

ISABELLA BELLETTI MUTT PERROTTI

RETROVIROSES EM FELINOS DOMÉSTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário.

Preceptor: *Prof. Ass. Dr. Márcio Garcia Ribeiro*

Botucatu

2009

ISABELLA BELLETTI MUTT PERROTTI

RETROVIROSES EM FELINOS DOMÉSTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário.

Área de Concentração: Medicina Veterinária Preventiva

Preceptor: *Prof. Ass. Dr. Márcio Garcia Ribeiro*

Coordenador de Estágios: *Prof. Adj. Francisco José Teixeira Neto*

Botucatu

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA
INFORMAÇÃO
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Perrotti, Isabella Belletti Mutt.

Retrovíroses em felinos domésticos / Isabella Belletti Mutt Perrotti. –
Botucatu : [s.n.], 2009

Trabalho de conclusão (bacharelado – Medicina Veterinária) –
Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia, Botucatu, 2009

Preceptor: Márcio Garcia Ribeiro

1. Felino – Doenças infecciosas, 2. Doenças Infecciosas em animais
domésticos

Palavras-chave: Felino; FeLV; FIV; Retrovíroses

SUMÁRIO

Resumo.....	5
<i>Abstract</i>	6
1. REVISÃO DE LITERATURA.....	7
2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21

RESUMO

PERROTTI, ISABELLA BELETTI MUTT. *Retrovíroses em felinos domésticos*. Botucatu, 2009. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Atuação: Higiene Veterinária e Saúde Pública) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Os retrovírus se constituem em grupo patogênico de vírus para os animais domésticos. As particularidades destes vírus são a necessidade da enzima transcriptase reversa, para a conversão do RNA viral em DNA viral (provírus) e a incorporação no DNA da célula do hospedeiro, o que confere à infecção o caráter vitalício, já que todas as células filhas apresentam o provírus no seu DNA. Dentre as retrovíroses em felinos domésticos se destacam o vírus da leucemia e da imunodeficiência felina. O principal modo de transmissão do vírus da FeLV ocorre pelo contato entre os animais. A saliva apresenta elevada concentração viral. Para o vírus da FIV a principal forma de transmissão é apresentada por ferimentos de mordida. Os retrovírus se replicam em tecidos de alta taxa metabólica. A infecção por FeLV causa doenças mieloproliferativas e degenerativas, enquanto o FIV causa doença imunossupressora. O tratamento para estas retrovíroses são sintomáticos e aliado à fármacos antivirais e imunomoduladores, embora possuam eficácia reduzida. Para a prevenção destes retrovírus existem vacinas. No entanto apenas a vacina contra FeLV parece apresentar eficiência. Desta forma a prevenção do contato de animais infectados com sadios é a melhor forma de prevenção. O presente estudo procurou revisar os princípios aspectos de retrovíroses em felinos domésticos, com ênfase as propriedades de virulência do vírus, epidemiologia, fisiopatogenia, manifestação clínicas, métodos de diagnósticos, tratamento e ações de controle e profilaxia.

Palavras-chave: Retrovíroses, felino, FeLV, FIV.

ABSTRACT

PERROTTI, ISABELLA BELLETTI MUTT. *Domestic feline retroviruses*. Botucatu, 2009. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Atuação: Higiene veterinária e Saúde Pública) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

The retrovirus are recognized as pathogenic group of virus for domestic animals. The particularities of these viruses are the necessity of the enzyme transcriptase reversa, for the conversion of the viral RNA in viral DNA (provirus) and the incorporation in the DNA of the cell, what it confers to the infection the lifetime character, due to all the infected cells present the provirus our DNA. Among the retroviruses in domestic felines, the leukaemia and immunosuppressive virus represent the more important diseases. The main form of transmission of the virus of the FeLV is occur by close contact and the saliva presents high viral concentration. For the FIV, the main form of transmission is represented by wounds of bite. The retrovírus, replicate mainly in high metabolization cells. The infection for FeLV cause mieloproliferativas and degenerative illnesses, while the FIV are related imunossupressora illness. The treatment for these retroviroses is symptomatic associated to imunomodulatory drugs, none of these drugs are capable to eliminate the virus. For the prevention of these retrovirus are used vaccines. However only the vaccine against FeLV have showed efficiency. Thus , the more important measures in control of these diseases is prevent the contact between infected and health felines. The ain of present study was reviewed the more important aspects of retroviruses in domestic felines, with emphasis to virulence properties, epidemiology, fisiopathogeny, clinical manifestations, methods of diagnosis, therapy, and control measures.

Key words: Retroviroses, feline, FeL, FIV.

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1. Introdução

A população de gatos, no Brasil, é constituída em torno de 16 milhões de animais, segundo a Associação nacional dos fabricantes de alimentos para animais de estimação/ Anfal pet, e estima-se que este número tende a aumentar devido ao perfil da vida moderna. Nos dias atuais a população tem menos tempo para ficar com seus animais de estimação e residem em lares com espaço reduzido. Desta forma, vem crescendo o número de felinos em domicílios, visto que são independentes e se adaptam facilmente a pequenos ambientes.

A tendência do mercado de pet shop para felinos vem aumentando anualmente, representando ao redor de 40% deste mercado. No Brasil, existem 40 mil pet shops, que correspondem a 1 para cada 1200 animais, cuja proporção é maior comparativamente a encontrada de farmácias e a população humana (1 para cada 2600 pessoas) (Anfal Pet).

Dentre as afecções que acometem os felinos domésticos, as retrovíroses são conhecidas há muitos anos. No entanto até o momento não possuem tratamento efetivo. Tal fato torna relevante o estudo destas doenças, em virtude da baixa eficácia de cura, bem como para o melhor conhecimento do manejo dos animais infectados, visto que essas afecções apresentam caráter vitalício.

1.2. Etiologia e propriedades gerais

Os retrovírus pertencem à família *Retroviridae*, e são subdivididos nas subfamílias *Orthoretrovirinae* e *Spumaretrovirinae*. A subfamília *Orthoretrovirinae* contém seis gêneros: *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus* e *Lentivirus*, enquanto a subfamília *Spumaretrovirinae* contém o gênero *Spumavirus* (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008; RAVAZZOLO & COSTA, 2007). A divisão taxonômica das subfamílias se baseia nas propriedades de virulência e moleculares. A análise de homologia de nucleotídeos, estrutura, relação genética e similaridade da sequência do genoma permitem a divisão em grupos (RAVAZZOLO & COSTA, 2007). Certos vírus pertencentes ao grupo *Oncornavirus* causam infecções benignas. Porém outros vírus pertencentes a esse grupo causam doenças graves, incluindo neoplásicas. Os vírus do grupo *Lentivirus* causam doenças de longo período de incubação, seguidos de doenças severas e geralmente fatais (WAGNER & HEWLETT, 1999).

Os retrovírus são esféricos, envelopados e apresentam entre 60 a 120nm de diâmetro (WAGNER & HEWLETT, 1999; MURPHY et al., 1999; SOUZA & TEIXEIRA, 2003; TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). O envelope viral contém projeções ou espículas na superfície de aproximadamente 8nm em diâmetro. O nucleocapsídeo possui forma esférica e é excêntrico. Possui forma de cone no gênero *Lentivirus* e concêntrica no gênero *Gammaretrovirus* (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). O genoma viral é constituído de RNA de fita simples de polaridade positiva,

apresentando a mesma polaridade do RNA mensageiro (mRNA) [WAGNER & HEWLETT, 1999; SOUZA & TEIXEIRA, 2003; TRABULSI & ALTERTHUM, 2008].

Caracteristicamente nos retrovírus ocorre a síntese do DNA (pró-vírus) a partir do RNA. Esta transcrição é mediada pela enzima transcriptase reversa (WAGNER & HEWLETT, 1999; TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). O DNA é sintetizado e integrado ao genoma celular pela integrase viral (CARTER et al., 2005; TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). Funciona como molde para o mRNA produzir proteínas virais (estruturais e não-estruturais) e uma cópia completa para a produção de novos vírions (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). A integração do vírus ao genoma da célula alvo faz com que as infecções pelos retrovírus assumam caráter persistente, ou seja, uma vez infectados os hospedeiros se tornam portadores vitalícios (RAVAZZOLO & COSTA, 2007). Para garantir a replicação viral, os retrovírus devem carregar para o interior da célula a enzima transcriptase reversa, já que esta não é encontrada no interior das células do hospedeiro (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008).

Após a síntese de cadeias longas de RNA viral, a partir do DNA, o RNA é reduzido a cadeias curtas pela ação da enzima proteinase. Ademais, quando o vírus abandona a célula alvo, incorpora porções da membrana celular que dificultarão o reconhecimento das novas partículas virais pelo sistema imune do hospedeiro. Desta forma, a integração do material genético viral ao genoma da célula alvo e a incorporação da membrana celular no processo de brotamento viral, se constituem em importantes mecanismos de evasão do sistema imune na patogenicidade dos retrovírus (WAGNER & HEWLETT, 1999).

O genoma dos retrovírus contém quatro genes principais: *env*, *gag*, *pro* e *pol* (CARTER et al., 2005). O gene *env* codifica as proteínas do envelope, permite a ligação com a célula (receptor) e representa o alvo para os anticorpos neutralizantes produzidos pelo sistema imune do hospedeiro. O gene *gag* (grupo-específico) produz as proteínas da matriz (MA), do nucleocapsídeo (NC) e do capsídeo (CA). O gene *pro* codifica a enzima protease (CARTER et al., 2005) e o gene *pol* codifica as enzimas transcriptase reversa e integrase, necessárias para a replicação do vírus (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; RAVAZZOLO & COSTA, 2007; TRABULSI & ALTERTHUM, 2008).

Certas cepas de retrovírus contêm genes que codificam proteínas utilizadas na regulação da expressão gênica e replicação viral (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). Esses genes são chamados de genes acessórios ou auxiliares presentes em vírus complexos, como o gênero *Lentivirus* (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

Os retrovírus são associados a grande variedade de doenças como leucemias, linfomas, sarcomas, carcinomas, doenças auto-imunes e imunodeficiências (TRABULSI & ALTERTHUM, 2008). Em felinos domésticos o gênero *Gammaretrovirus* causa a Leucemia felina a vírus (FeLV)

enquanto a Imunodeficiência felina (FIV) é causada pelos retrovírus do gênero *Lentivirus* (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

1.3. Leucemia Viral Felina (FeLV)

1.3.1. Epidemiologia

O vírus da leucemia viral felina (FeLV) foi o primeiro retrovírus descoberto nos felinos domésticos, em 1964, por William Jarrett. Este vírus foi isolado durante as investigações clínicas da etiologia de múltiplos casos de linfossarcoma em gatos pertencentes a um abrigo (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005).

Sugere-se que o vírus da FeLV se originou há milhões de anos atrás, pela transmissão cruzada entre espécies de retrovírus endógenos de rato, para os ancestrais do gato moderno (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

A infecção de gatos pelo vírus da leucemia felina é descrita em todo o mundo (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005). A doença ocorre independentemente de sexo ou raça dos animais, apesar da menor ocorrência em gatos puros de raça, já que estes animais permanecem mais tempo no interior do domicílio (GREENE, 2005). A incidência é maior em animais que se situam na faixa etária entre 1 a 5 anos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003) e em locais de grande densidade de felinos, como os gatis e abrigos (RAVAZZOLO & COSTA, 2007).

O contágio decorre do íntimo contato dos animais (lambeduras, cuidados mútuos com os pêlos, uso em comum de vasilhas sanitárias e fômites de água e alimentos) entre felinos doentes e portadores assintomáticos. A transmissão horizontal é a mais comum. Ocorre principalmente pela saliva, já que a concentração do vírus na saliva é maior que no plasma (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005). A concentração do vírus na saliva de gatos com infecção persistente pode chegar até 10^6 partículas virais/mL de saliva (BARR, 1998; RAVAZZOLO & COSTA, 2007). Porém a transmissão por fluídos como urina, fezes, leite e plasma (GREENE, 2005; CARTER, 2005), iatrogênica e por pulgas também devem ser consideradas (GREENE, 2005). A transmissão via transplacentária e pelo leite podem ocorrer em fêmeas prenhes e, caso os neonatos não sejam infectados via intrauterina ou pelo leite materno, o contágio pode ocorrer pela gata durante os cuidados de limpeza e higiene (NORSWORTHY et al., 2004).

1.3.2. Fisiopatogenia

O vírus da FeLV, típico retrovírus, contém em seu genoma RNA fita simples e é transcrito para DNA fita dupla decorrente da ação da enzima transcriptase reversa (RT). A cópia viral é chamada de provírus que, posteriormente, é integrada ao genoma da célula hospedeira (GREENE, 2005). Uma vez integrada ao genoma da célula, as divisões celulares produzem células filhas que também contém o DNA viral. Esta habilidade do vírus de se integrar ao DNA celular é o fator mais importante da persistência da infecção (JARRET, 1975; BARR, 1998; GREENE, 2005).

De maneira semelhante aos demais retrovírus, ao penetrar na célula o vírus da FeLV induz à transcrição reversa. As cópias de DNA viral (provírus) migram para o núcleo e se incorporam ao DNA cromossômico da célula do hospedeiro. O provírus integrado à célula é transmitido às células-filhas juntamente com outros genes. O provírus codifica para RNA - mensageiro, iniciando a produção de novo RNA viral no citoplasma da célula infectada. Ocorre ainda a síntese ativa de proteínas virais que podem ser encontradas no interior das células infectadas ou no plasma sanguíneo. A saída dos vírions não determina a morte da célula e, portanto, existe a contínua produção de proteínas virais e vírions, o que determina a viremia persistente (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). O vírus tem predileção por tecidos de alto metabolismo, que contém células em constante divisão (CHANDLER, et al., 2006). Outro fator que assegura a continuidade de produção dos retrovírus oncogênicos é a capacidade de estimular a replicação das células em que o provírus está integrado, que assegura a continuidade da produção. Entretanto, este mecanismo pode induzir ao câncer e a morte do hospedeiro (RAVAZZOLO & COSTA, 2007).

Em cada ciclo de replicação ocorre em média um ponto de mutação. A ocorrência de mutações é creditada a incapacidade da polimerase viral (transcriptase reversa) em corrigir os erros de má associação dos nucleotídeos, gerando partículas mutantes que podem alterar a patogenicidade do vírus (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

O vírus da leucemia felina apresenta quatro subgrupos: Felv-A, Felv-B, Felv-C e Felv-T. Estes subgrupos são diferenciados pelos receptores das células e parecem estar associados a ocorrência e a virulência dos vírus (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). O Felv-A é o único que é contagioso e transmitido horizontalmente entre felinos domésticos (CARTER, 2005; GREENE, 2005; CHANDLER, et al., 2006), visto que as células que expressam o receptor para esses vírus são as células-alvo no sítio de infecção inicial, ou na amplificação viral no hospedeiro. Este subgrupo é reconhecido como menos patogênico. As infecções em gatos adultos geralmente resultam em viremia transitória, enquanto em gatos jovens podem causar anemia hemolítica e, eventualmente, levar ao desenvolvimento de linfoma (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Os outros subgrupos são formados a partir de recombinações entre o Felv-A e sequências incompletas de DNA de provírus (enFelv- sequências endógenas) [SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005].

O Felv-B e Felv-C não são patogênicos isoladamente. Estes subgrupos precisam do Felv-A para penetrar nas células e se replicar. O subgrupo B está relacionado com doença mieloproliferativa ou mielossupressora, enquanto o subgrupo C está associado ao rápido desenvolvimento de anemia arregenerativa, caracterizada pela completa interrupção da diferenciação eritróide (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005). O Felv-T é reconhecido como variante citopática, resultado de alterações específicas nos aminoácidos e pequena inserção na proteína do envoltório (SOUZA &

TEIXEIRA, 2003). Este subgrupo apresenta tropismo por linfócitos-T, causa depleção linfóide, imunodeficiência (SOUZA & TEIXEIRA, 2003), febre, diarreia e neutropenia (GREENE, 2005).

O resultado da infecção é diferente em cada gato, e depende do “status” imune, idade do animal, patogenicidade e carga viral (GREENE, 2005).

Após a infecção inicial, que comumente ocorre pela via oronasal, o vírus se replica nas células mononucleares (linfócitos e macrófagos) das tonsilas e tecido linfóide faríngeo (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005). Em animais imunocompetentes, a replicação viral cessa por efeito da resposta imune celular e humoral, e o vírus é completamente eliminado do organismo. A maioria dos gatos conseguem eliminar o efeito da primo-infecção pelo microorganismo (CHANDLER et al., 2006). Estes gatos não manifestam a doença sistemicamente (GREENE, 2005). Em animais em que a resposta imune não é adequada, o vírus é carregado para os linfonodos locais da cabeça e pescoço, nos quais a replicação é amplificada nos centros foliculares desses linfonodos nos linfócitos B. A viremia ocorre entre dois a doze dias após a infecção (SOUZA & TEIXEIRA, 2003), e o vírus é disseminado para a medula óssea, timo, baço, trato gastrointestinal, linfonodos e glândula salivar (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005). O primeiro episódio de viremia é caracterizado por febre e linfadenomegalia (hiperplasia linfocítica). Nos animais em que a viremia cessa entre 3 a 6 semanas, recebem a denominação de viremia transitória (GREENE, 2005). No entanto, durante este período, o animal excreta o vírus. Os animais que conseguem eliminar o vírus antes da medula óssea ser infectada, podem não desenvolver a doença (GREENE, 2005).

Após três semanas de viremia, as células da medula óssea são acometidas e afetam a produção das células hematopoiéticas. Em seguida, o animal não consegue mais eliminar o vírus do organismo, mesmo que a viremia cesse, já que a informação de replicação do provírus está presente nas células precursoras linfocíticas, granulocíticas e megacariócitos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005).

Os eventos seguintes da replicação dependem da amplificação do vírus nos precursores ativos, nas células em mitose da medula óssea, nas criptas da mucosa intestinal e nos centros foliculares dos linfonodos, além da restrição do vírus à resposta imune antiviral. A habilidade do sistema imune para impedir a progressão determina a severidade da doença. A viremia pode cessar e o animal permanece em estado de latência, podendo reativar espontaneamente ou quando há imunossupressão (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Ocasionalmente a viremia pode persistir e o animal desenvolve a doença clínica (SOUZA & TEIXEIRA, 2003, GREENE, 2005). Esta forma de evolução da doença ocorre em apenas 2% dos animais infectados (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; CARTER, 2005).

Outra forma menos comum é denominada de doença atípica (NORSWORTHY ET AL., 2004). Nestes animais a replicação ocorre em sítios sequestrados como epitélio mamário, das

glândulas salivares e da vesícula urinária, embora não manifestem sinais clínicos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

Os gatos infectados pelo vírus da leucemia felina podem desenvolver doenças neoplásicas ou degenerativas (SOUZA & TEIXEIRA, 2003, GREENE, 2005). Os sinais clínicos são variáveis e atribuídos às síndromes clínicas que ocorrem em virtude dos efeitos específicos do vírus em combinação com os fatores do hospedeiro (GREENE, 2005), ou devido às infecções secundárias e oportunistas (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

O mecanismo da oncogênese nesta retrovirose é justificado pela inserção do DNA viral próximo a um oncogene (*myc*), resultando numa proliferação incontrolada desta célula (clone), devido a ativação e superexpressão deste gene. FeLV-A pode também incorporar a este gene e formar recombinações contendo sequências celulares oncogênicas que são rearranjadas e ativadas (GREENE, 2005). Esta transformação ocorre nas células tronco, o que também justifica a leucemia e anemia (RAVAZZOLO & COSTA, 2007)

1.3.3. Clínica

Clinicamente os animais apresentam mucosas pálidas, dispnéia, letargia, anorexia, emagrecimento progressivo, linfadenopatia, febre, gengivite, estomatite, uveíte, enterite (diarréia), abscessos que não cicatrizam. Também são observadas alterações neurológicas como anisocariose, ataxia, tetraparesia, fraqueza, mudanças de comportamento e incontinência urinária (SOUZA & TEIXEIRA, 2003), secundárias a polineuropatia, ao linfoma ou a infecções por outros vírus como o da PIF (peritonite infecciosa felina), *Cryptococcus neoformans* ou *Toxoplasma gondii* (RAVAZZOLO & COSTA, 2007).

A diminuição da imunidade pela infecção persistente com o vírus da FeLV gera anemia arregenerativa, neutropenia, trombocitopenia, macrocitose, macroplaquetas, aplasia ou hipoplasia da medula óssea, mielodisplasia (síndrome pré leucêmica) e atrofia tímica. São observados também distúrbios reprodutivos como infertilidade, morte fetal e abortamentos (BARR, 1998), glomerulonefrite (CARTER, 2005) e poliartrite por deposição de imunocomplexos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). A imunodeficiência está relacionada com a presença do antígeno viral-oncovírus felino associado à membrana e ocorre pela depleção das células linfóides infectadas, provavelmente pela ação citotóxica mediada por anticorpos (RAVAZZOLO & COSTA, 2007).

As manifestações neoplásicas são mais comuns nos linfomas mediastinais, além das formas extranodais, leucemia linfóide, granulocíticas, megacariocíticas e eritroleucemia (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

1.3.4. Diagnóstico

O diagnóstico do FeLV é realizado pela sintomatologia clínica e por testes laboratoriais.

Os animais que se recuperaram da doença apresentam anticorpos neutralizantes e podem ser diagnosticados por técnicas de imunofluorescência indireta (IFI) e ELISA (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Felinos virêmicos são positivos para o teste ELISA no soro ou plasma que detecta o antígeno p27 (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; NORSWORTHY ET AL., 2004). O ELISA é um teste de triagem, prático e de alta sensibilidade. O teste de IFI (imunofluorescência indireta) detecta a proteína p27 dentro de leucócitos. É considerado teste confirmatório e apresenta alta especificidade (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Os testes moleculares como o teste de PCR tem sido utilizado no diagnóstico recentemente e tem mostrado alta especificidade (NORSWORTHY et al., 2004). Animais que apresentam o vírus latente são positivos para o PCR na medula óssea ou células do sangue periférico (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

Os animais portadores imunes acusam reação positiva para PCR e ELISA em amostras de soro (NORSWORTHY ET AL., 2004). Os gatos com viremia persistente são positivos para todos os testes, com exceção dos que utilizam anticorpos neutralizantes (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

O diagnóstico também pode ser realizado pelo isolamento viral (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Apesar de pouco utilizado, em virtude da necessidade de laboratórios especializados (GREENE, 2005), a cultura celular ainda é utilizada como teste “padrão ouro” em estudos comparativos com outros métodos (HARTMANN et al., 2007).

Outros métodos auxiliares ao diagnóstico são o aspirado de medula óssea, que possibilita avaliação de displasia medular (NORSWORTHY ET AL., 2004) e análise de fluido pleural que contém linfoblastos em fluido com alto teor protéico e alta contagem de células totais (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; NORSWORTHY ET AL., 2004). A citologia aspirativa tem sido utilizada em órgãos aumentados e em massas abdominais não identificáveis (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

1.3.5. Tratamento

O tratamento para animais positivos para FeLV e com sinais clínicos da doença é realizado com drogas antivirais que possuem efeito sobre o vírus, além de fármacos imunomoduladores que promovem resposta imunoprotetora pela estimulação dos linfócitos T e da ativação de macrófagos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

O antiviral mais utilizado é o AZT (zidovudina 3'-azido-2', 3'-desoxitimidina). Este fármaco inibe a transcriptase reversa, impedindo a conversão de RNA viral em DNA. Quando administrado na dose de 5mg/kg por VO ou SC, a cada doze horas, os efeitos colaterais são mínimos. Produz melhora do estado clínico e imunológico, com aumento da razão CD4/CD8 e da qualidade de vida, além de aumentar a expectativa de vida. Diminui também a viremia e a infecção da medula óssea se administrado logo após a exposição viral (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005).

O uso de drogas imunomoduladoras no tratamento é justificado pelo efeito benéfico na função imunológica comprometida, permitindo ao paciente controlar a carga viral e se recuperar das síndromes clínicas associadas (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

Interferon α recombinante, *Staphylococcus* proteína A, *Propionibacterium acnes*, acemannan e dietilcarbamazina são exemplos de fármacos imunomoduladores utilizados na terapia da doença. O Interferon α é de uso humano e apresenta os melhores resultados. Em altas doses tem efeito antiviral e em baixas doses possui efeito imunomodulador, aumentando a atividade dos linfócitos T, macrófagos, células “natural killer” e liberação de citocinas. Deve ser administrado na dose de 15 a 30UI/gato por VO, a cada 24 horas (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

O tratamento de suporte também é realizado visando conter infecções secundárias e oportunistas (GREENE, 2005), além de minimizar os efeitos da desidratação, anemia e desnutrição (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

Transfusão de sangue total pode ser necessária (GREENE, 2005), visto que muitas doenças relacionadas ao FeLV são acompanhadas de anemia arregenerativa ou síndrome panleucopênica. A administração do fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSF) pode ser usada para induzir rápido aumento nas contagens de neutrófilos tanto em gatos normais quanto neutropênicos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

A prednisolona estimula o apetite e reduz o tamanho das massas linfomatosas (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). No entanto, doses imunossupressoras podem ser prejudiciais (NORSWORTHY et al., 2004).

Tratamentos específicos para as neoplasias aumentam a expectativa de vida dos animais (GREENE, 2005). Estudos de tratamento da medula óssea com solução estéril de oxido etileno parecem ser promissores no tratamento da FeLV (JÚNIOR & SWENSON, 2004)

1.3.6. Controle

Os gatos infectados pelo FeLV devem ser mantidos no interior de suas residências, em ambiente limpos, tranquilos e bem ventilado (WISE et al., 2005). Recomenda-se dieta rica em nutrientes, balanceada e completa, reduzindo o impacto de infecções secundárias de origem bacteriana e parasitaria (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

A melhor forma de prevenção contra a infecção é diminuir a exposição dos animais, identificando e segregando os positivos (WISE et al., 2005), além de promover a limpeza dos ambientes com desinfetantes comuns. Para o controle de colônias (gatis) deve se remover todos os animais. Os contactantes devem ser sorologicamente testados e evitar introduzir animais novos até retestar todos os animais (JARRET, 1975; CARTER, 2005).

A vacinação também é preconizada com vacinas inativadas do vírus completo, de recombinação genética ou subunidades protéicas, derivadas de células infectadas pelo vírus da FeLV

(CHANDLER, et al., 2006). A primo-vacinação é recomendada em animais com pelo menos oito semanas, e o reforço com intervalo de 3 a 4 semanas. A revacinação deve ser anual. O local indicado para a aplicação é a face lateral da porção distal do membro pélvico esquerdo (SOUZA & TEIXEIRA, 2003), ou na cauda (CHANDLER, et al., 2006), já que os adjuvantes da vacina podem induzir a formação de sarcomas (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

A sobrevivência de animais FeLV positivos assintomáticos é de dois a três anos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005). O prognóstico piora com a co-infecção com doenças relacionadas ao FeLV (NORSWORTHY et al., 2004; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Cerca de 80% dos gatos persistentemente virêmicos morrem por doenças associadas e pela neoplasia 20 % (BARR, 1998).

1.4. Imunodeficiência Viral felina

1.4.1. Epidemiologia

O vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) foi isolado pela primeira vez por pesquisadores norte-americanos no final dos anos 80, em um gatil do norte da Califórnia (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; NORSWORTHY et al., 2004; CHANDLER, et al., 2006). Os animais apresentavam sinais clínicos sugestivos de imunodeficiência e os gatos eram controlados por um programa rigoroso contra FeLV (CHANDLER, et al., 2006). No entanto dados obtidos de amostras guardadas de soro felino demonstram que o FIV tem estado na população felina desde pelo menos os anos 60 (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; SELLON & GREENE, 2005). Estima-se que a prevalência de gatos infectados seja de 12% da população felina doméstica mundial (RAVAZZOLO & COSTA, 2007).

Este retrovírus pertence ao mesmo gênero do vírus da imunodeficiência humana (HIV), porém inúmeros estudos realizados demonstraram que eles são semelhantes morfológicamente e nas estruturas das proteínas, mas diferem nas propriedades antigênicas e na predileção por espécies. O FIV é extremamente espécie-específico e só se replica em células felinas. A transcriptase reversa do FIV difere da transcriptase reversa do HIV na sequência primária dos aminoácidos, porém seus genes possuem 40% a 65% de homologia genética (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

Outros vírus que compartilham as características estruturais, bioquímicas e genéticas e que por isso também pertencem ao gênero *Lentivirus*, são os vírus da imunodeficiência dos símios (SIV), imunodeficiência bovina (BIV), da anemia infecciosa equina (AIE), maedi-visna (MVV) e da artrite/encefalite caprina (CAEV). [SOUZA & TEIXEIRA, 2003]. Filogeneticamente o FIV é o mais próximo destes lentivírus do que os que acometem os primatas (RAVAZZOLO & COSTA, 2007).

O FIV é classificado no gênero *Lentivirus* devido a suas características morfológicas e bioquímicas, tropismo celular e propriedades antigênicas, além de apresentar transcriptase reversa dependente do íon de magnésio (HARTMANN, 1998; SOUZA & TEIXEIRA, 2003; CHANDLER, et al., 2006; PHADKE et al., 2006).

Os isolados do FIV têm sido classificados em cinco subtipos diferentes denominados A, B, C, D e E, baseados em uma diversidade maior que 20% na sequência de aminoácidos do gene do envelope (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; SELLON & GREENE, 2005). Portanto codificam diferentes proteínas virais (CHANDLER, et al., 2006). Estes subtipos ocorrem em diferentes proporções nos diversos continentes (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005; CHANDLER, et al., 2006). Os subtipos A e B são detectados no mundo inteiro (RAVAZZOLO & COSTA, 2007). Os gatos naturalmente infectados podem abrigar vários subtipos de FIV (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). O subtipo B parece ser o grupo mais antigo e possivelmente o mais adaptado ao hospedeiro, embora menos patogênico (CHANDLER, et al., 2006). Estudos têm demonstrado acentuada diferença no mecanismo patogênico, no tropismo tecidual e nas manifestações clínicas dos diferentes subtipos. No entanto não está totalmente esclarecido a influência dos subtipos na patogênese viral (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

O vírus da FIV infecta os felinos domésticos da maioria dos países do mundo, investigações em diversos países demonstraram que os gatos machos e adultos constituem o maior risco para infecção, particularmente com idade superior a seis anos, de livre acesso ao ambiente externo, ou seja, gatos que tendem a apresentar comportamento agressivo (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005; CHANDLER, et al., 2006; RAVAZZOLO & COSTA, 2007).

1.4.2. Fisiopatogenia

O vírus está presente na saliva, soro, plasma, e líquido cérebro-espinhal dos gatos infectados, (HARTMANN, 1998; SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Pode ser transmitido por inoculação intravenosa, subcutânea ou intraperitoneal (CHANDLER, et al., 2006). Não está bem estabelecida a transmissão venérea no meio natural. Contudo a exposição do vírus às superfícies epiteliais de mucosas pode transmitir o vírus. Ademais, já foi observada a transmissão por inseminação utilizando sêmen a fresco (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Estudos recentes detectaram a replicação do vírus no sêmen felino (HARTMANN, 1998). O trato reprodutivo feminino contém linfócitos CD4 e CD8, linfócitos B, macrófagos e células dendríticas, todas consideradas células alvo para o vírus da FIV. Entretanto não há evidências da importância desta via de transmissão na cadeia epidemiológica (GREENE, 2005).

O principal modo de transmissão ocorre pela inoculação parenteral do vírus pela saliva ou sangue por meio de mordedura ou feridas secundárias a disputas de territórios ou fêmeas no cio (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; NORSWORTHY et al., 2004; GREENE, 2005; CHANDLER, et al., 2006). Os gatos disseminam grande quantidade de partículas virais pela saliva (CHANDLER, et al., 2006).

Estudos experimentais sugerem que a exposição a uma simples mordida é suficiente para a transmissão do vírus de um gato infectado para um gato susceptível (SOUZA & TEIXEIRA, 2005).

A transmissão transplacentária, apesar de infreqüente (NORSWORTHY et al., 2004) pode ocorrer em gatas prenhes agudamente infectadas. A taxa de transmissão para os filhotes aumenta na dependência de sinais de imunodeficiência e baixa contagem de células CD4 maternas (CHANDLER, et al., 2006). Em uma mesma ninhada podem nascer animais infectados e animais não infectados (GREENE, 2005), embora os animais sadios possam se infectar pela ingestão de colostro ou pela saliva nos cuidados maternos (NORSWORTHY ET AL., 2004).

A transmissão por uso coletivo de vasilhas de comida e lambedura mútuas são outras formas aventadas na transmissão (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Não são formas de infecção eficientes, já que o vírus é relativamente instável no meio ambiente e os gatos só ficariam expostos a níveis muito baixos de vírus (CHANDLER, et al., 2006).

O vírus apresenta tropismo celular pelos linfócitos T-helper com marcadores de superfície para antígenos CD4 a semelhança do HIV, mas também infecta células negativas para determinante antigênico CD4, células renais felinas, linfócitos CD8, astrócitos, monócitos, macrófagos e células dendríticas (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GARG, 2004; GREENE, 2005; CHANDLER, et al., 2006). Esta ampla capacidade de infecção explica a virulência para diversos tipos celulares (GREENE, 2005). A fusão do vírus com a célula é realizada pela glicoproteína *env* da membrana viral (GARG, 2004).

Após a inoculação do vírus, ocorre a replicação nas células alvos dos tecidos linfóides como timo, baço, linfonodos, e glândulas salivares. Ocorre também difusão dos vírus em células mononucleares (linfócitos, monócitos e macrófagos) de órgãos como medula óssea, fígado, trato intestinal, cérebro e rins. Após a replicação ocorre vigorosa resposta imune humoral. São produzidos anticorpos contra várias proteínas da FIV, especialmente aquelas situadas no envelope e no capsídeo viral. Também ocorre resposta imune celular não específica (linfócitos T CD8). A resposta não é efetiva e, portanto, os vírus continuam a se replicar mesmo em baixas concentrações na circulação (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005).

Durante a fase aguda inicial da infecção, altos níveis do vírus da FIV são encontrados nas células CD4+ circulantes. Após a progressão do quadro, o vírus é encontrado em maior proporção nas células B do que nas células CD4 (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

1.4.3. Clínica

Após a infecção pelo vírus da FIV os gatos apresentam sinais decorrentes da ação direta do vírus nas células ou como consequência da síndrome da imunodeficiência, potencializada por infecções oportunistas (CHANDLER, et al., 2006). Os sinais clínicos podem ser divididos em diversos estágios. Em geral são descritos três estágios clínicos: fase aguda, assintomática e terminal (NORSWORTHY et al., 2004, GREENE, 2005).

A fase aguda ocorre cerca de 6 a 8 semanas após a infecção. Durante esta fase os sinais se prolongam por vários dias ou semanas. No início são inespecíficos e incluem febre, depressão,

disfunção gastrintestinal, estomatite e linfadenopatia periférica (NORSWORTHY et al., 2004; GREENE, 2005; CARTER, 2005). Sugere-se que nesta fase os animais também possam apresentar dermatite, conjuntivite, doenças respiratórias enterite aguda e doenças mieloproliferativas (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Entretanto, alguns animais podem passar por esta fase sem sinais clínicos (GREENE, 2005). Os achados laboratoriais revelam leucopenia por neutropenia e, por vezes, anemia. Nesta fase as taxas de CD4 e CD8 estão normais (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

Os animais podem permanecer assintomáticos por vários anos (NORSWORTHY et al., 2004; GREENE, 2005). Nesta fase ocorre diminuição dos linfócitos, inclusive do CD4 e aumento das células B (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

Nos estágios mais avançados da doença, os sinais refletem infecções oportunistas, neoplasias ou a síndrome de desfinhamento generalizado (NORSWORTHY et al., 2004). Os sinais terminais são caracterizados por linfadenopatia generalizada, anorexia, emagrecimento progressivo, febre, doenças crônicas dermatológicas, respiratórias e entéricas como diarreia persistente, gengivite e estomatite (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Nos estágios finais, é comum encontrar doença bucal ou dentária profunda, como úlceras e necrose (NORSWORTHY ET AL., 2004), neoplasias como linfoma de células B e leucemias, insuficiência renal, doença neurológica, e debilidade geral, à semelhança da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) em humanos, que é progressiva e fatal (BEATTY, et al., 1998; SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005; CHANDLER, et al., 2006) Poucos felinos progredem para esta fase (cerca de 10%) que perdura poucas semanas ou meses nos animais acometidos. (GREENE, 2005).

Este último estágio é marcado pela redução das células B, com nível persistentemente baixo de linfócitos CD4 (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

1.1.4. Diagnóstico

O diagnóstico de rotina recomendado na FIV é a detecção de anticorpos séricos frente às proteínas do vírus (gp120). Os anticorpos são formados poucas semanas após a infecção (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; NORSWORTHY et al., 2004). A técnica mais utilizada é o ELISA. Porém esta técnica pode apresentar resultados falsos negativos, em animais no início da infecção ou no estágio terminal da doença, quando os níveis de anticorpos circulantes são baixos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003). Resultados falsos positivos ocorrem com infecções cruzadas com outras retrovíroses (NORSWORTHY ET AL., 2004). Outras técnicas como a Imunofluorescência indireta (IFA) ou Western blotting (WB) também são utilizadas na detecção de anticorpos e são mais específicas que o ELISA (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005). A técnica de Western blotting é considerada o “teste ouro” para o diagnóstico da FIV (HARTMANN et al., 2007). Animais com sinais clínicos, mas sorologicamente negativos devem ser retestados após 60 dias (RAVAZZOLO & COSTA, 2008). Os filhotes só devem ser testados após seis meses de idade, para não apresentarem resultados positivos

decorrentes de anticorpo materno (GREENE, 2005). A técnica de PCR identifica o vírus nos linfócitos T ativados ou no plasma em até duas semanas após a infecção (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005).

O isolamento viral também pode ser utilizado no diagnóstico, porém é pouco empregado na rotina em virtude dos custos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; CHANDLER, et al., 2006).

1.4.5. Tratamento

O tratamento da FIV em felinos é de suporte, direcionado geralmente às manifestações clínicas das infecções oportunistas (NORSWORTHY et al., 2004). No geral, os gatos acometidos recebem antimicrobianos, fluido terapia, transfusões sanguíneas, dietas de elevada densidade calórica e esteróides anabólicos em casos de perda de peso (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; CHANDLER, et al., 2006).

O uso de corticóides (prednisolona ou metilprednisolona) em baixas doses parece surtir resultado nos casos de piroxia, inapetência e gengivite/estomatite quando houver falha no tratamento convencional. A metilprednisolona pode ser usada em sinais neurológicos (CHANDLER, et al., 2006).

A eritropoetina humana também é usada em gatos anêmicos, na dose de 100UI/Kg, SC a cada 48 horas, até atingir o volume globular desejável (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

A administração do fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSF) é recomendada para induzir rápido aumento nas contagens de neutrófilos, tanto em gatos normais quanto neutropênicos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

O PME A ([9-(2-fosfonometoxietil) adenina]) e o PMPA ([[(S)-9-(3-fluoro-2-fosfonilmetioxipropil) adenina]) administrados na dose de 2,5mg/Kg a cada 12 horas, são utilizados como antivirais no tratamento da FIV. São inibidores da transcriptase reversa assim como o AZT. O PME A induz maior aumento no número de células T CD4 comparativamente ao PMPA. No entanto o PMPA apresenta efeito mais pronunciado no decréscimo dos níveis de vírus circulantes (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; GREENE, 2005). O uso prolongado dos análogos de nucleosídeo pode gerar resistência viral a estes fármacos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

Os fármacos antivirais diminuem os sinais clínicos, melhoram os parâmetros imunológicos e podem retardar a progressão da doença, mas são incapazes de impedir ou eliminar a infecção (CHANDLER, et al., 2006).

O interferon α recombinante humano apresenta efeito antiviral em altas doses e efeito imunomodulador em baixas doses (GREENE, 2005). Deve ser administrado na dose de 15 a 30UI/gato, VO, a cada 24 horas, em semanas alteradas, ou diariamente até que o animal se recupere clinicamente (SOUZA & TEIXEIRA, 2003; NORSWORTHY et al., 2004). O uso de interferon omega

recombinante felino (rFeIFNw), tem aumentado duas vezes as chances de sobrevivência de animais com FIV e FeLV (RAVAZZOLO & COSTA, 2007).

Staphylococcus proteína A, *Propionibacterium acnes*, acemannan e dietilcarbamazina e o Parapoxvirus ovino inativo quimicamente são outros exemplos de drogas imunomoduladores usadas experimentalmente na terapia (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

Ao longo do tratamento, os gatos infectados por FIV devem ser mantidos no interior de suas residências, em ambientes limpos, tranquilo e bem ventilado (SOUZA & TEIXEIRA, 2003), com dieta balanceada e rica em nutrientes (WISE et al., 2005).

1.4.6. Controle

Desde os anos 90, vários estudos têm sido conduzidos com vacinas contra FIV. Em 2002 foi licenciada a primeira vacina comercial (vacina inativada) [GREENE, 2005]. A eficácia da vacinação é estimada em 82% (ZISLIN, 2005). No entanto, dificulta a distinção entre anticorpos produzidos pela vacina ou por animais infectados (GREENE, 2005; CARTER, 2005; CHANDLER, et al., 2006).

Outra forma de prevenção contra a infecção é o controle sanitário de animais recém adquiridos nos gatis, utilizando testes sorológicos (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

A sobrevivência de animais FIV positivos depende da influência do meio ambiente (SOUZA & TEIXEIRA, 2003) e rapidez no diagnóstico (CHANDLER, et al., 2006), muitos animais permanecem assintomáticos por longo período de tempo, entretanto animais no estágio terminal apresentam prognóstico desfavorável (SOUZA & TEIXEIRA, 2003).

1.5. CONCLUSÃO

As retrovirose são doenças freqüentes, de alta letalidade e que acometem felinos em todo o mundo.

Os sinais clínicos são muitas vezes confundidos com outras doenças infecciosas, havendo necessidade de realizar testes sorológicos para o diagnóstico.

O controle sanitário na aquisição de animais e a vacinação são os melhores métodos na profilaxia.

A terapia dos animais geralmente é sintomática.

Não existem evidências de potencial zoonótico das retrovirose dos felinos. No entanto, a semelhança das retrovirose felinas com o vírus da Aids, tem permitido avanços nos métodos de diagnósticos e ensaios terapêuticos em felinos utilizando fármacos antivirais e imunostimulantes de uso em humanos.

2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARR, F. Feline leukaemia virus. **Journal of small animal practice**. v. 39, 1998. p. 41-43.
- BEATTY, J. A.; LAWRENCE, C. E.; CALLANAN, J. J.; GRANT, C. K.; GAULT, E. A.; NEIL, J. C.; JARRET, O. Feline immunodeficiency virus (FIV)-associated lymphoma: a potential role for immune dysfunction in tumourigenesis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, 1998.
- CARTER, G. R., WISE, D. J.; FLORES, E. F. Viral Replication and Genetics In: **A Concise Guide to Infectious and Parasitic Diseases of Dogs and Cats**. International Veterinary Information Service (www.ivis.org). Ithaca, 2005.
- CARTER, G. R. Major Infectious Diseases of Dog and Cats (Listed Alphabetically) - Part 2 (E through L) In: **A Concise Guide to Infectious and Parasitic Diseases of Dogs and Cats**. International Veterinary Information Service (www.ivis.org). Ithaca, 2005.
- CHANDLER, E. A.; GASKELL, C. J.; GASKELL, R. M. **Clínica Terapêutica em Felinos**. 3ª ed. São Paulo: Ed. Roca. 2006. 632p.
- GARG, H.; FULLER, F. J.; TOMPKINS, W. A. F. Mechanism of feline immunodeficiency virus envelope glycoprotein-mediated fusion. **Virology**. v. 321, 2004. p. 274-286.
- GREENE, C. E. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 3ª ed. Philadelphia, 2005. 1376p.
- HARTMANN, K. Feline Immunodeficiency Virus Infection: an Overview. **The Veterinary Journal**, 1998.
- HARTMANN, K.; GRIESSMAYR, P.; SCHULTZ, B.; GREENE, C.E.; VIDYASHANKAR, A. N.; JARRET, O.; EGBERINK H. Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. In: **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 2007.
- JARRET, O. Natural history of feline leukaemia virus. **Journal of small animal practice**. v. 16, 1975. p. 409-413.
- JÚNIOR, C. G. S.; SWENSON, C. L. Antiretroviral efficacy of a 98% solution of glycerol or ethyltnt oxide for inactivation of feline leukaemia virus in bone. **AJVR**. v.65, n. 4, 2004. p. 436- 439.
- MURPHY, F. A.; GIBBS, E. P. J.; HORZINEK, M. C.; STUDDERT, M. J. Retroviridae. In: **Veterinary Virology**. 3ª ed. San Diego: Ed. Academic Press. 1999. p.363-389.
- NORSWORTHY ET AL., G. D.; CRYSTAL, M. A.; NORSWORTHY ET AL., S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino**. 2ª ed. São Paulo: Ed. Manole. 2004, 880p.
- PHADKE, A. P. CONCHA-BERMEJILLO, A.; WOLF, A. M.; ANDERSEN, P. R.; BALADANDAYUTHAPANI, V. COLLISSON, E. W. Pathogenesis of a Texas feline immunodeficiency virus isolate: An emerging subtype of clade B. **Veterinary Microbiology**. v. 115, 2006. p. 64-76.
- RAVAZZOLLO, A. P.; DA COSTA, U. Retroviridae. In: FLORES, E. F. **Virologia Veterinária**. 1ª ed. Santa Maria: UFSM. 2007. p.811-836.
- SOUZA, H.J.M.; TEIXEIRA, C.H.R. **Medicina e Cirurgia Felina**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Lf Livros, 2003. 475p.
- SPARKES, A.H. Feline leukaemia virus: a review of immunity and vaccination. In: **Journal of Small Animal Practice**, 1997.
- TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5ª ed. São Paulo: Ed. Atheneu. 2008. 760p.
- WAGNER, E. K.; HEWLETT, M. J. Retroviroses In: **Basic Virology**. 1ª ed. Malden: Ed. Blackwell Science. 1999. p.383-405.
- WISE, D. J.; CARTER, G. R. FLORES, E. F. Prevention of Viral Diseases, Vaccines and Antiviral Drugs In: **A Concise Review of Veterinary Virology**. International Veterinary Information Service (www.ivis.org). Ithaca, 2005.
- ZISLIN, A. Feline immunodeficiency virus vaccine: A rational paradigm for clinical decision-making. **Biologicals**. v.33, 2005. p. 219-220.