

RETROVIROSES DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS

Rômulo Cerqueira Leite¹
Jenner Karlisson Pimenta dos Reis¹
André Penido de Oliveira¹
Paula Maria Pires do Nascimento¹
Fernanda Gonçalves de Oliveira¹
João Helder Frederico de Faria Naves¹
Ana Paula de Souza Rodrigues¹
Marcela Ribeiro Gasparini¹
Fabiana Alves¹
Cairo Henrique Sousa de Oliveira¹
Daniela de Souza Rajão¹
Grazielle Cossenzo Florentino Galinari¹

RESUMO

A família *Retroviridae* possui este nome devido a enzima transcriptase reversa (do latim retro: caminho reverso) a qual transcreve o RNA genômico viral em DNA que migra para o núcleo da célula integrando-se ao genoma do hospedeiro. A partir da infecção por um retrovirus os hospedeiros se tornam persistentemente infectados e passam a desenvolver os mais variados sinais clínicos e doenças caracterizadas pelo surgimento de tumores, imunodepressão e doenças inflamatórias localizadas ou sistêmicas. Membros da família *Retroviridae* estão classificados em vários gêneros e espécies como os lentivirus de pequenos ruminantes que afetam caprinos e ovinos, vírus da anemia infecciosa eqüina dos equinos, vírus da imunodeficiência felina dos felídeos que normalmente estão associados a doenças de progressão lenta, crônica e degenerativa. Alguns retrovirus podem ainda induzir o surgimento de tumores como o vírus da leucemia felina ou da leucose enzoótica bovina. Como as retroviroses tem grande impacto na veterinária, levando a perdas econômicas expressivas devido a diminuição da produção animal e barreiras à importação de animais vivos e produtos de origem animal, estratégias de controle se tornam prioritárias em rebanhos infectados ou rebanhos livres com risco de infecção.

Palavras-chave: retrovírus, animais domésticos, epidemiologia e clínica.

RETROVIRUS DE ANIMALES DOMÉSTICOS

RESUMEN

La familia *Retroviridae* tiene este nombre debido a que la enzima transcriptasa inversa (del latín retro: camino inverso), que transcribe el ARN genómico viral en el ADN que migra al núcleo de la célula se integrando al genoma huésped. Después de la infección con los retrovirus, los huéspedes quedan infectados de forma persistente y comienzan a desarrollar diversos signos clínicos y patológicos caracterizados por la aparición de tumores, inmunodepresión e inflamaciones localizadas o sistémicas. Los miembros de la familia *Retroviridae* se clasifican en varios géneros y especies como el Lentivirus de pequeños rumiantes que afecta a las ovejas y a las cabras, virus de la anemia infecciosa equina, virus de la inmunodeficiencia felina, que normalmente están asociados con enfermedades de

¹ Laboratório de Retroviroses - Departamento de Medicina Veterinária Preventiva da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Antônio Carlos 6627-Caixa Postal 567, campus Pampulha da UFMG, Belo Horizonte, MG-CEP 30123-970. jenner@ufmg.br

progresión lenta, degenerativa y crónica. Algunos retrovirus también pueden inducir la aparición de tumores tales como el virus de la leucemia felina o de la leucosis bovina enzoótica. Debido a que los retrovirus tienen gran impacto en la veterinaria, dando lugar a importantes pérdidas económicas debido a la disminución de la productividad animal y a las barreras a las importaciones de animales vivos y a los productos de origen animal, las estrategias de control se convirtieron en una prioridad en rebaños infectados o en rebaños libres con riesgo de infección.

Keywords: retroviruses, domestic animal, epidemiologic, clinic.

RETROVIRUSES OF DOMESTIC ANIMALS

ABSTRACT

Se denomina familia Retroviridae al conjunto de virus que posee la enzima transcriptasa inversa (del latín retro: camino inverso), que transcribe el ARN genómico viral en el ADN que migra al núcleo de la célula integrándose al genoma del huésped. Una vez colonizados por retrovirus, los huéspedes sufren infección persistente y desarrollan diversos signos clínicos y patológicos caracterizados por la aparición de tumores, inmunodepresión e inflamaciones localizadas o sistémicas. Los miembros de la familia Retroviridae se clasifican en varios géneros y especies como el Lentivirus de pequeños rumiantes que afecta a las ovejas y a las cabras, el virus de la anemia infecciosa equina y el virus de la inmunodeficiencia felina, que normalmente están asociados con enfermedades de curso lento, degenerativas y crónicas. Algunos retrovirus también pueden llevar a la aparición de tumores tales como el virus de la leucemia felina o de la leucosis bovina enzoótica. Debido a que los retrovirus tienen gran impacto en la veterinaria, dando lugar a importantes pérdidas económicas debido a (1) la disminución de la productividad animal y (2) a las barreras a las importaciones de animales vivos y a los productos de origen animal, las estrategias de control se convirtieron en una prioridad en rebaños infectados o en rebaños libres con riesgo de infección.

Palabras clave: retrovirus, animals domesticos, epidemiologia, clínica.

INTRODUÇÃO

Os retrovirus são conhecidos de longa data pelo seu potencial em causar doenças de progressão lenta, debilitantes, degenerativas e em algumas situações fatais pelo surgimento de quadros agudos imunossupressivos com ou sem a presença de tumores. As perdas econômicas relacionadas às retrovirose são diretas pelo comprometimento da produção animal ou indiretas por barreiras a comercialização de animais vivos ou produtos de origem animal. O diagnóstico das retrovirose normalmente é dependente de testes laboratoriais uma vez que os sinais clínicos são variados, existem associações com agentes oportunistas e podem confundir com outras patologias. Além do diagnóstico preciso, seu controle é dependente de boas práticas de manejo e assistência veterinária. Como os animais acometidos por retrovirus normalmente se tornam permanentemente infectados o grande desafio hoje é o desenvolvimento de testes diagnósticos sensíveis e específicos e vacinas capazes de prevenir a infecção ou o desenvolvimento de doenças em animais que possuem os provirus integrados em seu genoma.

Artrite Encefalite Caprina

O vírus da artrite-encefalite caprina é um retrovírus não oncogênico, caracterizado por causar infecção persistente, provocando enfermidades de curso progressivo e debilitante (1). Estudos recentes tem demonstrado que o vírus da artrite-encefalite caprina e o Maedi-visna dos ovinos fazem parte de um mesmo grupo heterogêneo e não são mais considerados espécie específicos sendo denominados de lentivírus de pequenos ruminantes (LVPR).

O vírus da artrite-encefalite caprina (CAEV) pertence à família *Retroviridae*, gênero *Lentivirus*, sendo um vírus envelopado de simetria icosaédrica com tamanho entre 80 e 100 nm, genoma do tipo RNA linear com duas fitas simples não complementares de sentido positivo (2).

O CAEV apresenta no seu envelope uma glicoproteína, a gp135, e no capsídeo, a p28, que induzem a formação de anticorpos nos animais infectados. Possui também a transcriptase reversa, que é uma DNA polimerase RNA dependente, essencial para a transcrição do RNA viral em DNA proviral e a integrase, responsável pela integração deste último ao genoma da célula hospedeira (3).

No Brasil, a ocorrência de soropositividade para CAE (artrite-encefalite caprina) foi relatada pela primeira vez no Rio Grande do Sul (4). Estudos soroepidemiológicos têm demonstrado a ocorrência dos LVPR em vários estados brasileiros, principalmente no rebanho caprino (1). A falta de controle sanitário na introdução de animais tem sido o principal fator a contribuir para a presença desses patógenos (5).

A CAE é uma enfermidade infecciosa, multissistêmica que infecta caprinos em várias fases do desenvolvimento etário, independente de sexo, raça e produção (6). Este vírus causa infecção persistente com período de incubação longo, determinando importantes perdas econômicas (7).

Na maioria das vezes, os animais desenvolvem uma resposta humoral com títulos de anticorpos detectáveis por testes sorológicos, mas que não resultam na eliminação do vírus do organismo. Uma vez infectado, o animal permanece como portador e fonte de infecção para o rebanho durante toda a sua vida (8). O CAEV possui tropismo pelas células do sistema mononuclear fagocitário (monócitos e macrófagos), estimulando a produção de anticorpos contra as proteínas da cápside e das glicoproteínas do envelope do vírus (7).

Após a penetração, a partir do RNA viral, a transcriptase reversa gera DNA de dupla fita, que se integra ao DNA cromossômico da célula hospedeira. A replicação fica restrita nesta primeira etapa, sem produção de proteínas e partículas virais. Dessa forma, a infecção persiste, com mínima ativação da resposta imune (2).

A expressão e liberação do vírus ocorrem à medida que os monócitos infectados se diferenciam em macrófagos. A doença resulta da inflamação decorrente da reação do sistema imune do hospedeiro contra o vírus. Os animais infectados com CAEV não podem ser considerados imunossuprimidos, mas não se pode excluir a possibilidade que as células imunes estão funcionalmente afetadas (9).

A infecção ocorre principalmente durante os primeiros meses de vida, pela ingestão de leite ou colostro de cabras infectadas pelo CAEV (7). A introdução de fêmeas infectadas nos rebanhos acelera a disseminação do vírus no mesmo, provavelmente em virtude de fatores, tais como contato prolongado e problemas na ordenhadeira mecânica provocando lesões no teto (10). Há evidências que indicam a transmissão materna fetal do CAEV, mesmo que com baixa incidência, podendo ocorrer por duas possíveis vias: transmissão intrauterina e transmissão no canal vaginal no momento do parto, pela ingestão ou inalação de células infectadas pelas crias (11). O vírus também já foi identificado no sêmen de animais infectados, representando assim uma possibilidade de transmissão pela monta natural ou inseminação artificial (12).

As alterações clínicas mais comumente identificadas em caprinos são a articular, mamária, neurológica e pulmonar. A forma articular é a mais comum, acometendo animais a partir de 6 meses e é caracterizada principalmente pelo aumento de volume da articulação do carpo, atingindo um ou dois membros anteriores. Exames anatomopatológicos e radiológicos demonstram a presença de periartrite com espessamento capsular, associada a deposições de minerais e edema de tecido conjuntivo, podendo levar a claudicação e posições anômalas, devido à dor causada pelo edema (6).

A glândula mamária pode apresentar lesões e em casos crônicos são determinadas por uma mamite intersticial com endurecimento do úbere e posterior diminuição da produção láctea, de forma gradativa, atingindo o grau máximo da agalaxia (13). A forma neurológica é mais comum em cabritos de um a quatro meses, sendo responsável por paresia ou ataxia dos membros posteriores, andar em círculo, cegueira, opstótomo, incoordenação e tremores musculares (7). Outros sinais clínicos descritos são os respiratórios, presentes com menos frequência em caprinos e muito conhecida em ovinos como “pneumonia progressiva ovina”. Os sintomas mais significativos são: aumento da frequência respiratória, intolerância a esforço físico, dispneia e tosse seca (5, 14).

A IDGA (imunodifusão em ágar gel) é o teste recomendado pela Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) para diagnóstico da CAE, o qual além de prático tem baixo custo e boa especificidade (15). Entretanto, os animais infectados por esses vírus podem apresentar soroconversão tardia e variação nos níveis de anticorpos durante a vida, o que reduz a sensibilidade e tem implicação direta no sucesso de programas de controle (16). As técnicas de ELISA e reação em cadeia polimerase (PCR) são mais sensíveis para a detecção de animais infectados pelo vírus da CAE, mas em contrapartida são mais onerosas, de difícil execução e muitas vezes disponíveis apenas para pesquisas.

A possibilidade do isolamento e identificação do agente existe, mas não é rotineiramente empregado por ser demorado e bastante dispendioso (17), no entanto a utilização de fragmentos de explantes de membrana sinovial caprina nos isolamentos representa a possibilidade de identificação precoce de amostras virais, mesmo antes do surgimento de efeito citopático perceptível e da formação de monocamadas (18).

A prevenção e controle da doença baseiam-se na diminuição dos riscos de infecção pelo vírus (5). No Brasil a CAE está distribuída na grande maioria dos criatórios do país, muitas vezes com uma prevalência de 80%, tornando-se um importante problema para a caprinocultura brasileira. Desta forma novas medidas devem ser tomadas para se controlar a disseminação da doença, uma vez que o abate dos animais soropositivos, torna-se impraticável e muito oneroso ao produtor. Uma opção é a identificação por diagnóstico sorológico ou mesmo molecular pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e separação dos animais positivos dos negativos, caracterizando dentro da propriedade dois sistemas individuais: um soropositivo e outro soronegativo.

Nos plantéis suspeitos ou sabidamente positivos, algumas recomendações são essenciais para se iniciar um programa de controle, como realizar teste sorológico dos animais com intervalos regulares; separar as crias imediatamente após o nascimento, evitar o contato com secreções e isolá-las dos adultos; alimentação artificial com colostro e leite tratados termicamente ou sucedâneos do leite; adotar linha de ordenha; e usar materiais esterilizados, como seringas e agulhas, instrumentos cirúrgicos, tatuador entre outros (19).

A quarentena, diagnóstico sorológico e espera do resultado deste diagnóstico também são indicados no caso de aquisição de novos animais. Somente animais soronegativos devem ser adquiridos.

Anemia Infeciosa Equina

A Anemia Infeciosa Equina (AIE), também conhecida como febre dos pântanos, é uma doença incurável que acomete membros da família dos Equídeos. Foi a primeira doença animal descrita causada por vírus, ainda no início do século passado. A AIE permanece como obstáculo ao desenvolvimento da equideocultura, é uma doença endêmica, transmitida principalmente por tabanídeos e fômites contaminados com sangue infectado.

A AIE é causada pelo vírus da anemia infecciosa equina (EIAV), um lentivirus pertencente à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*. Seu genoma é composto por duas fitas simples de RNA não complementares de aproximadamente 8,2 kb, o menor entre os lentivirus (20). O EIAV contém três principais genes estruturais e funcionais: o gene *gag* codifica as proteínas p26, p15, p11 e p9, presentes no capsídeo viral; o gene *pol* codifica as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease e o gene *env* codifica as glicoproteínas transmembrana, gp45, e de superfície, gp90 (20, 21).

A AIE apresenta distribuição mundial, com maior ocorrência nas áreas tropicais ou subtropicais pantanosas e que apresentam populações numerosas de artrópodes vetores (20-22). Em áreas endêmicas, a prevalência pode atingir 70% dos animais adultos. Estudos sorológicos em vários estados brasileiros, como o Pará, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Goiás, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro, demonstraram a presença do EIAV na população equina do país (23, 24).

Os dados oficiais da AIE no mundo não apresentam a verdadeira prevalência da doença, pois são considerados apenas os exames laboratoriais realizados para trânsito intermunicipal ou interestadual realizados para venda de animais ou para participação em eventos agropecuários. Estima-se que menos de 10% da população dos equídeos tenha sido testada para AIE, sendo que a maior parte dos animais pertence a rebanhos de alto valor zootécnico nos quais a doença está controlada. Os animais no campo que não são submetidos ao diagnóstico representam um risco para a manutenção e disseminação da doença (25).

O sangue de cavalos persistentemente infectados é a fonte mais importante de transmissão do EIAV, que pode ser transferido por insetos hematófagos da ordem *Diptera*, principalmente os tabanídeos. Outra potencial forma de transmissão é por meio de utensílios contaminados com sangue (agulhas, materiais cirúrgicos, freios, esporas) principalmente em práticas veterinárias e durante o manejo inadequado dos animais. Os animais podem desenvolver sinais clínicos da doença em torno de 15 a 60 dias após a exposição ao vírus, antes mesmo do animal ser diagnosticado como positivo. (21, 26). A replicação contínua do vírus *in vivo* tem como alvo primário as células das linhagens monócito/macrófago, podendo também haver uma limitada infecção em células endoteliais macrovasculares nos tecidos renais de equídeos portadores inaparentes. Embora ocorra uma redução de até 700 vezes nos títulos virais no sangue de animais assintomáticos quando comparados com animais virêmicos, estima-se que a replicação viral continue nesses períodos, nos macrófagos de diferentes órgãos, como o fígado, linfonodos e baço (23, 25).

Os sinais clínicos da AIE são variáveis e irão depender da dose e da virulência da amostra infectante, como também da susceptibilidade individual do hospedeiro. Apesar disso, a resposta clínica dos equídeos acometidos com AIE pode ser dividida em três fases: aguda, crônica e inaparente (27). As principais manifestações clínicas da fase aguda são a trombocitopenia associada à febre e anorexia, e esses sinais clínicos iniciais da doença desaparecem dentro de poucos dias, contudo uma pequena porcentagem de animais pode desenvolver forma grave e fatal da AIE (25).

A fase crônica é caracterizada por ciclos recorrentes de viremia associada a sinais clínicos como febre, anorexia, edema, leucopenia, anemia, trombocitopenia, hemorragias, diarréia, glomerulonefrite e letargia, e tem duração de três a cinco dias, e o intervalo entre os ciclos da doença é irregular, podendo ser de semanas a meses. A maioria dos equídeos

infectados que sobrevivem à fase aguda e crônica se tornam portadores inaparentes do EIAV por toda vida (25).

A detecção de anticorpos contra o EIAV é o método laboratorial mais empregado para o diagnóstico da AIE. No Brasil, e em vários países do mundo, o método oficial de diagnóstico de AIE é a Imunodifusão em Gel de Ágar (IDGA) ou teste de Coggins, considerado como prova padrão ouro pela Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), bem como pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) (24). Apesar de ser usada em larga escala, a IDGA apresenta algumas limitações, dentre elas a incapacidade de detectar anticorpos específicos nos estágios iniciais da infecção (28).

Testes de ELISA para AIE têm sido desenvolvidos e aprovados em alguns países, apresentando boa correlação com a IDGA e melhor sensibilidade em muitos casos, principalmente na detecção de animais positivos em uma fase mais inicial da infecção (25, 27). O imunoblot para AIE tem sido uma importante ferramenta de pesquisa para explicar casos em que há discordância entre os resultados da IDGA e ELISA (29). Testes moleculares para a detecção do genoma do EIAV foram recentemente desenvolvidos, tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e PCR em tempo real, no entanto, ainda possuem o uso restrito aos laboratórios de pesquisa (30).

A AIE é uma doença que não possui tratamento nem vacina eficaz, portanto, seu controle ocorre basicamente pela identificação, segregação e eutanásia dos animais soropositivos para o EIAV (24). No Brasil, as medidas de controle e profilaxia à AIE seguem o Programa Nacional de Sanidade de Equídeos (PNSE), sendo que, atualmente está em vigor a Instrução Normativa nº 45 de 15 de junho de 2004, que contém normas para prevenção e o controle da AIE. A notificação da doença é obrigatória no território brasileiro (31). Animais destinados ao comércio, trânsito, participação em competições, feiras e exposições devem ser necessariamente testados e, apresentar resultado negativo no teste de IDGA.

As principais medidas de controle são: isolamento dos animais positivos até a eutanásia; não compartilhar seringas e outros utensílios que possam ser veículo do vírus; combater insetos vetores em áreas endêmicas (inviável em grandes áreas ou em áreas de grande infestação, mas viável em instalações), como também minimizar o contato de equinos com outros equinos de status sanitário desconhecido, até que sejam testados e certificados livres do vírus (20, 24).

Imunodeficiência Bovina

A imunodeficiência viral bovina é uma doença crônica e progressiva que acomete bovinos. O agente etiológico da imunodeficiência bovina (BIV) é um *lentivírus* que possui ampla distribuição geográfica, com longo período de incubação e geralmente apresentação subclínica. O BIV induz sinais de leucocitose persistente, linfadenopatia, emagrecimento e lesões do sistema nervoso central. O vírus também está associado com a diminuição da produção de leite e da resposta linfocitária. Além disso, há evidência de que ele pode causar imunossupressão, podendo desencadear infecções bacterianas secundárias, diminuição da resposta imunológica a vacinas e encefalite. Embora tenha sido caracterizado molecularmente, pouco se sabe sobre a biologia da infecção natural do BIV, sendo necessários mais estudos para esclarecer a patogênese do vírus.

O vírus da imunodeficiência bovina (BIV), também conhecido como Lentivírus Bovino é membro da família *Retroviridae*, se assemelha genética, bioquímica, antigênica e estruturalmente ao vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e por ser muito semelhante, tem sido usado como modelo biológico potencialmente útil para a compreensão da patogênese do HIV-1 em métodos de avaliação da eficácia dos tratamentos, teste de drogas e controle da infecção viral (32).

O BIV foi isolado originalmente em 1972 por Van Der Maaten na Louisiana nos Estados Unidos, de uma vaca apresentava linfocitose persistente, linfadenopatia, emagrecimento progressivo e lesões no sistema nervoso central (33). Evidências sorológicas sugerem que o BIV esteja distribuído mundialmente e estudos soroepidemiológicos mostram registros variando de 1,4% a 80% de prevalência de infecções (33) onde desde sua primeira descrição em 1972, esta prevalência tem sido relatada em bovino leiteiro e de corte no Canadá, Estados Unidos, Brasil, Argentina, Venezuela, França, Alemanha, Itália, Suíça, Holanda, Reino Unido, Costa Rica, Turquia, Nova Zelândia, Austrália, Japão, Coreia, Índia, Irã e há relatos de infecção em búfalos no Paquistão, e em animais de tração na Camboja e na Indonésia.

O BIV é transmitido verticalmente no útero por via transplacentária, e pelo colostro ou horizontalmente pela troca de fluídos corporais e pelo sangue. O DNA proviral do BIV já foi detectado *in vivo* em uma grande variedade de tecidos de bovinos, incluindo o cérebro, os pulmões, nódulos linfáticos, baço, células mononucleares do sangue periférico (PBMC) e sêmen (34).

A transmissão experimental do BIV pode ocorrer pela administração de sangue total de um animal infectado por via intravenosa (35). O uso de agulhas e materiais cirúrgicos contaminados, ingestão de colostro de fêmeas infectadas e a higienização deficiente de instrumentos utilizados em práticas invasivas, como castrações e descornas, também podem ser fatores responsáveis pela transmissão do BIV.

Sob condições naturais, os lentivírus são altamente espécie-específicos, e o BIV infecta naturalmente bovinos, mas pode infectar experimentalmente ovinos, caprinos e coelhos(36). O vírus replica em células *in vitro* induzindo um efeito citopático caracterizado pela formação de sincícios (34). *In vivo*, infecta monócitos/macrófagos com uma possível disfunção no sistema imune.

A imunodeficiência bovina induz poucos sinais clínicos, e em animais experimentalmente infectados, a doença tem uma progressão semelhante àquela observada nos casos de HIV. Como consequência os animais apresentam uma infecção crônica e persistente pelo resto da vida. Há poucos estudos demonstrando que o BIV seja capaz de, isoladamente, produzir manifestações clínicas patológicas específicas, e em muitos casos, a infecção pode estar associada à outra enfermidade viral, como a Leucose Enzoótica Bovina, aumentando assim a probabilidade do aparecimento de sinais clínicos (37).

Em bovinos experimentalmente infectados, os animais podem apresentar linfocitose, hiperplasia linfóide, linfossarcoma e infecções bacterianas secundárias (38) devido à imunossupressão. Estudos experimentais têm demonstrado a presença de encefalite sem evidência de sinais clínicos (39). Já em achados de necropsias, algumas alterações clínicas foram percebidas, incluindo infiltrados linfocitários perivasculares cerebrais leves (40).

Alguns sinais ainda podem ser percebidos tais como claudicação ou andar rígido, que podem acometer um ou mais membros. Notam-se ainda sintomas nervosos, como alterações de comportamento, irritação e agressão, apresentados por alguns animais. Em outros casos, é possível constatar depressão, letargia, ataxia, e, às vezes, decúbito.

Vacas leiteiras canadenses infectadas com BIV apresentaram um decréscimo na produção média de leite (41), e a ocorrência do vírus também pode ser associada a infecções bacterianas secundárias, complicações no parto e início da lactação. Estudos ainda sugerem que haja uma relação entre fatores de estresse e a infecção viral pelo BIV, e que sob condições experimentais, os animais não manifestam totalmente a doença, desde que seja aplicado um manejo de forma correta, eliminando ou evitando o estresse do animal (39). Porém, a susceptibilidade à infecção pelo BIV pode depender da cepa do vírus, raças bovinas e de fatores ambientais (38-42).

O diagnóstico da infecção pelo BIV pode ser realizado pela detecção de anticorpos, com o uso de técnicas de Imunofluorescência Indireta (IFA), *Western Blott*, Ensaio Imuno-

enzimático (ELISA) e Reação da Cadeia em Polimerase (PCR). Anticorpos para o BIV podem ser detectados três semanas após a infecção, e podem persistir por mais de dois anos em animais experimentalmente inoculados (43). A detecção do provírus e do RNA genômico, em células infectadas, pode ser realizada pelo uso de técnicas de PCR e transcriptase reversa de PCR (RT-PCR) respectivamente. O isolamento viral é uma técnica pouco utilizada devido à baixa sensibilidade e especificidade.

As principais medidas de controle da infecção pelo BIV consistem na identificação precoce da doença no rebanho e segregação dos animais acometidos uma vez que não existem vacinas comerciais no Brasil. A presença da infecção viral no Brasil pode ser considerada como um fator de risco para a saúde do rebanho, e um potencial agente causador de doença crônica em bovinos, podendo levar a uma perda econômica significativa para o produtor por causas diretas e indiretas.

Imunodeficiência felina

Animais infectados com os vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o vírus da leucemia felina (FeLV) podem ter suas barreiras imunológicas comprometidas e desencadearem a imunodeficiência felina ao longo da infecção, abrindo portas para doenças oportunistas e sendo fontes de zoonoses (44-48). Estes Retrovírus têm distribuição mundial e assim como os outros membros desta família causam infecção persistente e provocam doenças crônicas como: tumores e imunossupressão em animais domésticos e selvagens (46-49). A incidência destes vírus está diretamente relacionada com a densidade populacional.

O *Lentivirus* FIV e *Gamaretrovirus* FeLV tem tido relevante destaque nos últimos anos, devido à sua similaridade com o HIV-1 e aos estudos da carcinogênese em humanos, respectivamente (50, 51). O diagnóstico de FIV e FeLV deve constar de uma associação entre os sinais clínicos e o diagnóstico laboratorial, pois os sinais clínicos podem ser confundidos com os de outras doenças (44, 45, 47, 50, 51). As principais formas de prevenção são: castração, evitar animais vadios, isolar e tratar animais positivos (44, 45, 47, 50-52). No Brasil ainda não há uma vacina para FIV, e para FeLV existem vacinas disponíveis comercialmente que reduzem até 70% a incidência da doença (45, 52).

O FIV foi isolado pela primeira vez em 1986, em Petaluma na Califórnia, EUA (53). É um *Lentivirus* pertencente à família Retroviridae classificado em cinco subtipos (A, B, C, D e E) com base na variação nucleotídica da região V3 e V5 do gene *env* (54). O virion é esférico, envelopado, tem 100-125 nm de diâmetro (53). O ácido nucléico é dimérico, consistindo de duas moléculas de RNA fita simples com cerca de 9.474 nucleotídeos (53, 54).

Assim como os outros retrovírus sua estrutura genômica é constituída de três grandes quadros de leitura abertos (ORFs): *gag*, *pol* e *env*, que codifica a proteína do capsídeo p24; integrase, protease e transcriptase reversa; a glicoproteína viral (gp120) e a proteína transmembrana (gp41), respectivamente. Sendo os genes *gag* e *pol* relativamente conservados entre os subtipos (55, 56).

A prevalência e incidência são variáveis entre as localizações geográficas e está relacionada ao estilo, idade, estado de saúde e gênero do animal (44, 46, 48, 57). Há estimativas de uma soroprevalência de 1-14% em gatos com sinais clínicos e até 44% em animais doentes (44, 47, 58). O FIV pode ser transmitido pela saliva, principalmente por mordidas infringidas durante brigas. Gatos machos com livre acesso às ruas e adultos doentes são mais suscetíveis à infecção, pois são territorialistas e possuem uma menor imunidade (44, 46, 47, 56, 57). A transmissão também pode ocorrer por via transplacentária, pelo colostro, leite, ou pelo sêmen de animais soropositivos, pela exposição da mucosa, transferência de sangue e durante o acasalamento. Em infecções naturais, a eficácia da imunidade colostrar não é conhecida (44, 46, 47, 59).

O FIV tem um tropismo por linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, macrófagos, células dendríticas e células do sistema nervoso central, sendo que o maior alvo são os linfócitos CD4⁺ (44, 47, 51). Como receptor primário de ligação, o FIV usa o receptor CD134 (OX40) em conjugação com o receptor de quimicina CXCR4 como co-fator para a infecção (60).

A infecção causa uma alta viremia, que decai após algumas semanas, com o desenvolvimento de uma imunidade parcial. Células T citotóxicas (CD8⁺) específicas para o FIV se desenvolvem logo após início da infecção e persistem ao longo do estágio assintomático da doença. Entretanto, a resposta imune normalmente não elimina o vírus e a fase aguda é seguida de uma etapa assintomática, que geralmente persiste por anos. A maioria dos animais infectados morre em função dos efeitos virais ou pelas infecções secundárias resultantes da imunossupressão (44, 46-48, 52, 53, 61).

Animais positivos podem apresentar alterações patológicas como: alterações na morfologia de linfonodo, timo, trato intestinal, fígado, rim, sistema nervoso central, músculo esquelético e falhas reprodutivas (44, 46, 47, 61).

Clinicamente, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida dos Felinos (FAIDS) pode ser caracterizada por quatro fases: a aguda, que pode durar de meses a anos, em que o animal infectado pode apresentar neutropenia, febre, letargia, linfadenopatia periférica, perda de peso; a assintomática, que pode durar anos, na qual o animal não apresenta sinais clínicos, mas pode apresentar um progressivo declínio do número de células CD4⁺; a ARC (AIDS related complex) pode levar meses para o gato infectado apresentar sintomas como: linfadenopatia generalizada, febre recorrente, apatia, leucopenia, anemia, anorexia, depressão, rinite crônica, glomerulonefrite, perda de peso, gengivite e estomatite crônica e alterações comportamentais; a FAIDS, que leva meses e o animal apresenta os sintomas apresentados na ARC mais imunodeficiência, infecções oportunistas, neoplasias e anormalidades neurológicas (44, 46, 47, 52, 60, 61).

O diagnóstico clínico deve ser associado ao laboratorial. Os métodos mais utilizados atualmente para a detecção da infecção por FIV em gatos domésticos são: isolamento viral, ensaios sorológicos indiretos e ensaios moleculares. Sendo o isolamento viral o método mais eficaz, no entanto, é um método muito laborioso, impraticável na rotina (44, 46, 48).

Testes como ELISA e testes imunocromatográficos oferecem vantagens como velocidade e conveniência (44, 47, 48). Estes testes detectam anticorpos que reconhecem proteínas virais estruturais. No entanto, quando os resultados são inconclusivos por estes ensaios, o teste mais específico para comprovação é o *Western Blot* (45, 48). A PCR pode ter resultados duvidosos, devido à grande variabilidade genética do FIV (53). A especificidade e sensibilidade do PCR pode variar de 40-100% de acordo com a metodologia e padronização de laboratório (44, 45, 48). Existem também técnicas para a visualização da proporção de células T CD4⁺/CD8⁺ no entanto, devido à complexidade destes testes não são usados rotineiramente.

Após a identificação dos animais positivos, o controle pode ser realizado pelo isolamento e tratamento ou quando necessário a eutanásia dos animais infectados, reduzindo-se assim a possibilidade de transmissão. A castração e limitação de gatos domésticos às ruas, também é uma forma de controle que pode reduzir o risco de contaminação (44, 51, 52). A vacinação é um assunto que gera controvérsias (44, 48). Diversas vacinas experimentais inativadas, recombinantes e de DNA tem sido desenvolvidas (52). No entanto, a diversidade genética e antigênica dos isolados de campo tem dificultado seu sucesso e a sua utilização (52, 53, 62).

Ainda não existem vacinas comercializadas no Brasil (51). Em 2002, uma vacina contra o FIV subtipos A e D e que também confere imunidade para o subtipo B (FIV-FC1) foi licenciada nos Estados Unidos. Esta vacina promove a formação de anticorpos indistinguíveis dos produzidos durante infecção natural e os métodos sorológicos não são capazes de promover a distinção entre animais vacinados e naturalmente infectados (44, 52).

O diagnóstico precoce é importante para o início do tratamento. O animal em tratamento deve ser submetido rotineiramente à exames hematológicos para análise de seu estado de saúde (44, 48, 53). Alguns estudos demonstram resultados promissores com a utilização de interferon recombinante para o tratamento da infecção pelo FIV, aumentando a sobrevivência dos animais infectados. Drogas imunoestimuladoras, a azidotimidina (AZT) e a lamivudina, também são utilizadas, apresentando bons resultados ao estado imunológico e clínico dos animais infectados (44, 46, 52). Animais infectados requerem atenção para as infecções secundárias, devendo ser utilizados antibióticos, anti-inflamatórios, fluidoterapia e suporte nutricional quando necessário (44, 46, 51, 52).

Leucemia felina

O Vírus da leucemia felina (FeLV) foi descrito em 1964 por William Jarrett e colaboradores ao encontrarem partículas virais ligadas à membrana de linfoblastos em um gato com linfoma (63). É um *Gamaretrovirus* pertencente à família Retroviridae classificado em quatro subgrupos FeLV-A, o FeLV-B, FeLV-C e FeLV-T) identificados geneticamente de acordo com diferenças no gene da SU e, funcionalmente, pela utilização de diferentes receptores para entrada na célula hospedeira (64).

Este vírus possui envelope lipoprotéico e RNA fita simples como material genético. E assim como o FIV, seu genoma é composto pelos genes *env*, *pol* e *gag* que codificam proteínas estruturais internas (p15c, p12, p27 e p10); proteínas envolvidas na replicação viral (integrase, RT) e proteínas do envelope viral (gp70 e p15e), respectivamente (65, 66).

O FeLV tem distribuição mundial, infecta principalmente gatos domésticos, mas existem relatos em felinos selvagens. Sua prevalência varia de acordo com o gênero, a distribuição geográfica, o acesso à rua, o estado de saúde do animal e a densidade elevada de gatos (44, 52, 57, 65-67). O contato permanente com gatos de rua, abrigos e residências com muitos gatos FeLV facilita a disseminação do vírus. O grupo de risco compreende principalmente machos, devido à sua característica errante, animais de um a cinco anos de idade (65, 67). Gatos mais velhos são mais resistentes a infecção por FeLV, mas pode ser infectado por altas doses virais (66).

A principal forma de transmissão é pela via oronasal, a partir da saliva e secreções nasais contendo grande quantidade do vírus, para infecção é necessário um contato prolongado, como por exemplo, recipientes de alimentos e água (61). A transmissão vertical também pode ocorrer, assim como, também a partir da urina, fezes, leite, lágrimas e ato sexual (44, 65, 66). Devido aos avanços no diagnóstico de doenças e de vacinação, a prevalência de FeLV caiu substancialmente nas últimas duas décadas (66).

Após a infecção oronasal, FeLV está presente no sangue em duas diferentes fases de infecção: viremia primária, em que o vírus se replica em linfócitos e monócitos nas tonsilas e nos linfonodos regionais, fase chamada de infecção aguda. Durante a fase inicial alguns gatos são capazes de montar uma eficaz resposta imunitária e eliminam o vírus da circulação. A segunda fase o vírus infecta linfócitos e monócitos circulantes e atinge órgãos linfoides, esta fase se caracteriza por uma infecção persistente da medula óssea e outros tecidos (44, 61, 63, 65).

No entanto, após a infecção a relação do vírus com o animal pode se enquadrar em quatro possibilidades de acordo com o estado de saúde do animal: regressão da infecção – ação de anticorpos neutralizantes ou infecção latente sem replicação viral; infecção progressiva – não há neutralização do vírus pelo sistema imunológico do animal, ocorre replicação viral, resultando em viremia e progressão da doença; viremia transitória ou regressiva – a viremia é eliminada após o estabelecimento da imunidade protetora do animal (máximo 16 semanas); infecção atípica – a infecção viral é local e não ocorre viremia (44, 52, 63, 65, 68).

A patogênese de FeLV é diferente em cada gato e depende do estado imunitário, idade do animal, o subgrupo do vírus, condições ambientais e doenças concomitantes, e pode resultar em morte rápida, breve viremia sintomatológica, e em muitos casos o aparecimento de manifestações clínicas podem levar meses ou anos (44, 50, 52, 65-67). Os estágios de replicação do FeLV podem ser correlacionados à seis estágios: [1] infecção de linfócitos e medula óssea; [2 e 3] alterações no sistema imune; [4] anemia e linfoma; [5] mielossupressão e leucemia; e [6] trombocitopenia e neutropenia (44).

A relação do FeLV à tumores como linfoma e leucemia, explica-se pela sua capacidade de inserção ao genoma da célula hospedeira, próximo a um oncogene, o que resulta na proliferação celular. A célula transformada passa a apresentar o antígeno de membrana *felineoncovirusassociated-membraneantigens* (FOCMA), que são atacadas pela ação citotóxica mediada por células (ADCC), o que pode estar associado à imunodeficiência (52).

Os sinais clínicos associados ao FeLV são variáveis e pode incluir tumores, principalmente linfoma e leucemia; atrofia do timo; anemia, alterações hematológicas como neutropenia, linfopenia, síndromes de supressão medular, imunossupressão, neuropatias, doenças auto-imune como glomerulonefrite e poliartrite; falhas reprodutivas; entre outros. Os sintomas podem ser decorrentes da infecção pelo FeLV ou de doenças oportunistas ocasionadas por protozoários, bactérias, fungos e outros vírus (52, 61, 63, 65, 66). A infecção pelo FeLV potencializa a infecção pelo FIV, agravando os sinais clínicos e patogenia da doença (61).

O diagnóstico precoce é de extrema importância para a prevenção e controle de FeLV e deve ser embasado nos sinais clínicos, estilo de vida do animal e exames laboratoriais sorológicos e moleculares. Animais doentes, que serão introduzidos em um novo ambiente ou que apresentem risco de infecção devem ser testados. Os exames laboratoriais sorológicos detectam principalmente a proteína p27 nos leucócitos, plasma, soro, saliva ou lágrima dos animais infectados (44, 65, 69, 70).

Os principais testes utilizados para o diagnóstico de FeLV são imunofluorescência direta, ELISA, testes de imunocromatografia e isolamento viral (menos utilizado por ser muito laborioso) (69). Testes moleculares como a PCR detectam o DNA proviral, mas não pode ser utilizada para detectar a viremia, no entanto, a técnica de RT-PCR, informa a progressão da viremia. Como em outros retrovírus, podem ocorrer mutações e gerar um resultado falso negativo na PCR (44, 70).

Os resultados obtidos na sorologia devem ser associados ao estilo de vida, idade e estado de saúde do animal. Animais com menos de 12 semanas negativos que tiveram contato com animais infectados devem ser retestados após 4 a 6 semanas; e animais positivos são considerados infectados. Animais com mais de 12 semanas positivos e doentes são considerados infectados; e os saudáveis devem ser retestados após 6 a 8 semanas. Os animais negativos com esta idade que apresentarem-se positivos aos testes e que tiveram contato com animais doentes devem ser retestados após 6 a 8 semanas (44, 52, 65, 66).

A castração; impedir o livre acesso às ruas; o diagnóstico precoce; o isolamento e tratamento dos animais infectados; a lavagem e desinfecção do ambiente, dos acessórios e dos recipientes; bem-estar-animal; e a vacinação são as principais formas de prevenção à infecção por FeLV (44, 52, 65, 66). Vacinas com vírus inativados e recombinantes são encontradas comercialmente e podem reduzir até 70% da incidência da doença (52).

Existem estudos que demonstram uma boa melhora clínica com a utilização de terapias com imunomoduladores como: interferon alfa humano e levamisol – que estimulam o sistema imunológico do animal, reduzindo assim a viremia; interferon tipo I e o interferon ômega que interferem no ciclo de replicação do vírus (44, 71).

Antivirais como AZT, também são utilizados e estudos demonstram que os mesmos, atuam de forma eficaz contra a replicação do FeLV *in vitro* e *in vivo*, e ajudam na melhoria da resposta imunitária e na condição clínica do animal. Os animais infectados devem ser

prontamente tratados para outras infecções, para evitar o comprometimento do sistema imunológico. Portanto, os gatos devem ser vacinados regularmente contra outros patógenos, como o vírus da raiva, panleucopenia felina, rinotraqueíte, calicevirose, clamidiose e outros. Corticosteróides devem ser evitados, mas podem ser utilizados em casos de estomatite ou gengivite para facilitar a ingestão de alimentos. Em casos de anemia, a transfusão sanguínea é útil (65, 66).

Leucose enzoótica bovina

A leucose enzoótica bovina (LEB) é uma doença viral crônica de bovinos, distribuída mundialmente. A enfermidade é causada por um Deltaretrovírus, o vírus da leucemia bovina (BLV), pertencente ao mesmo gênero que os vírus linfotrópicos T humanos (HTLV) (72). O BLV apresenta menor variabilidade genética que os demais retrovírus, devido à menor taxa de mutação da transcriptase reversa, e infecta, preferencialmente, linfócitos B (72). A infecção natural com BLV ocorre em bovinos, capivaras, bubalinos e ovinos (73).

A leucose enzoótica bovina apresenta alta morbidade. Em rebanhos infectados ela pode atingir uma prevalência de 60 a 90% (74). A prevalência da infecção no mundo varia entre países e regiões, a exemplo temos índices de 28,6% no Japão (75) e 86,7% no Canadá (76). Nos Estados Unidos, um levantamento realizado em 2007 revelou que 83,9% dos rebanhos norte-americanos são positivos para BLV. Na América do Sul, a taxa individual de animais infectados é de 34 a 50% na Colômbia, Venezuela, Chile e Uruguai, e na Argentina é 32,8% (77).

No Brasil, animais infectados já foram detectados em diversos estados, como Minas Gerais (38,7%); Bahia (16,1%); Mato Grosso do Sul (22,0%), Rio Grande do Sul (23,5%); Tocantins (37,0%) entre outros (78). Dados atuais demonstram que a prevalência individual de animais infectados por BLV varia entre os estados com valores em torno de 50% (77). Estes valores de ocorrência variam de acordo com o tipo de rebanho avaliado, leite ou corte e sistema e exploração, extensivo ou intensivo. O maior contato entre os animais, o estresse e a maior manipulação aumentam a taxa de transmissão do vírus. A prevalência é menor em animais jovens, e a incidência de LEB aumenta significativamente entre as idades de 16 a 24 meses (79). A prevalência da infecção é mais elevada em rebanhos leiteiros, resultante das técnicas de manejo comuns nesse tipo de produção (80).

A transmissão do BLV ocorre pela transferência de linfócitos infectados, pois a viremia é rápida. A via de transmissão principal é o sangue, mas qualquer secreção contendo células infectadas podem transmitir o vírus, tais como saliva, secreção nasal e uterina (79). A forma mais importante de transmissão é a horizontal, geralmente pela reutilização de objetos contaminados durante práticas que envolvem contato com sangue, como aplicação de medicamentos, palpação retal, vacinação, descorna, castração, tatuagem ou qualquer procedimento cirúrgico (79). Insetos hematófagos, como as Moscas do cavalo (*Tabanus fuscicostatus*), podem transmitir o vírus em regiões com elevada infestação (80). A transmissão vertical é menos frequente, sendo que a transmissão intrauterina ocorre em cerca de 10% dos animais, geralmente em vacas com linfocitose ou linfomas (81). A infecção pode ocorrer pela ingestão de leite e colostro, mas os anticorpos colostrais podem bloquear a infectividade viral e reduzir a possibilidade de transmissão (82). Apenas o sêmen contendo leucócitos infectados pode transmitir o vírus, geralmente em decorrência de traumas, inflamação ou coleta inadequada (83).

A maioria dos animais infectados não apresenta sinais clínicos. Cerca de 30% dos infectados pode manifestar uma condição denominada linfocitose persistente, resultante do aumento no número de linfócitos B circulantes por períodos prolongados, devido ao desequilíbrio entre a proliferação e a morte celular. A formação de linfomas pode ser observada em até 5% dos animais acometidos, geralmente após longo período de infecção

(73). As manifestações clínicas resultam da formação de tumores, e dependem da sua localização. Com frequência ocorre invasão do sistema digestório, geralmente no abomaso, resultando em sinais como anorexia, diarreia, timpanismo recorrente e perda de peso. Neoplasias na medula espinhal causam perturbações neurológicas como paralisia de membros posteriores, e linfomas no miocárdio resultam em falência cardíaca (74, 79). As neoplasias podem ser encontradas em outros órgãos como rins, útero e órbita ocular, o que pode levar a exoftalmia (73). Os linfomas são encontrados com maior frequência em animais entre quatro a oito anos de idade, nos quais a doença é geralmente fatal (74).

Anticorpos específicos contra os antígenos virais podem ser detectados entre quatro e 16 semanas após a infecção, e anticorpos maternos desaparecem entre seis a sete meses. O diagnóstico da LEB é essencial para o controle da doença, e deve ser sempre confirmado por exames laboratoriais. A linfocitose persistente pode ser diagnosticada por exames hematológicos. Os métodos sorológicos são amplamente utilizados no diagnóstico da infecção e baseiam-se principalmente na detecção de anticorpos para a glicoproteína do envelope viral gp51 (84).

A técnica mais utilizada é a Imunodifusão em Gel de Ágar (IDGA), que apresenta especificidade adequada e é uma técnica de fácil realização e baixo custo. Entretanto, em situações como durante o parto e em infecções recentes as técnicas sorológicas podem não ser eficientes, sendo necessária a utilização de técnicas para detecção direta do agente, como o isolamento viral a partir do cultivo *in vitro* de células mononucleares sanguíneas, ou a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detectar DNA proviral em amostras sanguíneas dos animais infectados (84). A PCR permite a identificação de bezerros infectados mesmo após ingestão de anticorpos colostrais (74).

O controle da LEB é difícil devido à sua ampla distribuição e lenta evolução, e à presença de grande número de animais assintomáticos. O controle das formas de transmissão é a medida mais efetiva, a partir da limpeza e desinfecção de fômites, uso de luvas obstétricas descartáveis, controle de insetos e controle na introdução de novos animais (85). A identificação de animais positivos é necessária para controlar a disseminação e os exames sorológicos devem ser realizados periodicamente. Em rebanhos positivos, pode ser realizada a separação dos animais infectados, além de fornecimento de colostro e leite de vacas não infectadas para bezerros nascidos de vacas infectadas. Essas medidas são eficientes para reduzir a incidência da doença, evitando novas contaminações (81, 85). Em países cujos rebanhos são pequenos, a erradicação da leucose é possível. Esse foi o caso da Dinamarca, país livre da leucose enzoótica bovina atualmente (74).

A infecção pelo BLV leva a prejuízos consideráveis para o produtor e para a indústria, resultantes da morte ou descarte de animais, condenação de carcaças em matadouros, queda na produção de leite, gastos com serviço veterinário e com diagnóstico e tratamento de animais doentes, além de gerar barreiras à exportação de animais e produtos de origem animal (86, 87). A infecção por BLV pode gerar um comprometimento do sistema imune, que pode ocasionar o aparecimento de infecções secundárias devido à imunossupressão, levando a um descarte precoce de animais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As retrovirose são consideradas de altíssima relevância e uma das mais importantes doenças dos animais domésticos devido ao seu potencial patogênico, associação com doenças oportunistas e grande impacto econômico na pecuária. Além disso, algumas retrovirose tem sido usadas como modelo para estudos da imunodeficiência humana adquirida HIV/AIDs por sua similaridade tanto ao nível de replicação viral como quadro clínico e patogenia que induzem. Outro campo ainda a ser explorado é a infecção de animais silvestres por estes vírus

e qual seria o papel destas espécies na manutenção destes vírus na natureza e/ou surgimento de mutantes capazes de transpor as barreiras das espécies diversificando seu tropismo.

REFERÊNCIAS

1. Andrioli A, Gouveia AMG, Martins AS, Pinheiro RR, Santos DO. Fatores de risco na transmissão do lentivírus caprino pelo sêmen. *Pesqui Agropecu Bras*. 2006;41:1313-9.
2. Brellou GD, Angelopoulou K, Poutahidis T, Vlemmas I. Detection of Maedi-Visna Virus in the liver and heart of naturally infected sheep. *J Comp Pathol*. 2007;136:27-35.
3. Callado AKC, Castro RS, Teixeira MSAS. Lentivírus de pequenos ruminates (CAEV e Maedi-Visna): revisão e perspectivas. *Pesqui Vet Bras*. 2001;21:87-97.
4. Castro RS, Leite RC, Resende M, Martins A, Gouveia AMG. Isolamento e identificação pela imunofluorescência indireta e reação em cadeia de polimerase do vírus da artrite-encefalite caprina. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 1999;51:235-40.
5. East NE. Caprine arthritis encephalitis. In: Smith BP. *Large animal internal medicine*. St. Louis: Mosby; 1996. p.1147-8.
6. Flores EF. *Virologia veterinária*. Santa Maria: Editora UFSM; 2007.
7. Gouveia AM, Santa Rosa J, Pinheiro RR, Alves FSF, Vidal CES. Implantação de um programa de controle da CAEV em sistemas epidemiológicos distintos. In: *Anais do 23º Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária; 1994, Recife*. Recife, PE: SPEMVE; 1994. p.102.
8. Hanson J, Hydrbring E, Olsson K. A long term study of goats naturally infected with caprine arthritisencephalitis virus. *Acta Vet Scand*. 1996;37:31-9.
9. Lara MCCSH, Birgel Junior EH, Gregory L, Birgel EH. Aspectos clínicos da artrite encefalite dos caprinos. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2005;57:736-40.
10. Lima CCV. Inquérito soropidemiológico da artrite-encefalite caprina na microrregião de Juazeiro - Bahia e comparação de técnicas imunodiagnósticas [dissertação]. Salvador: Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia; 2012.
11. Moojen V, Barth OM, Ravazzolo AP, Von Groll A, Cortes LM, Marchesin DM. Maedi-Visna Virus: first isolation and identification from naturally infected lamb in Brazil. In: *Anais do Congresso Argentino de Virologia; 1996, Tandil*. Tandil, Argentina: Sociedad Argentina de Virologia; 1996. p.89.
12. World Organisation for Animal Health - OIE. Manual de testes diagnósticos e vacinas para animais terrestres [Internet]. 2006 [acesso em 2012 Nov 11]. Disponível em: <http://www.oie.int>
13. Pasick J. Maedi-visna virus and caprine arthritis-encephalitis virus: distinct species or quasispecies and its implications for laboratory diagnosis. *Can J Vet Res*. 1998;2:241-4.

14. Pinheiro RR, Gouveia AMG, Alves FSF. Prevalência da infecção pelo vírus da artrite-encefalite caprina no estado do Ceará, Brasil. *Cienc Rural*. 2001;31:449-54.
15. Silva JBA, Lima PM. Lentivírus de pequenos ruminantes: caracterização etiológica, infectividade, controle, prevenção e diagnóstico. *Acta Vet Bras*. 2007;1:111-7.
16. Silva ERV, Menezes AT, Oliveira Filho JP. Artrite encefalite caprina [Internet]. Garça; 2006 [acesso em 2012 Out 10]. *Rev Cient Eletron Med Vet*. 2006. Disponível em: <http://www.revista.inf.br/veterinaria06/revisao/revisao03.pdf>
17. Sims LD, Hale CJ, McCormick BM. Progressive interstitial pneumonia in goats. *Aust Vet J*. 1983;60:368-71.
18. Souza TS, Pinheiro RR, Lima CCV, Costa JN. Transmissão interespecies dos lentivírus de pequenos ruminantes: revisão e desafios. *Acta Vet Bras*. 2012;6:23-34.
19. Teixeira MFS, Veronique L, Mselli-Lakahl L, Chebbat A, Chebloune Y, Mornex JF. Immortalization of caprine fibroblasts permissive for replication of small ruminant lentiviruses. *Am J Vet Res*. 1997;58:579-84.
20. Ravazzolo AM, Costa UM. Retroviridae. In: Flores EF. *Virologia veterinária*. Santa Maria: Editora UFSM; 2007. p.829-30.
21. Leroux C, Cadoré J, Montelaro RC. Equine infectious anemia virus (EIAV): what has HIV's country cousin got to tell us? *Vet Res*. 2004;35:1-19.
22. Craigo JK, Montelaro RC. Encyclopedia of virology. In: *Equine infectious anemia virus*. 3th ed. Pittsburgh: University of Pittsburgh School of Medicine; 2008. v.2, p.167-74.
23. Santos EM, Leite RC, Reis JKP. Anemia infecciosa equina. In: *Cadernos técnicos de veterinária e zootecnia. retroviroses de animais domésticos*. 64ª ed. Belo Horizonte: Editora FEPMVZ; 2012. p.73-84.
24. Silva RAMS, Abreu UGP, Barros ATM. Anemia infecciosa equina: epizootiologia, prevenção e controle no Pantanal. Corumbá: Embrapa Pantanal; 2001. Circular Técnica, 29.
25. Reis JKP, Diniz RS, Haddad JP, Ferraz IB, Carvalho AF, Kroon EG, et al. Recombinant envelope protein (rgp90) ELISA for equine infectious anemia virus provides comparable results to the agar gel immunodiffusion. *J Virol Methods*. 2012;180:62-7.
26. Almeida VMA, Gonçalves VSP, Martins MF, Haddad JPA, Dias RA, Leite RC, et al. Anemia infecciosa equina: prevalência em equídeos de serviço em Minas Gerais. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2006;58:141-8.
27. Santos EM, Motta PMC, Heinemann MB, Leite RC, Reis JKP. Avaliação da nested PCR em comparação aos testes sorológicos IDGA e ELISA para o diagnóstico da anemia infecciosa equina. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2011;63:296-301.
28. Oliveira FG. Validação da imunodifusão em gel de ágar para o diagnóstico da anemia infecciosa equina em equídeos e comparação com o elisa rgp90 e imunoblot

- [dissertação]. Belo Horizonte: Escola de Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia; 2011.
29. Cook RF, Cook SJ, Issel CJ. Equine infectious anaemia. In: Mair TS, Hutchinson RE. Infectious diseases of the horse. Cambridgeshire: Equine Veterinary Journal; 2009. p.56-70.
 30. Dong JB, Zhu W, Cook FR, Goto Y, Horii Y, Haga T. Development of a nested PCR assay to detect equine infectious anemia proviral DNA from peripheral blood of naturally infected horses. Arch Virol. 2012;157:2105-11.
 31. Secretaria de Defesa Agropecuária do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa n. 45, de 15 de junho de 2004. Aprova as normas para controle da anemia infecciosa equina [Internet]. 2004 [acesso em: 2012 Out 17]. Disponível em: <http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta/consultarLegislacao.do?operacao=visualizar&id=8136>
 32. Yin H, Li Y, Zou Z, Qiao W, Yao X, Su Y, et al. Inactivation of bovine immunodeficiency virus by photodynamic therapy with HMME. Chin Opt Lett. 2008;6:944-6.
 33. Meas S, Ruas JF, Usui T, Tereaoaka Y, Mulenga A, Chang K, et al. Seroprevalence and molecular evidence for the presence of bovine immunodeficiency virus in Brazilian cattle. Jpn J Vet Res. 2002;50:9-16.
 34. Corredor AG, St-Louis MC, Archambault D. Molecular and biological aspects of the bovine immunodeficiency virus. Curr HIV Res. 2010;8:2-13.
 35. Belloc C, Polack B, Schwartz-Cornil I, Brownlie J, Lévy D. Bovine immunodeficiency virus: facts and questions. Vet Res. 1996;27:395-402.
 36. Flores E. Virologia veterinária. Rio Grande do Sul: Editora UFSM; 2007.
 37. Andrews AH, Blowey RW, Bloyd H, Eddy RG. Medicina bovina: doença e criação de bovinos. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2008.
 38. Brujeni GK, Poorbazargani T, Nadin-Davis S, Toloie M, Barjesteh N. Bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus and their mixed infection in Iranian Holstein cattle. J Infect Dev Ctries. 2010;4:576-9.
 39. Snider TG, Luther DG, Jenny BF, Hoyt PG, Battles JK, Ennis WH, et al. Encephalitis, lymphoid tissue depletion and secondary diseases associated with bovine immunodeficiency virus in a dairy herd. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 1996; 19:117-31.
 40. Moody CA, Pharr GT, Murphey J, Hughlett MB, Weaver CC, Nelson PD, et al. Confirmation of vertical transmission of bovine immunodeficiency virus in naturally infected dairy cattle using the polymerase chain reaction. J Vet Diagn Invest. 2002; 14:113-9.

41. McNab WB, Jacobs RM, Smith HE. A serological survey for bovine immunodeficiency-like virus in Ontario dairy cattle and associations between test results, production records and management practices. *Can J Vet Res.* 1994;58:36-41.
42. Meas S, Ohashi K, Tum S, Chhin M, Te K, Miura K, et al. Seroprevalence of bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus in draught animals in Cambodia. *J Vet Med Sci.* 2000;62:779-81.
43. Daffner J, Scortti M. Bovine immunodeficiency virus. *Arch Med Vet.* 1997;29:5-11.
44. Alves F, Reis JKP. Feline immunodeficiency. In: Metodiev K. *Immunodeficiency.* Rijeka: In Tech; 2012. p.357-74.
45. Alves F. Padronização de um Elisa indireto para o diagnóstico da imunodeficiência felina a vírus [dissertação]. Belo Horizonte: Escola de Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia; 2010.
46. Sellon RK, Hartmann K. Feline immunodeficiency virus infection. In: Greene CE. *Infectious diseases of the dog and cat.* 3ª ed. St Louis: Elsevier; 2006. p.131-42.
47. Hartmann K. Feline immunodeficiency virus infection: an overview. *Vet J.* 1998;155:123-37.
48. Hosie MJ, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, et al. Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 2009;11:575-84.
49. Lazo PA, Tschilis PN. Biology and pathogenesis of retroviruses. *Semin Oncol.* 1990;17:269-94.
50. Braz GF, Rajão DS, Del Puerto HL, Almeida NR, Mazur C. Leucemia viral felina. In: *Retrovírus de animais domésticos.* Belo Horizonte: Editora FEPMVZ; 2012. p.23-34.
51. Rajão DS, Braz GF, Alves F, Almeida NR, Mazur C. Imunodeficiência viral felina. In: *Retrovírus de animais domésticos.* Belo Horizonte: Editora FEPMVZ; 2012. p.10-22.
52. Ravazollo AP, Costa U. Retroviridae. In: Flores EF. *Virologia veterinária.* Rio Grande do Sul: UFSM; 2007. p.809-38.
53. Pedersen NC, Ho EW, Brown ML, Yamamoto JK. Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science.* 1987;235:790-3.
54. Kurosawa K, Ikeda Y, Miyazawa T, Izumiya Y, Nishimura Y, Nakamura K, et al. Development of restriction fragment-length polymorphism method to differentiate five subtypes of feline immunodeficiency virus. *Microbiol Immunol.* 1999;43:817-20.
55. Kenyon JC, Lever AM. The molecular biology of feline immunodeficiency virus (FIV). *Viruses.* 2011;3:2192-213.
56. Yamamoto JK, Hansen H, Ho EW, Morishita TY, Okuda T, Sawa TR, et al. Epidemiologic and clinical aspects of feline immunodeficiency virus infection in cats

- from the Continental United States and Canada and possible mode of transmission. *J Am Vet Med Assoc.* 1989;194:213-20.
57. Hosie MJ, Robertson C, Jarrett O. Prevalence of feline leukemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus in cats in the United Kingdom. *Vet Rec.* 1989;125: 293-7.
 58. Alves F, Rajão DS, Del Puerto HL, Braz GF, Leite RC, Mazur C, et al. Occurrence of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infection in cats. *Am J Anim Vet Sci.* 2011;6:125-9.
 59. Medeiros SO, Martins AN, Dias CG, Tanuri A, Brindeiro RD. Natural transmission of feline immunodeficiency virus from infected queen to kitten. *Viol J.* 2012;9:99.
 60. Elder JH, Sundstrom M, de Rozières S, de Parseval A, Grant CK, Lin YC. Molecular mechanisms of FIV infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008;123:3-13.
 61. Hartmann K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 2011;143:190-201.
 62. Olmsted RA, Hirsch VM, Purcell RH, Johnson PR. Nucleotide sequence analysis of feline immunodeficiency virus: genome organization and relationship to other lentiviruses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:8088-92.
 63. Jarrett WF, Crawford EM, Martin WB, Davie F. A virus-like particle associated with leukaemia (lymphosarcoma). *Nature.* 1964;202:567-9.
 64. Overbaugh J, Bangham CRM. Selection forces and constraints on retroviral sequence variation. *Science.* 2001;292:1106-9.
 65. Hartmann K. Feline leukemia virus infection. In: Greene CE. *Infectious disease of the dog and cat.* 3ª ed. Georgia: Elsevier; 2006. p.105-31.
 66. Lutz H, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, et al. Feline leukemia. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 2009;11:565-74.
 67. Hardy Jr WD, Hess PW, MacEwen EG, McClelland AJ, Zuckerman EE, Essex M, et al. Biology of feline leukemia virus in the natural environment. *Cancer Res.* 1976;36:582-8.
 68. Lutz H. Feline retroviruses: a brief review. *Vet Microbiol.* 1990;23:131-46.
 69. Hardy Jr WD. General principles of retrovirus immunodetection tests. *J Am Vet Med Assoc.* 1991;199:1282-7.
 70. Herring IP, Troy GC, Toth T. Feline leukemia virus detection in corneal tissues of cats by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Vet Ophthalmol.* 2001;4:119-26.
 71. Collado VM, Gómez-Lucía E, Tejerizo G, Miró G, Escolar E, Martín S, et al. Effect of type I interferons on the expression of feline leukaemia virus. *Vet Microbiol.* 2007; 123:180-6.

72. Goff SP. Retroviridae: the retroviruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM. Fields virology. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. v.2, p.1999-2069.
73. Camargos MF, Reis JKP, Leite RC. Bovine leukemia virus. *Virus Rev Res.* 2004;9:44-59.
74. Leuzzi Junior LA, Alfieri AF, Alfieri AA. Enzootic bovine leukosis and Bovine leukemia virus. *Semin Cienc Agrar.* 2001;22:211-21.
75. Murakami H, Kobayashi S, Konishi M, Kameyama K, Tsotsui T. The recent prevalence of bovine leukemia virus (BLV) infection among Japanese cattle. *Vet Microbiol.* 2011;148:84-8.
76. Scott HM, Sorensen O, Wu JTY, Chow EYW, Manninen K, Vanlewen JA. Seroprevalence of Mycobacterium avium subspecies, paratuberculosis, Neospora caninum, bovine leukemia virus and bovine viral diarrhoea virus infection among dairy cattle and herds in Alberta and agroecological risk factors associated with seropositivity. *Can Vet J.* 2006;47:981-91.
77. Rodriguez SM, Florins A, Nicolas G, Brogniez A, Sanchez-Alcaez MT, Boxus M, et al. Preventive and therapeutic strategies for bovine leukemia virus: lessons for HTLV. *Viruses.* 2011;3:1210-48.
78. Fernandes CHC. Leucose enzoótica dos bovinos: soroprevalência, fatores de risco e níveis séricos de lisozima em bovinos leiteiros do Estado do Tocantins, Brasil [tese]. Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco; 2007.
79. Johnson R, Kaneene JB. Bovine leukemia virus. Part I. Descriptive epidemiology, clinical manifestations, and diagnostic tests. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1991;13:315-24.
80. Hopkins SG, DiGiacomo RF. Natural transmission of bovine leukemia virus in dairy and beef cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1997;13:107-28.
81. DiGiacomo R. Horizontal transmission of the bovine leukemia virus. *Vet Med.* 1992; 87:263-71.
82. Ferrer JF, Piper C. Role of colostrum and milk in the natural transmission of the bovine leukemia virus. *Cancer Res.* 1981;41:4906-9.
83. Dus Santos MJ, Trono K, Lager I, Eaves LE. A field evaluation of the polymerase chain reaction procedure for the detection of bovine leukaemia virus proviral DNA in cattle. *Vet Microbiol.* 2007;39:313-21.
84. Camargos MF, Oliveira Junior AC, Cruz JCM, Lessa LM, Rocha MA, Stancek D, et al. Testes diagnósticos para o vírus da leucose bovina. *Rev Bras Cienc Vet.* 2005;12:149-50.
85. Johnson R, Kaneene J. Bovine leukemia virus. Part II. Risk factors of transmission. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1991;13:681-91.

86. Pelzer KD. Economics of bovine leukemia virus infection. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 1997;13:129-41.
87. Ott SL, Johnson R, Wells SJ. Association between bovine-leukosis virus seroprevalence and herd-level productivity on US dairy farms. Prev Vet Med. 2003;61:249-62.

Recebido em: 21/01/13

Aceito em: 28/02/13