AG, Saatkamp HW, Mourits MC, de Koeijer AA, Elbers AR.** Financial consequences of the Dutch bluetongue serotype 8 epidemics of 2006 and 2007. Prev Vet Med, v.93, p.294-304, 2010.
- Vosdingh RA, Trainer DO, Easterday BC.** Experimental bluetongue disease in white-tailed deer. Can J Comp Med Vet Sci, v.32, p.382-387, 1968.
- Zientara S, Bréard E, Sailleau C.** Bluetongue diagnosis by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Vet Ital, v.40, p.531-537, 2004.
- Zientara S, MacLachlan NJ, Calistri P, Sanchez-Vizcaino JM, Savini G.** Bluetongue vaccination in Europe. Expert Rev Vaccines, v.9, p.989-991, 2010.
- Zientara S, Sánchez-Vizcaino JM.** Control of bluetongue in Europe. Vet Microbiol, v.165, p.33-37 2013.