

IMPACTO DO VÍRUS DA DIARREIA VIRAL BOVINA SOBRE A REPRODUÇÃO

(Impact of Bovine Viral Diarrhea Virus on Reproduction)

Francisco de Assis Vieira Feitosa MOREIRA; Márcia Maria Alexandrino GONÇALVES; Michelle Costa e SILVA

Curso de Medicina Veterinária da Faculdade Terra Nordeste (FATENE),
Rua Coronel Correia, nº 1119, Caucaia/CE. CEP: 61.602-000.

*E-mail: assisfeitosamore@hotmail.com

RESUMO

O vírus da diarreia viral bovina (BVDV) é um dos principais patógenos de bovinos com um grande impacto sobre a economia, é um RNA fita simples da família *Flaviviridae* do gênero *Pestivirus*, são pequenos envelopados. Este vírus pode infectar diversos animais por serem do gênero *Pestivirus* e podem acometer suínos, ovinos, outros ruminantes como bubalinos, onde o bovino é mais sensível e é o foco do presente estudo, e este é um dos animais mais estudados com esta patologia. Do ponto de vista epidemiológico os animais portadores do vírus devem ser descartados, sendo que cerca de 80% destes animais podem ser positivos para o vírus, onde se teria um grande impacto da economia se todos fossem descartados. O BVDV causa alterações significativas sobre a reprodução animal e assim como consequência relevante impacto na economia. Desta forma, este trabalho de revisão se propõe a discutir sobre os principais impactos que o vírus da diarreia viral bovina (BVDV) causa sobre a reprodução bovina. O vírus da diarreia viral bovina é um grande problema nas fazendas, com impacto reprodutivo bastante elevado, tendo em vista as possíveis perdas embrionárias e nascimentos de bezerros persistentemente infectados, assim como também causa prejuízos significativos na economia leiteira.

Palavras-Chave: Virose, infecção, economia.

ABSTRACT

The bovine viral diarrhea virus (BVDV) is one of the major pathogens of cattle with a major impact on the economy, it is a single stranded RNA of the family *Flaviviridae* of the genus *Pestivirus*, are small envelopes. This virus can infect several animals for being of the genus *Pestivirus* and can affect swine, sheep, other ruminants such as buffalo, where the bovine is more sensitive and is the focus of the present study. This is one of the most studied animals with this pathology. From an epidemiological point of view, animals carrying the virus should be discarded, and about 80% of these animals could be positive for the virus, which would cause a major economic impact if all were discarded. BVDV causes significant changes in animal reproduction and thus has a relevant impact on the economy. Hence, this review paper aims to discuss the main impacts that the BVDV causes on bovine reproduction. The bovine viral diarrhea virus is a major problem on farms, with very high reproductive impact given the possible embryonic losses and births of persistently infected calves, as well as causing significant damage to the dairy economy.

Key words: Virus, infection, economy.

INTRODUÇÃO

Um dos principais problemas que causam impactos negativos sobre o desenvolvimento da pecuária bovina mundial é a ocorrência de infecções do trato reprodutivo apresentam no desempenho reprodutivo do rebanho. Frequentemente, os indícios da presença de doenças infectocontagiosas em propriedades passam despercebidos e o diagnóstico efetivo só acontece quando os patógenos já se disseminaram entre o rebanho e os prejuízos econômicos já são consideráveis (PASQUALOTTO *et al.*, 2015).

Em geral, vários parâmetros utilizados para avaliar a eficiência reprodutiva de rebanhos bovinos podem ser comprometidos por infecções singulares, ocasionadas por apenas um micro-organismo ou infecções múltiplas ocasionadas por mais de um micro-organismo simultaneamente. Dentre as principais doenças infecciosas que comprometem a reprodução em bovinos de corte e leite de todas as regiões geográficas brasileiras estão a rinotraqueíte infecciosa bovina, a leptospirose e a diarreia viral bovina (ALFIERI e ALFIERI, 2017).

O vírus da diarreia viral bovina (BVDV), é um dos principais patógenos de bovinos com grande impacto na economia mundial (BACKER, 1995). Foi descrito pela primeira vez nos EUA, na cidade de Nova York o BVDV como doença 'X' EM 1946 (GROENS, 2002). Por volta de 1947, foi descrito que o agente infeccioso se tratava de um vírus (MARQUES, 2003).

Este vírus tem um grande impacto sobre a reprodução, onde tem-se muitas perdas embrionárias e crias natimortos, tendo uma capacidade teratogênica consideravelmente elevada. Bezerros nascidos com estas más formações chegam a óbito em poucas horas, assim como aqueles animais persistentemente infectados (PI), que dos quais são assintomáticos são os principais focos de eliminação do vírus nas fazendas (BRONWLLIE, 1990; BAKER, 1995; FRAY *et al.*, 1999).

O BVDV é considerado o agente infeccioso mais importante para os bovinos e tem sido alvo de pesquisas a respeito desta infecção, a qual apresenta influência sobre a produção de leite, setor lácteo atingido com esta patologia em todo mundo, levando a grandes perdas econômicas (DUFFELL *et al.*, 1986; HOUE *et al.*, 1993), assim como apresenta relevância sobre alterações na reprodução de bovinos. Diante disso, o presente estudo visa uma breve revisão sobre os principais impactos que o vírus da diarreia viral bovina (BVDV) causa sobre a reprodução bovina.

DESENVOLVIMENTO

Etiologia do Vírus

O vírus da BVDV é cosmopolita e pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Pestivirus*, que dentre estes dois tipos de vírus antigênicos correlacionados, o vírus da peste suína clássica (Classical Swine Fever Vírus - CSFV), e o vírus da doença da fronteira de ovinos (Border Disease Vírus - BDV) (HORZINEKE, 1991).

Os vírus pertencentes a este gênero são pequenos (40-60nm), envelopados e contém molécula de RNA linear, fita simples, polaridade positiva por volta dos 12,5kb como genoma (HORZINEK, 1991).

O BVDV tem como alvo células do sistema imune, a quimiotaxia depende de anticorpos, com isto a citotoxicidade dos neutrófilos fica comprometida, estudos *in vitro* notaram uma variação dos monócitos infectados onde produzem o vírus da progênie tornando estes apoptóticos quando infectados pelo BVDV – CP, fazendo isto o vírus produz fatores solúveis que produz apoptose em monócitos infectados e não infectados (POTGIETER *et al.*, 1995; LAMBOT *et al.*, 1998; GLEW *et al.*, 2003). Sendo assim, os vírus têm capacidade citopatológica em cultivo celular, classificados em dois biótipos, citopático (CP), (BVDV-1) e não citopático (NCP), (BVDV-2), (BROWNLIN, 1990; BAKER, 1995; RADOSTITS *et al.*, 2002; ARIAS *et al.*, 2003; HURTADO *et al.*, 2003; BRUM *et al.*, 2004).

Patogenia

A patogenia depende de um agregado de fatores, como condição física, sanitária e nutricional dos animais, assim como alguns hospedeiros influenciam na infecção dos animais. Outro fator determinante para adquirir o vírus é o estado imunológico do hospedeiro. Em animais imunocompetentes há uma elevada probabilidade de desenvolver o vírus, assim como infecções transplacentárias causam estresse para o animal (RADOSTITS *et al.*, 2002; HIRSH e ZEE, 2003).

Os animais infectados liberam os vírus de diversas formas, dentre elas: descargas nasais, leite, urina, saliva. Ao penetrar pela região de orofaringe, multiplica-se nos tecidos linfoides, com um curso para os vasos sanguíneos. Por esta razão, muitas concentrações do vírus são detectadas nas vias respiratórias, baço, glândulas salivares e linfonodos (MARQUES, 2003).

Assim, as lesões aparecem primeiro no sistema trato respiratório superior, sistema linfático e trato gastrointestinal (HIRSH e ZEE, 2003),

A compreensão da patogenia viral tem propiciado estudos com intuito de observar a patogenicidade e virulência do BVDV, a fim de auxiliar na utilização das composições de vacinas (BRUM *et al.*, 2004).

Epidemiologia

O BVDV é cosmopolita, podendo apresentar uma prevalência de 80% nos rebanhos da América do Norte, América do Sul e da Europa, acometendo bovinos de corte e leite (HOUE, 1999).

No Brasil há registros de análises moleculares quanto ao perfil genotípico e antigênico em bovinos do Rio Grande do Sul (BIANCHI *et al.*, 2011). No Maranhão, níveis elevados de frequência do BVDV foram detectados no rebanho bovino de aptidão leiteira, onde ao se avaliar 23 municípios, 94,57% das propriedades apresentaram animais sorologicamente positivos ao vírus (CHAVES *et al.*, 2012). Em rebanhos leiteiros do oeste de Santa Catarina já foi registrada em 28,5% de 842 amostras de soro (PASQUALOTTO *et al.*, 2015). Anticorpos contra o BVD já foram detectadas em amostras de soro de suínos, tal fato reforça a dificuldade da vigilância e erradicação do vírus em programas de controle realizados no estado do Rio Grande do Norte (GATTO *et al.*, 2016).

O vírus de RNA fita simples apresenta alta capacidade de mutação com poder citopático elevado. Na América do Norte 50% dos vírus são citopáticos e 50% não

citopáticos, contudo, na Europa há uma maior prevalência do vírus citopático com cerca de 90%, enquanto o não citopático apresenta-se por volta dos 10%. No Brasil, comumente se observa o não citopático (BRONWILIE, 1990; BAKER, 1995).

A patologia é de caráter enzoótico, e apresenta diversos sinais clínicos como lesões orais, descarga nasal, pneumonias, gastroenterite, lesões no sistema trato gastrointestinal, imunossupressão e teratogenicidade (RIDPATH *et al.*, 1994). A presença de diarreia profusa e erosões da mucosa intestinal, com índice de mortalidade elevado contribuem para o grande impacto econômico, onde há gastos com medicamentos e mal desenvolvimento dos bezerros. A virose pode acometer todo o rebanho, como também pode se manifestar em diferentes espécies de animais, como: ovinos, caprinos, suínos, coelhos e búfalos, embora dentre estas os bovinos sejam os mais sensíveis (RADOSTITS *et al.*, 2002; BRUM *et al.*, 2004).

A infecção dar-se por contato direto ou indireto. Quando os animais já nascem com esta infecção são denominados animais persistentemente infectados (PI), onde os bezerros nascem de mães positivas ou de fêmeas negativas que adquiriram a doença em período de gestação. Entre 40-145 dias tem a maior porcentagem de perdas econômicas, onde há absorção embrionária ou abortos. Fora desta janela, animais podem vir a termo, nascerem mortos ou conseguirem sobreviver, devendo-se enfatizar que este é o maior foco de transmissão de uma fazenda (BROWLINE, 1990; BAKER, 1995).

Diagnóstico

Para o diagnóstico confirmatório da doença são necessários exames clínicos, achados de necropsia, podendo-se obter o diagnóstico definitivo num período de duas semanas (LIBERTMANN, 1998), onde as técnicas laboratoriais são exames sorológicos, isolamento viral e detecção do vírus e transcrição reversa da reação de cadeia em polimerase (RT-PCR) (PERDRIZET, 1993; HIRSH e ZEE, 2003).

O método direto com o RT-PCR baseia-se na detecção do BVDV pelos seus ácidos nucleicos e proteínas, onde é uma técnica sensível e específica (VAN CAMPEN *et al.*, 2000). A partir da região p80 do código genético o programa de computador PC/GENE detectou as 17 variantes do BVDV, destas incluindo as variantes citopática (CP) e não citopática (NCP) (URANO *et al.*, 1998). Estudos em 1998 para diagnóstico do BVDV empregaram um *heminested* PCR (*hPCR*) do qual foi direcionado para região 5' do vírus e desenharam primers externos P1 e P2, onde estes primers foram para descoberta dos animais PI. A extração do RNA viral de diferentes órgãos foi realizada com triazol, onde para a codificação do DNA foi utilizada uma enzima transcriptase reversa do vírus da leucemia murina MML-RT e primers randomizados (RIDPATH e BOLIN, 1998).

Para o diagnóstico confirmatório ser efetivo, tem-se que realizar exames diferenciais antes, pois nem sempre a suspeita inicial é o BVDV. Patologias infecciosas causadas pela *Brucella* spp e *Leptospira* spp apresentam alguns dos sinais clínicos semelhantes aos observados em animais com o BVDV (RICHTZENHAIN *et al.*, 2002). Ela aparece em casos distintos não patognômicos como problemas respiratórios como os causados por *Mycoplasma bovis* que apresentam pleuropneumonia, muito resistentes a antibióticos, broncopneumonia crônica com necrose e bronquiectasia, às vezes associadas a pleurite fibrinosa a fibrosa causada pelo *M. bovis* (THOMAS *et al.*, 1986; ADEGBOYE *et al.*, 1995; HEINES *et al.*, 2001).

Profilaxia e medidas de controle

Em alguns países europeus desde 1999 há programas para controle e erradicação desta doença, onde animais positivos são descartados e são incorporados outros animais de fazendas livres do BVDV (LINDBERG e ALENIUS, 1999).

Como medidas de profilaxia a utilização de vacinas para animais portadores do vírus consiste na proteção aguda da doença, no entanto não livram os animais do vírus (BROOK, 2003). A não eficácia total da vacina pode ocorrer devido à quantidade de cepas antigênicas diferentes que possam não estar conferindo imunidade adequada, isto porque a homologia entre as cepas sugere que as vacinas produzidas com esse material sejam consideradas padrão. Outra dificuldade na prevenção por vacinação se deve ao difícil diagnóstico da conversão sorológica entre as cepas isoladas e em grupos (PATON, 1995; FLORES *et al.*, 2000; BIANCHI *et al.*, 2011).

Em estudos realizados por Anziliero *et al.* (2015) ao se avaliar a imunogenicidade dos componentes das vacinas BVDV, estes foram 50% indetectáveis em 5 vacinas testadas, enfatizando a urgência para elaboração de vacinas mais eficazes para esta patologia.

Alterações reprodutivas causadas pelo BVDV

Vários problemas reprodutivos podem ser causados pelo BVDV, principalmente durante a gestação (Fig. 01).

DIAS DE GESTAÇÃO			
0 – 40 DIAS	40 - 125 DIAS	125 – 175 DIAS	175 - 280 DIAS
ABORTOS			
Infertilidade Reabsorção embrionária ↓Taxa de concepção	Imunotolerância Infecção persistente (PI)	Natimortos Defeitos congênitos Fetos mal formados	Infecções em bezerras imunodeprimidas Natimortos fracos

Figura 01: Alterações reprodutivas causadas pelo BVDV em fêmeas de acordo com o período de gestação. (Fonte: Adaptado de material disponível em: <https://www.milkpoint.com.br/artigos/producao/diarreia-viral- bovina-qual-o-verdadeiro-impacto-na-pecuaria-leiteira-98838n.aspx>)

Nos EUA, a incidência de perdas reprodutivas vem aumentando, todas relacionadas ao vírus, além de deprimir a eficiência reprodutiva, o vírus usa o sistema reprodutivo para disseminar em uma população de gado, induzindo imunotolerância após infecção fetal resultando em animais persistentemente infectados (PI) (EVERMANN e RIDPATH, 2002).

Fray *et al.* (1999) realizaram um estudo onde observaram que o vírus da BVDV acometia as células foliculares em qualquer momento da onda folicular. Esses animais apresentaram uma menor liberação de estradiol (E2) nos 11 primeiros dias da infecção, sem alteração nos níveis séricos de progesterona (P4) (SENTONGO *et al.*, 1980). A oóforite pode ser observada aos 60 dias, assim como a inibição do hormônio luteinizante, juntamente com a verificação de necrose das células da granulosa e no próprio ovócito (MCGOWAN *et al.*, 1993).

Assim, a capacidade da BVDV afetar todo aparelho reprodutivo é clara, onde se uma vaca persistentemente infectada (PI) gestar, o resultado vai ser sempre um bezerro PI, devido a replicação viral no aparelho reprodutivo (MEYLING *et al.*, 1988). Diante disso,

verifica-se que a BVDV está relacionada a grandes repetições de cio, durante todo o período de serviço, com animais que apresentam ou apresentaram viremia (FULTON *et al.*, 2000). Além disso, essa virose pode causar alterações reprodutivas quando associadas a outras patologias infecciosas como a leptospirose (GROOMS, 2006).

Houe *et al.* (1993) observaram que durante a viremia diminuiu a taxa de concepção durante este período, já Larsson *et al.* (1991) correlacionaram a inseminação artificial e o período de gestação, onde teve uma variação de 280 e 287 dias, devido ao atraso de hormônios para desencadear o parto, e uma maior retenção de placenta em vacas com bezerras PI. Estes dados foram confirmados por McGowan *et al.* (1993), com baixas taxas de concepção e morte embrionária precoce, com isto a incidência de mortalidade neonatal nas primeiras 24 horas e natimortos é um número bastante expressivo nas fazendas que tem a presença do BVDV.

Vários estudos concordam com o aumento de abortos espontâneos correlacionados com a BVDV, independente dos animais da fazenda terem anticorpos. A eficiência reprodutiva em animais com BVDV seja individualmente (HOUE *et al.*, 1993; LARSSON *et al.*, 1991) ou em um rebanho mostra resultados contraditórios, devendo-se fazer diagnóstico diferencial (FREDRIKSEN *et al.*, 1999). Estudos já demonstram que o controle da infecção pelo BVDV apenas por meio da vacinação regular em rebanhos com animais PI pode não ser eficaz na profilaxia dessa virose. A circulação viral em rebanhos vacinados tem sido correlacionada como responsável pela expressão de sinais clínicos da esfera reprodutiva em animais com baixo título de anticorpos e consequente falha na proteção fetal (DENZEN *et al.*, 2013).

Um estudo realizado por McGowan *et al.* (1993), correlacionando novilhas soropositivas ao vírus e novilhas soro convertidas ao vírus, o diagnóstico gestacional em 51 dias após inseminação encontrou uma taxa de prenhes reduzida nas novilhas soro convertidas. No entanto não foi observada nenhuma diferença em vacas com as mesmas circunstâncias. Também foi identificado um período crítico para infecção pelo BVDV em rebanhos leiteiros, onde um período inferior a 6 meses de idade tem uma maior probabilidade de os animais serem PI (HOUE *et al.*, 1993). A redução da taxa de concepção foi atribuída a falha na fertilização ou morte embrionária precoce. Tais resultados foram semelhantes aos descritos por McGowan *et al.* (1993) onde a taxa de concepção em novilhas expostas a vacas e bezerras de 4 dias PI, após inseminação foi de 60%, no entanto foi observada significativa perda embrionária com taxa de prenhes de 33%, onde no grupo controle teve taxa de prenhes foi de 79%.

Com relação à teratogenicidade, segundo Algerholm *et al.* (2015), nenhuma lesão macroscópica é patognomônica para malformações congênitas induzidas por vírus (VICMs), sobre as suspeitas deve-se realizar busca de anticorpos que esteja associada à infecção viral. Outros autores recomendam buscar especialistas em teratologia e geneticistas neonatais e que o submetam a exames laboratoriais.

O BVDV pode ser diagnosticado através do fluido folicular através de peças do aparelho reprodutivo das vacas de matadouros (BIELANSKI *et al.*, 1993), onde observa-se ooforite que dura por volta de 60 dias (Grooms *et al.*, 1998). A longo prazo a inflamação interfere diretamente na funcionalidade ovariana, com mau funcionamento dos ovários e subsequentes baixas taxas de concepção.

Os ovários e as mudanças na região de tuba uterina ou oviduto podem ter um efeito prejudicial na taxa de concepção (BOOTH *et al.*, 1995), comprovado pelo isolamento do BVDV em tecidos das tubas uterinas apresentando salpingite por até 21 dias por infusão pós-intradérmica com o BVDV – CP (ARCHBALD *et al.*, 1973). Kafi *et al.* (1994) realizaram um trabalho de superovulação em vacas submetidas a desafios experimentais com BVDV, notou-se que a quantidade de corpo lúteo (CL) palpáveis e embriões recuperados foi significativamente reduzida quando comparadas a vacas híginas também submetidas a superovulação.

Assim como ocasiona problemas reprodutivos nas fêmeas os machos também são acometidos o vírus foi isolado em sêmen de touros PI (CORIA e MCCLURKIN, 1978; BARLOW *et al.*, 1986; KIRKLAND *et al.*, 1994) e com infecção aguda (WHITMORE e ARCHBALD, 1977; KOMMISRUUD *et al.*, 1996). Em um novo estudo realizado por Kirland *et al.* (1991), utilizaram touros PI com BVDV – NCP, o vírus foi isolado a partir do sêmen entre 7-14 dias pós-infecção, onde um estudo imuno-histoquímico de amostras coletadas de tecidos destes mesmos touros sugeriu que a replicação viral estava confinada nas vesículas seminais e na próstata, onde constataram que nenhuma mudança na qualidade do sêmen foi observada, resultados semelhantes foram relatados experimentalmente com touros infectados com BVDV – CP (WHITMORE e ARCHBALD, 1977).

Em relação aos machos com vida ativa, a forma aguda da virose leva à redução da motilidade seminal, densidade e aumento no número de espermatozoides (PATON *et al.*, 1995). Estudos *in vitro* confirmam que as taxas de fertilização são reduzidas (BIELANSKI *et al.*, 1993), onde o vírus da diarreia viral bovina pode persistir no sêmen do touro acometido por cerca de 2,75 anos após infecção, causando hipoplasia testicular em touros persistentemente infectados (PI) com a constante replicação do vírus nos testículos (BOREL *et al.*, 2007).

Segundo o Regulamento para Registro e Fiscalização de Centros de Coleta e Processamentos de Sêmen (CCPS) (MAPA, 2006) somente poderá ser distribuído no Brasil o sêmen bovino ou bubalino coletado em Centros de Coleta e Processamento de Sêmen - CCPS, registrados no Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento - MAPA, que cumprem os requisitos sanitários mínimos para a produção e comercialização de sêmen bovino e bubalino no país. Os animais deverão apresentar teste negativo de isolamento viral do BVD e identificação do agente por imunofluorescência ou imunoperoxidase, ou teste para detecção de antígeno viral. Todos os animais deverão ser testados, antes de ingressar no rebanho residente, com objetivo de descartar a possibilidade de infecção persistente para BVD. Aqueles que obtiverem resultados positivos ao primeiro teste para BVD serão submetidos a um segundo teste com intervalo mínimo de 21 dias. Obtendo resultado negativo ao segundo teste, os animais estarão qualificados para ingressar no CCPS (MAPA, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O vírus da diarreia viral bovina é um grande problema nas fazendas, com impacto reprodutivo bastante elevado, tendo em vista as possíveis perdas embrionárias e nascimentos de bezerros persistentemente infectados. Diante deste quadro, em casos de suspeita devem

ser realizados exames diferenciais para as demais patologias que acometem o aparelho reprodutivo, dentre elas a brucelose, como também para problemas respiratórios já que o BVDV causa sempre uma infecção secundária, podendo haver também infecções oportunistas.

Associado ao problema reprodutivo, o BVDV apresenta grande impacto sobre a economia leiteira, dos quais os laticínios são prejudicados e em consequência disto, o produtor é o que mais perde com esta patologia. Diante disso, o diagnóstico precoce dos animais PI parece ser imprescindível para o controle da enfermidade com o descarte dos animais positivos, sendo uma forma de controle e erradicação do BVDV. Para isso são necessários mais estudos complementares e principalmente maior conscientização dos produtores sobre a relevância do vírus. Em países que não tem problemas com febre aftosa, estes desenvolvem programas para controle e erradicação do BVDV, sendo estes a Europa um continente que incentiva a pesquisa com um programa chamado BVDZERO, que este faz com que veterinários tenham este apto de escrever e pesquisar para sanar este tipo de enfermidade dos rebanhos. No Brasil, há a necessidade do desenvolvimento de mais pesquisas desta enfermidade a fim de avaliar o impacto desta na produção de bovinos no país.

REFERÊNCIAS

- ADEGBOYE, D.S; HALBUR, P.G.; CAVANAUGH, D.L. Immunohistochemical and pathological study of Mycoplasma bovis associated lung abscesses in calves. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.7, n.3, p.333–337, 1995.
- ALFIERI, A.A; ALFIERI, A.F. Doenças infecciosas que impactam a reprodução de bovinos. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, Belo Horizonte, v.41, n.1, p.133-139, 2017.
- ALGERHOLM, J.S.; HEWICKER-TAUTWEIN, M.; PEPERKAMP, K.; WINDSOR, P. A. Vírus-induced congenital malformations in cattle. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v.57, n.54, p.1-14, 2015.
- ANZILIERO, DENIZ.; MARTINS, MATHIAS.; WEISS, MARCELO.; MONTEIRO, F.L.; ATAIDE, C.F.; WEIBLEN, R.; FLORES, E.F. Resposta sorológica aos herpesvirus bovino tipos 1 e 5 e vírus da diarreia viral bovina induzida por vacinas comerciais. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.45, n.1, p.58-63, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20130167>.
- ARCHBALD, L.F.; GIBSON, C.D.; SCHULTZ, R.H.; FAHNING, M.L.; ZEMJANIS, R. Effects of intrauterine inoculation of bovine viral diarrhoea-mucosal disease virus on uterine tubes and uterus of nonpregnant cows. *American Journal Veterinary Research* v.34, n.9, p.1133–1137, 1973.
- ARIAS, P.; ORLICH, M.; PRIETO, M.; CEDILLO-ROSALES, S.; THIEL, H.J.; ÁLVAREZ, M.; BECHER, P. Genetic heterogeneity of bovine viral diarrhoea viruses from Spain. *Veterinary Microbiology*, v.96, p.327–36, 2003.

BAKER J.C. The clinical manifestations of bovine viral diarrhoea infection. *Veterinary Clinics of North America – Food Animal Practice*, v.11, p.425-45, 1995.

BAKER, J.C. The clinical manifestations of bovine viral diarrhoea infection. *Veterinary Clinics of North America – Food Animal Practice*, v.11, p.425–446, 1995.

BARLOW, R.M.; NETTLETON, P.F.; GARDINER, A.C.; GREIG, A.; CAMPBELL, JR.; BONN. J.M. Persistent bovine virus diarrhoea virus infection in a bull. *Veterinary Records*, v.118, p.321–324, 1986.

BIANCHI, E.; MARTINS, M.; WEIBLEN, R.; FLORES, E.F. Perfil genotípico e antigênico de amostras do vírus da diarréia viral bovina isoladas no Rio Grande do Sul (2000-2010). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Rio de Janeiro, v.31, p.649-655, 2011. Disponível em: doi: 10.1590/ S0100-736X2011000800003. Acesso em: 15 janeiro de 2013.

BIANCHI, E.; MARTINS, M.; WEIBLEN, R.; FLORES, E.F. Perfil genotípico e antigênico de amostras do vírus da diarréia viral bovina isoladas no Rio Grande do Sul (2000-2010). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.31, n.8, p.649-655, 2011.

BIELANSKI, A.; LOEWEN, K.; DELCAMPO, M.; SIRARD, M.; WILLADSEN, S. Isolation of bovine herpesvirus-1 (BHV-1) and bovine diarrhoea (BVDV) in association with the in vitro production of bovine embryos. *Theriogenology*, v.40, p.531-538, 1993.

BOOTH, P.J.; STEVENS, D.A.; COLLINS, M.E.; BROWNLIE, J. Detection of bovine viral diarrhoea virus antigen and RNA in oviduct and granulosa cells of persistently infected cattle. *Journal of Reproduction and Fertility*, v.105, p.17-24. 1995.

BOREL, N.; JANETT, F.; TEANKUM, K.; ZLINSZKY, K.; ITEN, C.; HILBE, M. Testicular hypoplasia in a bull persistently infected with bovine diarrhoea virus. *Journal of Comparative Pathology*, v.137, p.169-173, 2007.

BROCK, K.V. The persistence of bovine viral diarrhoea virus. *Biologicals*, London, v.31, n.2, p.133-135, 2003.

BROWNLIE, J. The pathogenesis of bovine viral diarrhoea virus infections. *Revue Scientifique et Technique (OIE)*, v.9, p.43-59, 1990.

BROWNLIE, J.; HOOPER, L.B.; THOMPSON, I.; COLLINS, M.E. Maternal recognition of foetal infection with bovine virus diarrhoea virus (BVDV) – The bovine pestivirus. *Clinical and Diagnostic Virology*, v.10, p.141–150,1998.

BRUM, L.P.B.; FLORES, E.F.; WEIBLEN, R.; SCHERER, C.F.C.S.; KREUTZ, L.C.; DÜRR, J.W.; QUADROS, V.L.; MAZZUTTI, K.C.; PAN, K.A. Detecção de anticorpos contra o vírus da Diarréia Viral Bovina (BVDV) em amostras de tanques de leite de rebanhos leiteiros do Rio Grande do Sul, RS. *Revista Brasileira Ciências Veterinárias*, v.11, p.84-87, 2004.

CHAVES, N.P.; BEZERRA D.C.; DE SOUSA, V.E.; SANTOS, H.P.; PEREIRA, H.M. Frequência e fatores associados à infecção pelo vírus da diarréia viral bovina em bovinos leiteiros não vacinados no estado do Maranhão. *Arquivo Instituto Biológico de São Paulo*, v.79, n.4, p.495-502, 2012.

CORIA, M.F.; MCCLURKIN, A.W. Specific immune tolerance in an apparently healthy bull persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v.172, p.449-51, 1978.

DEZEN, S.; OTONEL, R.A.A.; ALFIERI, A.F.; LUNARDI, M.; ALFIERI, A.A. Perfil da infecção pelo vírus da diarréia viral bovina (BVDV) em um rebanho bovino leiteiro de alta produção e com programa de vacinação contra o BVDV. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.33, n.2, p.141-147, 2013.

DUFFELL, S.J.; SHARP, M.W.; BATES, D. Financial loss resulting from BVD-MD virus infection in a dairy herd. *Veterinary Records*, v.118, p.38-39, 1986.

EVERMANN, J.F.; RIDPATH, J.F. Clinical and epidemiologic observations of bovine viral diarrhoea virus in the northwestern United States. *Veterinary Microbiology*, v.89, p.129-139, 2002.

FLORES, E.F.; WEIBLEN, R.; SCHERES, C.F.C.; GIL, L.H.V.G.; PILATI, C.; DRIEMEIER, D.; MOOJEN, V.; WENDELSTEIN, A.C. Identificação do vírus da Diarréia Viral Bovina tipo 2 (BVDV-2) no sul do Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Rio de Janeiro, v.20, n.2, p.85-89, 2000.

FRAY, M.D.; MANN, G.E.; CLARKE, M.C.; CHARLESTON, B. Bovine viral diarrhoea virus, its effects on estradiol, progesterone and prostaglandin secretion in the cow. *Theriogenology*, v.51, p.1533-1546, 1999.

FREDRIKSEN, B.; PRESS, C.M.; LOKEN, T.; ODGAARD, S.A. Distribution of viral antigen in uterus placenta and foetus of cattle persistently infected with bovine virus diarrhoea virus. *Veterinary Microbiology*, v.64, p.109-122, 1999.

FULTON, R.W.; SALIKI, J.T.; CONFER, A.W.; BURGE, L.J.; D'OFFAY, J.M.; HELMAN, R.G.; BOLIN, S.R.; RIDPATH, J.F.; PAYTON, M.E. Bovine diarrhoea virus cytopathic and noncytopathic biotypes and type 1 and 2 genotypes in diagnostic laboratory accession and necropsy samples from cattle. *Journal Veterinary Diagnostic Investigation* v.12, n.1, p.33-38, 2000.

GATTO, I.R.H.; ARRUDA, A.G.; ALMEIDA, H.M.S.; SILVA, G.C.P.; LEITE, A.I.; SAMARA, S.I.; DUTRA, I.S.; OGATA, R.A.; OLIVEIRA, L.G. A cross-sectional study to estimate the frequency of anti-bovine viral diarrhoea virus-1 antibodies in domestic pigs of Mossoró region in the state of Rio Grande do Norte, Brazil. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.46, n.9, p.1607-1612, 2016.

GLEW, E.J.; CARR, B.V.; BRACKENBURY, L.S.; HOPE, J.C.; CHARLESTON, B.; HOWARD, C.J. Differential effects of bovine viral diarrhoea virus on monocytes and dendritic cells. *Journal General Virology*, v.84, n.7, p.1771-1780, 2003.

GROENS, D. Historical evolution of our understanding of clinical and pathological manifestation of bovine diarrhoea. *Canadian Veterinary Journal*, v.43, n.12, p.946-954, 2002.

GROOMS, D.L. Reproductive losses caused by bovine viral diarrhoea virus and leptospirosis. *Theriogenology*, v.66, p.624-628, 2006.

GROOMS, D.L.; BROCK, K.V.; WARD, L.A. Detection of bovine viral diarrhoea virus in the ovaries of cattle acutely infected with bovine viral diarrhoea virus. *Journal Veterinary Diagnostic Investigation*, v.10, p.125–129, 1998.

HAINES, D.M.; MARTIN, M.K.; CLARK, E.G.; KEE, J.G. The immunohistochemical detection of *Mycoplasma bovis* and bovine virus diarrhoea virus in tissues of feedlot cattle with chronic unresponsive respiratory disease and/or arthritis. *Canadian Veterinary Journal*, v.42, p.857-860, 2001.

HIRSH, D.C.; ZEE, Y.C. *Microbiologia Veterinária*. 1ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 446p.

HORZINEK M.C. Pestivirus-taxonomic perspectives. *Archives Virology, Suppl.3*, p.1-5, 1991.

HOUE, H. Epidemiological features and economical importance of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infections. *Veterinary Microbiology*, v.64, p89-107, 1999.

HOUE, H., PEDERSEN, K., MEYLING, A. A computerized spread sheet model for calculating total annual national losses due to bovine viral diarrhoea virus infection in dairy herds and sensitivity analysis of selected parameters. In: 2nd Symposium on Pestiviruses, Annecy France, p.179-84, 1993.

HOUE, H.; PEDERSEN, K.; MEYLING, A. A computerized spread sheet model for calculating total annual national losses due to bovine viral diarrhoea virus infection in dairy herds and sensitivity analysis of selected parameters. In: 2nd Symposium on Pestiviruses, Annecy, France, p.179-84, 1993.

HURTADO, A.; GARCÍA-PÉREZ, A.L.; ADURIZ, G.; JUSTE, R.A. Genetic Diversity of Ruminant Pestiviruses from Spain. *Virus Research*, v.92, n.1, p.67-73, 2003.

KAFI, M.; MCGOWAN, M.; JILLELLA, D. The effect of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) during follicular development on the superovulatory response of cattle. *Theriogenology*, v.41, n.1, p.223-232, 1994.

KIRKLAND, P.; MACKINTOSH, S.; MOYLE, A. The outcome of widespread use of semen from a bull persistently infected with pestivirus. *Veterinary Records*, v.35, p.527-52, 1994.

KIRKLAND, P.D.; RICHARDS, S.G.; ROTHWELL, J.T.; STANLEY, D.F. Replication of bovine viral diarrhoea virus in the bovine reproductive tract and excretion of virus in semen during acute and chronic infections. *Veterinary Records*, v.128, p.587-590, 1991.

KOMMISRUUD, E; VATN, T.; LANG-REE, JR.; LOKEN, T. Bovine virus diarrhoea virus in semen from acutely infected bulls. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v.37, p.41-47, 1996.

LAMBOT, M.; HANON, E.; LECOMTE, C.; HAMERS, C.; LETESSON, J.J.; PASTORET, P.P. Bovine viral diarrhoea virus induces apoptosis in blood mononuclear cells by a mechanism largely dependent on monocytes. *Journal General Virology*, v.79, n.5, p.1745-1749, 1998.

LARSSON, B., JACOBSSON, S.O., BENGTSSON, B. ALENIUS, S. Congenital curly haircoat as a symptom of persistent infection with bovine virus diarrhoea virus in calves. *Archive Virology Supplement*, v.3, p.143-148, 1991.

LIBERTMANN, H. Infecções por pestivírus: diarreia viral/ doença das mucosas dos bovinos. In: BEER, J. *Doença infecciosa em animais domésticos*. 2ª ed., São Paulo: Roca, 1998. 457p.

LINDBERG, A.; ALENIUS, S. Principles for eradication of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) infections in cattle populations. *Veterinary Microbiology*, Amsterdam, v.64, p.197-222, 1999.

MARQUES, D.C. *Criação de bovinos*. 7ª ed., Belo Horizonte: Consultoria Veterinária e Publicações, p.517-519, 2003.

MCGOWAN, M.R.; KIRKLAND, P.D.; RICHARDS, R.D.; LITTLEJOHNS, I.R. Increased reproductive losses in cattle infected with bovine pestivirus around the time of insemination. *Veterinary Records*, v.133, p.39-43, 1993.

MEYLING, A.; JENSEN, A.M. Transmission of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) by artificial insemination (AI) with semen from a persistently-infected bull. *Veterinary Microbiology*, v.17, p.97-75, 1988.

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 48, de 17 de junho de 2003. Disponível em: <http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=visualizarAtoPortalMapa&chave=996587608>

MAPA. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 53, de 27 de setembro de 2006. Disponível em: https://www.normasbrasil.com.br/norma/instrucao-normativa-53-2006_76226.html

PASQUALOTTO, W; SEHNEM, S; WINCK, C.A. Incidência de rinotraqueíte infecciosa bovina (ibr), diarreia viral bovina (bvd) e leptospirose em bovinos leiteiros da região oeste de Santa Catarina – Brasil. *Revista em Agronegócio e Meio Ambiente*, v.8, n.2, p.249-270, 2015.

PATON, D.J. Pestivirus diversity. *Journal of Comparative Pathology*, Edinburgh, v.112, p.215-236, 1995.

PERDRIZET, J.A. Diarreia viral bovina (DVB), moléstia das mucosas DVB/MM. In: SMITH, B.P. *Tratado de medicina interna de grandes animais*. São Paulo: Manole, v.1, p.734-740, 1993.

POTGIETER, L.N. Immunology of bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Clinics North of American - Food Animal Practice*, v.11, n.3, p.501–520, 1995.

RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINCHCLIFF, K.W. *Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos*. 9ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002. 1170p.

RICHTZENHAIN, L.J.; CORTEZ, A.; HEINEMANN, M.B.; SOARES, R.M.; SAKAMOTO, S.M.; VASCONCELLOS, S.A.; HIGA, Z.M.; SCARCELLI, E.; GENOVEZ, M.E. A multiplex PCR for the detection of *Brucella* spp. and *Leptospira* spp. DNA from aborted bovine fetuses. *Veterinary Microbiology*, v.87, p.139-147, 2002.

RIDPATH, J.F.; BOLIN, S.R. Differentiation of types 1a, 1b and 2 bovine viral diarrhoea virus (BVDV) by PCR. *Molecular and Cellular Probes*, v.12, p.101-106, 1998.

THOMAS, L.H.; HOWARD, C.J.; STOTT, E.J.; PARSONS, K.R. *Mycoplasma bovis* infection in gnotobiotic calves and combined infection with respiratory syncytial virus. *Veterinary Pathology*, v.23, p.571-578, 1986.

URANO, K.; SHIBATA, I.; NE, T. Detection of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) using reverse transcription polymerase chain reaction assay. *The Journal of Veterinary Medical Science*, v.60, n.7, p.867-870, 1998.

VAN CAMPEN, H.; VORPAHL, P.; HURZURBAZAR, S.; EDWARDS, J.; CAVENDER, J. A case report: evidence for type 2 bovine viral diarrhoea virus (BVDV) associated disease in beef herds vaccinated with a modified-live type 1 BVDV vaccine. *Journal Veterinary Diagnostic Investigation*, v.12, p.263-265, 2000.

WHITMORE, H.L.; ARCHBALD, L.F. Demonstration and quantitation of immunoglobulins in bovine serum, follicular fluid, and uterine and vaginal secretions with reference to bovine viral diarrhoea and infectious bovine rhinotracheitis. *American Journal Veterinary Research*, v.38, p.455-457, 1977.