

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**Aspectos clínico-patológicos da infecção pelo Vírus da Leucemia Felina**

**Elisa Mendieta Coelho**

**Porto Alegre**

**2013**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**Aspectos clínico-patológicos da infecção pelo Vírus da Leucemia Felina**

**Autor:** Elisa Mendieta Coelho

**Monografia apresentada à  
Faculdade de Veterinária como  
requisito parcial para obtenção  
da Graduação em Medicina  
Veterinária**

**Orientador:** Stella de Faria Valle

**PORTO ALEGRE**

**2013/2**



## RESUMO

O vírus da leucemia felina (FeLV) é um membro da família Retroviridae, pertencente ao gênero Gammaretrovirus, o agente está distribuído mundialmente com uma frequência variável. O vírus envelopado possui um genoma de RNA fita simples, composto pelos genes env, pol e gag, mas apesar da simplicidade da sequência há variações causadas por erros de replicação ou combinação com retrovírus endógenos, de modo que o vírus está classificado atualmente em quatro subtipos (FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C e FeLV-T). A infecção progressiva com esse agente apresenta alta morbidade e mortalidade, e tem como manifestações clínicas principais as neoplasias (linfoma e leucemia), imunossupressão, desordens hematopoiéticas (citopenias) e síndromes neurológicas e reprodutivas.

Embora as modernas ferramentas de biologia molecular não tenham caracterizado completamente os mecanismos pelos quais o vírus exerce seus efeitos, elas auxiliaram a identificação de fatores determinantes da patogênese, como as repetições terminais longas que atuam sobre a transcrição viral, proteínas de superfície do envelope que influenciam o tropismo viral e a ativação de oncogenes causada pela inserção do provírus no genoma hospedeiro. Portanto este trabalho tem como objetivo reunir as informações disponíveis a respeito das alterações clínico-patológicas induzidas pelo FeLV e os mecanismos que determinam essas alterações identificados até o presente momento.

Palavras chave: *Retroviridae*, gatos, anemia, neoplasia, imunossupressão.

## **ABSTRACT**

*The feline leukemia virus (FeLV) is a member of the Retroviridae family, belonging to the genus Gammaretrovirus, the agent is distributed worldwide with a variable frequency. The enveloped virus has a single stranded RNA genome consisting of the genes env, pol and gag, despite the simplicity of the sequence there are variations caused by errors of replication or endogenous retroviruses in combination, so that the virus is currently classified into four subtypes (FeLV -A, FeLV -B, FeLV - C, FeLV -T). The progressive infection with this agent has a high morbidity and mortality, and its main clinical manifestations are the tumors (lymphoma and leukemia), immunosuppression, hematopoietic disorders (cytopenias) and reproductive and neurological syndromes.*

*Although the modern tools of molecular biology have not fully characterized the mechanisms by which the virus exerts its effects, they helped to identify determinants of pathogenesis, such as the long terminal repeats that act on viral transcription, envelope surface proteins that influence the viral tropism and oncogene activation caused by the insertion of the provirus into the host genome. Therefore this study aims to gather the available information about the clinical and pathological changes induced by FeLV and mechanisms that determine these changes identified until the present moment.*

*Keywords: Retroviridae, cats, anemia, neoplasia, immunosuppression.*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AHIM** Anemia hemolítica imunomediada
- AST** Aspartato aminotransferase
- CTL** Linfócitos T citotóxicos
- DNA** Ácido desoxirribonucleico
- enFeLV** Vírus da Leucemia Felina Endógeno
- exFeLV** Vírus da Leucemia Felina Exógeno
- FCov** Coronavírus Felino
- FeLV** Vírus da Leucemia Felina
- feTHTR1** Proteína de transporte de tiamina da célula felina
- FIV** Vírus da Imunodeficiência Felina
- FLVCR** Receptor de FeLV-C
- FSV** Vírus Sincicial Felino
- IFA** Imunofluorescência direta
- LTR** Repetições terminais longas
- Pit1** Transportador de fosfato inorgânico 1
- Pit2** Transportador de fosfato inorgânico 2
- PRR** Região rica em prolina
- RNA** Ácido ribonucleico
- VNA** Anticorpo neutralizante contra vírus
- VRA** Região variável A
- VRB** Região variável B

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	8
<b>2.</b>	<b>EPIDEMIOLOGIA</b>	9
<b>2.1.</b>	<b>Frequência do Vírus no Mundo</b>	10
<b>2.2.</b>	<b>Frequência do Vírus no Brasil</b>	12
<b>3.</b>	<b>ESTRUTURA E CLASSIFICAÇÃO DO VÍRUS</b>	16
<b>4.</b>	<b>TRANSMISSÃO</b>	18
<b>5.</b>	<b>REPLICAÇÃO</b>	19
<b>6.</b>	<b>ESTÁGIOS DE INFECÇÃO</b>	21
<b>7.</b>	<b>IMUNIDADE DO HOSPEDEIRO</b>	23
<b>8.</b>	<b>DETERMINANTES DA PATOGENICIDADE</b>	25
<b>9.</b>	<b>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</b>	26
<b>9.1.</b>	<b>Neoplasias</b>	26
<b>9.2.</b>	<b>Distúrbios Hematopoiéticos</b>	28
<b>9.3.</b>	<b>Imunossupressão</b>	30
<b>9.4.</b>	<b>Doenças Imunomediadas</b>	31
<b>9.5.</b>	<b>Outras Síndromes</b>	31
9.5.1.	Síndrome Fading Kitten	31
9.5.2.	Síndrome Neurológica	31
9.5.3.	Síndrome Reprodutiva	31
<b>10.</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	33
<b>10.1.</b>	<b>Detecção de Antígenos</b>	33
<b>10.2.</b>	<b>Detecção de Ácidos nucleicos</b>	35
<b>10.3.</b>	<b>Isolamento Viral</b>	35
<b>10.4.</b>	<b>Detecção de Anticorpos</b>	36
<b>11.</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	37
	<b>REFERÊNCIAS</b>	38

## 1. INTRODUÇÃO

O vírus da Leucemia Felina (FeLV) foi descoberto em 1964 por Willian Jarrett e colaboradores durante a investigação de casos de linfossarcoma em gatos no Oeste da Escócia, quando partículas virais foram observadas através de microscopia eletrônica brotando da membrana de linfoblastos malignos (JARRETT et al., 1964). As retrovíroses em geral começaram a ser caracterizadas apenas a partir de 1970, depois da descoberta da enzima transcriptase reversa por Temim e Baltimore (LEIS, AIYAR & COBRINIK, 1993). Posteriormente a isso, o extrato do tumor livre de células contendo o agente dos felinos descoberto em 1964 demonstrou que este era o primeiro retrovírus felino identificado (JARRETT, 1999).

Devido à patogenicidade deste agente, após sua descoberta, ele foi considerado responsável pela maioria das mortes por doenças e síndromes clínicas que outros agentes isolados infectando gatos. O vírus foi indicado como causador de um terço das mortes por neoplasia e um grande número mortes devido a anemia e infecções secundárias, causadas pelo seu efeito supressivo sobre a medula óssea e órgãos linfóides (HARTMANN, 2011).

Relata-se que a prevalência da infecção viral tem decrescido nos últimos 20 anos devido à implementação de programas de diagnóstico e vacinação (LEVY et al., 2008). Mas estudos de prevalência, em sua maioria, são baseados na detecção do antígeno p27 no sangue de gatos virêmicos, o que pode estar subestimando a importância do vírus, pois sua patogenia permite a existência de gatos avirêmicos e que abrigam o provírus (HARTMANN, 2012). Portanto para determinar a prevalência verdadeira da infecção, considerando animais com infecção progressiva e latente, devem ser realizados estudos combinando métodos de diagnóstico que detectem além da presença de antígeno a presença do material genético do vírus.

## 2. EPIDEMIOLOGIA

O FeLV está disseminado em vários países e conforme estudos epidemiológicos, sua ocorrência varia de acordo com a localização geográfica (COELHO et al., 2011). Essas diferenças relatadas podem ser associadas a circunstâncias socioculturais, que determinam o estilo de vida e origem dos gatos e as possibilidades de interação entre infectados e não infectados (ARJONA et al., 2000). O tipo de teste utilizado para determinar a prevalência também interfere na análise devido à variação de sensibilidade e especificidade de cada metodologia em detectar os infectados (FIGUEIREDO & JUNIOR, 2011).

Em um estudo sobre a dinâmica dos retrovírus felinos dentro de uma população de gatos, foi gerado um modelo determinístico de uma população infectada simultaneamente pelo Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e FeLV, demonstrando o comportamento dos vírus. Uma vez introduzidos na população, o FIV se dissemina e é mantido enquanto FeLV pode desaparecer ou persistir, mas os vírus não induzem a extinção da população (COURCHAMP et al., 1997). Em outro estudo sobre a epidemiologia do FeLV dentro de três populações de gatos com diferentes tamanhos, densidade de animais e conexão entre os grupos de gatos e populações adjacentes, a prevalência entre as populações se mostrou diferente, sendo que em uma delas o vírus não persistiu, corroborando com o modelo de Courchamp, o que foi associado ao tamanho da população e isolamento dos animais (FROMONT et al., 1997).

Em muitos estudos para determinação de prevalência também há a avaliação de fatores de risco para infecção por FeLV, onde se aponta maior risco de resultado positivo para FeLV nos machos (FUCHS, BINZEL & LONSDORFER, 1994; ARJONA et al., 2000; LEVY et al., 2006; GLEICH, KRIEGER & HARTMANN, 2009; BANDE et al., 2012), embora essa variável não tenha sido associada significativamente com a infecção (LEE et al., 2012; BANDECCHI et al., 1992). A idade também pode ser apresentada como fator de risco (Arjona, 2000; Levy, 2006; Bande, 2012) ao contrário de outro estudo (Gleich, 2009) onde a idade não foi relacionada à infecção pelo FeLV e foi justificado pela assistência veterinária imediata aos infectados aumentando sua sobrevivência tornando a eutanásia dos assintomáticos incomum. O modo de vida dos animais também é um fator associado a infecção, gatos não confinados com acesso a rua tem maior risco de serem positivos (FROMONT, ARTOIS & PONTIER, 1998; FUCHS, BINZEL & LONSDORFER, 1994; LEVY et al., 2006). O risco é maior também para indivíduos que compartilham o ambiente com outros gatos, seguido dos abrigos para animais, pois a lotação aumenta o contato direto entre gatos, favorece o

compartilhamento de vasilhas, o aumento da densidade eleva o estresse dos animais e a higiene do ambiente pode ser negligenciada (FROMONT, ARTOIS & PONTIER, 1998; BANDE et al., 2012).

Em pesquisas de prevalência de FeLV, nota-se uma frequência superior em grupos de animais doentes (HOSIE, ROBERTSON & JARRETT, 1989; UELAND & LUTZ, 1992; ARJONA et al., 2000). E existem alguns trabalhos que investigam a correlação do FeLV com aspectos clínicos.

Os achados laboratoriais são variáveis. Há associação estatisticamente significativa entre a infecção pelo FeLV e alteração nas contagens de eritrócitos e leucócitos (predominantemente neutrófilos e linfócitos), onde os achados mais frequentes são anemia, leucopenia, neutropenia (ARJONA et al., 2000 COLLADO et al., 2012; GLEICH & HARTMANN, 2009), também há relato de maior risco de trombocitopenia e linfocitose (GLEICH & HARTMANN, 2009). Em contrapartida, um estudo onde se acompanhou a progressão da doença não foi verificado o desenvolvimento de leucopenia, neutropenia ou linfopenia nos gatos infectados (HOFMANN-LEHMANN et al., 1997). Na bioquímica sanguínea, os valores de ureia e creatina dos gatos infectados não demonstrou diferença significativa entre os valores dos animais negativos para FeLV (ARJONA et al., 2000). Ao contrário, Hofmann-Lehmann e colaboradores (1997), verificaram que gatos positivos apresentaram alteração significativa nas mensurações de aspartato aminotransferase (AST) e ureia.

## **2.1. Frequência do vírus no Mundo**

Em 2004, na América do Norte foi utilizado o resultado dos testes de ensaio imunoenzimático, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), para FIV e FeLV de 18038 gatos coletados em clínicas veterinárias e abrigos para determinar a prevalência destes vírus, conforme os resultados 2,3% deles eram positivos para FeLV, 2,5% para FIV e 0,3% positivos para ambos (LEVY et al., 2006). Nos Estados Unidos, em outro estudo para determinação de prevalência de FIV e FeLV em gatos errantes, 733 da Carolina do Norte e 1143 da Flórida foram avaliados e apresentaram frequências de 5,3% de gatos infectados por FeLV e 2,3% infectados por FIV, e 3,7% infectados por FeLV e 4,3% infectados por FIV, respectivamente (LEE et al., 2002). Em um dos últimos estudos publicados sobre prevalência no continente americano, amostras de sangue de 227 gatos em Merida no México foram coletadas para análise sorológica de FIV, FeLV e *Dirofilaria immitis* gerando uma

prevalência de 7,5% para o FeLV (ORTEGA-PACHECO et al., 2013). Em Granada foi realizado estudo para determinar a prevalência de FIV e FeLV em 237 amostras de soro, de gatos ferais e domésticos, analisadas por ELISA, a prevalência de FeLV foi 0% (fato associado ao isolamento dos animais na ilha) e FIV 19% (MOFYA et al., 2008). Assim como na Ilha Isabela em Galápagos, onde 52 amostras de sangue foram analisadas por sorologia e em nenhuma delas foi detectado antígeno de FeLV ou anticorpos para FIV e Coronavírus Felino (FCov) (LEVY et al., 2008). Evidenciando a localização geográfica como um fator de influência sobre a frequência da doença e o isolamento de uma região como sendo um importante ponto de controle da disseminação do agente infeccioso.

Na Europa, há grande quantidade de estudos sobre a frequência de FeLV nas populações de gatos. No Reino Unido, amostras de sangue de 1204 gatos doentes e 1007 gatos saudáveis foram analisadas por sorologia, 19% dos gatos doentes e 6% dos saudáveis foram positivos para o FIV enquanto 18% dos doentes e 5% dos saudáveis apresentaram FeLV (HOSIE, ROBERTSON & JARRETT, 1989). Em outro estudo mais recente no Reino Unido, foram avaliados através de sorologia 517 gatos abandonados recolhidos pelo hospital da RSPCA, onde verificou-se que 3,5% deles eram positivos para FeLV, dentro deste percentual 1,4% eram gatos hígidos e 6,9% doentes (MUIRDEN, 2002). Na Alemanha foram testados 17462 gatos para determinar a prevalência de FIV e FeLV por sorologia, resultando em 3,2% de FIV e 3,6% de FeLV (GLEICH, KRIEGER & HARTMANN, 2009). Em outro estudo no sul da Alemanha os pesquisadores verificaram a prevalência do FeLV por ELISA (detecção de antígeno p27) e ELISA indireto (anticorpo anti-p45) para determinação da prevalência e os testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) do sangue para detectar ácido desoxirribonucleico (DNA) proviral e ácido ribonucleico (RNA) por PCR da saliva de 495 gatos. Foi constatado 1,8% de animais com infecção progressiva e 1,2% com infecção latente por FeLV (ENGLERT et al., 2012), uma baixa prevalência em decorrência dos programas de prevenção aplicados no país.

Na Itália 277 gatos doentes foram testados através de exame sorológico para FIV e FeLV, 24% se apresentaram FIV positivo e 18% FeLV positivo (BANDECCHI et al., 1992). Na Noruega o soro de 224 gatos de diferentes origens (90 amostras de um banco de soro da Norwegian College of Veterinary Medicine coletado entre 1983 e 1989, 67 soros enviados por clínicos veterinários e 67 de gatos submetidos a eutanásia), foram classificados entre saudável e doente, e posteriormente testados para FIV e FeLV sendo que 2,2% dos doentes e 1,2% dos saudáveis apresentaram antígenos de FeLV (UELAND & LUTZ, 1992). Em Portugal, as amostras de 231 gatos em 27 colônias foram utilizadas para determinar a prevalência de

diversos agentes infecciosos e parasitários (FIV, FeLV, FCov, Leishmania, Toxoplasma, parasitas intestinais, Otodectes e fungos dermatófitos), a prevalência de FeLV foi estimada em 7,1% (DUARTE et al., 2010). Na Finlândia a prevalência de FIV e FeLV utilizando ELISA em 196 amostras de soro de gatos errantes demonstrou 6% de gatos FIV positivos e 1% FeLV positivos (SUKURA, SALMINEN & LINDBERG, 1992)

Na Ásia foi avaliada a presença de vírus felinos na região sul do Vietnã em 1998 e comparou-se com o resultado da área norte do país, previamente estudada em 1997. Nesse estudo, dos 50 gatos domésticos e 4 leopardos (*Felis bengalensis*) utilizados, nenhum dos felídeos em ambas as regiões foram positivos para o antígeno de FeLV (NAKAMURA et al., 2000). Em Taiwan, foi analisada a prevalência de FIV, FeLV e Vírus Sincicial Felino (FSV) através de coleta de sangue de 75 gatos vindos de hospitais veterinários, gatis e abrigos para análise por imunofluorescência direta (IFA) e ELISA, resultando em 4% de FIV, 28% de FSV e 1,3% de FeLV (LIN et al., 1995). No Japão, um estudo de soroprevalência de FeLV, FIV, *Toxoplasma gondii* e *Bartonella henselae* demonstrou que 2,9% dos gatos avaliados eram FeLV positivo (MARUYAMA et al., 2003)

Na África, pesquisadores egípcios determinaram uma frequência de 4,6% de gatos positivos para FeLV através da análise sorológica de 174 gatos ferais do Cairo (AL-KAPPANY et al., 2010), e na Etiópia não foi detectada presença de FIV e FeLV em 41 amostras analisadas por sorologia (TIAO et al., 2012).

A Oceania conta com estudos realizados na Austrália e Nova Zelândia. Em Sydney foram utilizadas amostras de 200 gatos com mais de um ano aparentemente saudáveis coletados em clínicas onde realizaram procedimentos de rotina para analisar a prevalência de FIV e FeLV comparada a uma população de 894 gatos predominantemente doentes submetidos aos testes pelos clínicos, determinando uma prevalência de até 2% de FeLV e 7,5% de FIV nos saudáveis e 1,4% de FeLV e 20,8% de FIV nos doentes (MALIK et al., 1997). Na Nova Zelândia, 200 amostras de sangue coletadas para pesquisa de *Mycoplasma sp* em gatos domésticos foram analisadas concomitantemente para avaliar presença de FIV e FeLV por sorologia, resultando em frequências de 10% e 5,5%, respectivamente (JENKINS et al., 2013).

## **2.2. Frequência do vírus no Brasil**

No Brasil também foram realizados diversos estudos em diferentes regiões do país com o objetivo de investigar a frequência da doença. No estudo de maior amplitude

geográfica, utilizando amostras de sangue colhidas por clínicos veterinários dos estados de São Paulo, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Pernambuco, Bahia e Ceará, foram analisadas 1952 amostras de esfregaços de sangue de felinos por IFA para a detecção de antígenos do FeLV. O resultado foi uma frequência variável de 0 a 34,9% de animais positivos para o FeLV, a frequência total foi de 6,04% e a cidade de São Paulo apresentou a frequência de 6,2% (HAGIWARA, JUNQUEIRA-JORGE & STRICAGNOLO, 2007).

Em estudos feitos em São Paulo, utilizando análise imunoenzimática de 4357 amostras da população de gatos atendidos no Hospital Universitário da Universidade do Anhembi Morumbi, no período entre 2003 a 2011, foram identificados 0,78% de amostras positivas para FIV e 0,36% positivas para FeLV (SANTOS, 2012). Em 815 amostras de sangue de gatos atendidos em clínicas veterinárias do município de São Paulo utilizando o esfregaço sanguíneo analisado por IFA, foram identificadas 6,16% de amostras positivas para FeLV (JUNQUEIRA-JORGE, 2005). Em 401 animais coletados no município de São Paulo submetidos a ELISA para detecção de FIV e FeLV, sendo 123 felinos sadios e 278 felinos doentes atendidos no Departamento de Clínica Médica/Hospital Veterinário da FMVZ/USP, houve uma frequência 6,5% de amostras FIV positivo entre os sadios e 14% entre doentes; e 1,6% de FeLV positivos no grupo sadio e 10,8% nos doentes (RECHE, 1997). Amostras de 302 felinos, 200 do Centro de Controle de Zoonoses de Araçatuba (SP) e 102 de duas residências que funcionavam como abrigo, foram analisadas para FIV e FeLV utilizando teste imunoenzimático. Nesse caso, obteve-se resultado de 5,63% de positivos para FIV e 0,33% positivos para FeLV (SOBRINHO et al., 2011). Essas variações de frequência podem ser atribuídas a técnica de detecção empregada bem como o tipo e o tamanho da população investigada.

Analisando os dados de literatura do Rio de Janeiro, uma pesquisa de ocorrência de infecção por FeLV no município do Rio de Janeiro e Baixada Fluminense, testando 1094 esfregaços sanguíneos, obtidos por coletas em clínicas veterinárias, hospitais veterinários, abrigos ou domicílios, pela técnica de IFA resultou em 11,52% de gatos positivos, com frequência de 11,49% em amostras coletadas no Rio de Janeiro e 11,62% na Baixada Fluminense (ALMEIDA, 2009). Em outra pesquisa no município do Rio de Janeiro, foram analisadas 126 amostras onde foi possível observar 16,66% das amostras positivas para FIV, 17,46% positivas para FeLV e 1,58% positivas para ambos através de um teste comercial para detecção das retrovíroses em felinos (SOUZA, TEIXEIRA & GRAÇA, 2002). Com o mesmo teste comercial 47 gatos errantes capturados no jardim zoológico do Rio de Janeiro

foram analisados e 21% das amostras foram positivas para FIV e 0% positivas para FeLV (MENDES-DE-ALMEIDA, 2004).

Em Minas Gerais, foram analisadas 1072 amostras de sangue de gatos domésticos coletados aleatoriamente em 9 regiões administrativas da cidade de Belo Horizonte, em clínicas veterinárias e Hospital Veterinário Universitário, entre março de 2002 e janeiro de 2008. A análise, realizada por Nested PCR, detectou 47,5% de animais positivos para FeLV (COELHO et al., 2011). Em outro estudo, foram analisadas 145 amostras de sangue de gatos domésticos capturados nas ruas de Belo Horizonte onde, pela PCR convencional, 4,14% apresentaram resultado positivo para FIV, e entre as 145 amostras coletadas, 40 foram separadas aleatoriamente e submetidas ao teste comercial de ELISA onde 32,5% apresentaram resultado positivo para o FeLV (TEIXEIRA et al., 2007). No mesmo estado, um estudo com 70 amostras de soro coletadas de felinos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia e 55 no Centro de Zoonoses de Uberlândia demonstrou uma frequência total de 12,59% para FeLV, 20% do Centro de Zoonoses e 5,71% do Hospital Universitário (BARBOSA, CHRISTIANINE, & WALDEMARIN, 2002).

Em Brasília, através da PCR foram analisadas 200 amostras de sangue, (84 residentes da região periurbana de Brasília, 42 animais de um abrigo em Valparaíso e 74 animais atendidos no Hospital Veterinário de Brasília) onde verificou-se uma frequência total de 2% de animais positivos para FIV (0% da região periurbana, 2,7% do hospital e 3,2% do abrigo); sendo que em 75% dos infectados foi detectada a co-infecção por FeLV através de PCR (MARÇOLA, 2011). Em outro estudo, foram analisadas por PCR, amostras de sangue de 267 gatos, sendo 42 amostras de um abrigo próximo de Gama-DF com 38% de animais positivos, 138 amostras do Hospital Veterinário da Universidade de Brasília com 28,6% de positivos e 87 de animais com acesso a rua em Sobradinho II-Distrito Federal com 0% de positivos (AQUINO, 2012).

No Rio Grande do Sul, de 740 amostras coletadas entre 1992 e 2000, analisadas através de IFA para diagnóstico de FeLV resultaram em uma frequência de 29,05% de positivos (COSTA et al., 2000). Em 2007, foram coletadas 65 amostras de sangue de gatos atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS e Centro Controle de Zoonoses de Porto Alegre para realizar teste sorológico comercial para detecção de FIV e FeLV e Nested PCR para FIV. Nesse caso, foi possível observar uma frequência de 21,5% de FIV nas amostras utilizando a soma dos positivos de ambos os testes, 10,8% FeLV positivos e 6,1% de amostras positivas para ambos os vírus (SILVA, 2007). E na coleta de 120 felinos

semidomiciliados de Rio Grande e Pelotas para detecção de FeLV por IFA do esfregaço sanguíneo foram registrados 38,3% de positivos (MEINERZ et al., 2010).

### 3. ESTRUTURA E CLASSIFICAÇÃO DO VÍRUS

A estrutura básica do genoma da família Retroviridae é similar (DUNHAN & GRAHAM, 2008). Os vírions têm de 80 a 100 nm de diâmetro e três camadas, a porção interna é formada pelo complexo genoma-nucleoproteína com simetria helicoidal. O genoma dos retrovírus é diplóide, composto por duas cópias de RNA fita simples, linear e de sentido positivo, envolvido por um capsídeo icosaédrico de cerca de 60 nm de diâmetro, que por sua vez é envolvido por um envelope derivado da membrana plasmática da célula do hospedeiro, a partir do qual as espículas da glicoproteína de superfície (peplômeros) se projetam (MACLACHLAN & DUBOVI, 2010).

A classificação inicial dos retrovírus baseada em suas espécies hospedeiras, morfologia do vírion e morfogênese, determinada por microscopia eletrônica, designa quatro tipos de partículas (A, B, C e D) (QUINN et al., 2011). A Família Retroviridae é subdividida em duas subfamílias, Orthoretrovirinae e Spumaretrovirinae, e possui sete gêneros, Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsiloretrovirus, Lentivirus e Spumaretrovirus (MACLACHLAN & DUBOVI, 2010).

O FeLV é um retrovírus do tipo C, membro do gênero Gammaretrovirus, que infecta gatos domésticos e pode infectar outras espécies de felídeos, como *Felis silvestres*, *Felis concolor* e *Lynx pardinus* (MILLÁN & RODRIGUEZ, 2009; JESSUP et al 1993; LUACES et al 2008). O vírion não defectivo contém três genes: o gene do envelope (env) que codifica a glicoproteína de superfície (gp70) e a proteína transmembrana (p15E), o gene de polimerase (pol) que codifica a transcriptase reversa, protease e integrase, e o gene de antígeno específico do grupo (gag) codificando proteínas estruturais do vírus, a proteína do capsídeo (p27), nucleocapsídeo (p10) e matriz (p15c) (DUNHAN & GRAHAM, 2008). Limitando esses genes há duas sequências únicas, U5 na região 5' e U3 na região 3', que codificam elementos que regulam a expressão do gene. Entre U5 e gag está o sítio de ligação do primer e entre env e U3 há uma região rica em purinas (polypurine tract), e ainda nas extremidades do RNA estão duas sequências repetidas (R) (TEMIM, 1985)

O genoma de alguns gatos domésticos não infectados possui sequências do Vírus da Leucemia Felina Endógeno (enFeLV) em múltiplas cópias dispersas e que apresentam homologia com o Vírus da Leucemia Felina Exógeno (exFeLV) que é a retrovírose transmitida horizontalmente (ROCA, PECON-SLATTERY & O'BRIEN, 2004). O enFeLV é transmitido para a progênie como parte integrante dos cromossomos (KOSHY, GALLO & WONG-STAAAL, 1980)

Há diferentes classes de tamanho do enFeLV conforme a conservação dos genes gag, env e pol, gerando uma classe que possui a sequência próxima ao comprimento total do provírus e outra classe de elementos retrovirais truncados delimitados por arranjos em tandem de repetições imperfeitas. Os genes pol e a região 5' env possuem maior grau de conservação, refletindo a similaridade geral desta região com o vírus que infectou originalmente o genoma do gato e originou esses elementos endógenos, por outro lado há extenso polimorfismo entre sequências nas regiões de gag e 3' env sugerindo que uma diferente pressão evolutiva agiu sobre a manutenção desses genes retrovirais no genoma felino. Todavia, apesar da existência de múltiplas cópias no genoma, o enFeLV permanece não induzindo a formação de partículas virais infecciosas, devido a grandes deleções, alterações em sequências regulatórias ou mutação em sequências codificantes (SOE et al 1983; SOE et al 1985). Podem ocorrer recombinações entre enFeLV e exFeLV que exercem papel determinante na patogênese da doença (ROY-BURMAN, 1995).

O FeLV pode ser classificado nos subgrupos FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C e FeLV-T (ANDERSON et al., 2000). Os subgrupos são baseados na sequência env, FeLV-A é o subtipo predominante, isolado em todos os animais infectados e transmitido exogenamente entre os gatos, o subtipo FeLV-B atinge 50% dos gatos pela recombinação de FeLV-A e enFeLV, o subtipo FeLV-C ocorre raramente em gatos infectados por FeLV-A devido a mutações de ponto no gene env, os subtipos B e C usualmente não são transmissíveis para outros gatos. O FeLV-T possui tropismo por linfócitos T e é mais relacionado com FeLV-A, se desenvolve durante a infecção por múltiplas mutações em env (DUNHAN & GRAHAM, 2008).

O FeLV-A é tido como subgrupo fracamente patogênico (BOLIN, AHMAD & LEVY, 2011). E é associado com infecção assintomática prolongada que pode levar a neoplasia de linfócitos T no timo, enquanto FeLV-B, C e T levam o paciente a desenvolver, respectivamente, linfoma, anemia arregenerativa e imunodepressão (AHMAD & LEVY, 2010). O FeLV-B é sempre encontrado combinado a FeLV-A (BOLIN, AHMAD & LEVY, 2011). Propõe-se que este tenha função de auxiliar os subtipos a elevar sua eficiência de replicação, escapar da resposta imune do hospedeiro e resgatar a função de replicação de vírus defectivos (BECHTEL et al., 1999).

#### 4. TRANSMISSÃO

A transmissão do vírus ocorre principalmente por via horizontal através do contato entre gatos virêmicos e gatos suscetíveis, o vírus é eliminado principalmente pela saliva, mas também está presente no sangue, secreção nasal, lágrimas, fezes e leite (HARDY et al., 1976; PACITTI, JARRETT & HAY, 1986). A transmissão vertical, transplacentária, é possível mas rara devido a frequência de infecção diminuída e porque a infecção intrauterina geralmente resulta em aborto ou morte precoce da progênie (MACLACHLAN & DUBOVI, 2010).

A transmissão horizontal geralmente ocorre por contato social íntimo entre gatos, como lambedura mútua, porém pode ocorrer durante o cuidado maternal, compartilhamento de vasilhas de comida e água ou por mordedura (LUTZ et al., 2009). A transmissão iatrogênica também pode ocorrer através da transfusão de sangue ou uso de instrumentos contaminados com sangue ou saliva (LEVY, 2008). As pulgas são consideradas fontes potenciais de infecção, mas não desempenham um papel importante na transmissão do vírus embora o RNA viral tenha sido detectado nelas e em suas fezes (VOBIS et al., 2003).

## 5. REPLICAÇÃO VIRAL

A replicação do vírus é iniciada através da ligação entre a glicoproteína de superfície do envelope viral e um receptor celular específico, essa interação desencadeia uma série de eventos que incluem a fusão da membrana viral à membrana do hospedeiro resultando na entrada do vírus. O tropismo do vírus é determinado em parte pela capacidade da célula em expressar a proteína receptora a qual o vírus se liga, há um processo de interferência de superinfecção, quando a célula é infectada e a proteína do envelope viral é expressa na membrana a proteína receptora é sub-regulada para evitar novos ciclos de infecção (COFFIN, HUGHES & VARMUS, 1997).

A análise da interferência de superinfecção do FeLV levou a identificação de quatro grupos de interferência que correspondem aos quatro subgrupos do vírus, cada subgrupo requer receptores específicos (SARMA & LOG, 1973; ANDERSON et al., 2000). O receptor do FeLV-A foi descoberto recentemente como sendo uma proteína de transporte de tiamina da célula felina denominada feTHTR1 (MENDOZA, ANDERSON & OVERBAUGH, 2006). O FeLV-B utiliza como receptores os transportadores de fostato inorgânico Pit1 e Pit2 (ANDERSON et al., 2001). O FeLV-T também utiliza Pit1 como receptor mas requer como correceptor FeLIX, uma proteína truncada expressada por enFeLV (LAURING ET AL., 2002). E o receptor de FeLV-C (FLVCR) que foi descrito como uma proteína transportadora da principal superfamília facilitadora, foi identificado em humanos como sendo uma proteína exportadora de heme (QUIGLEY et al., 2004).

Após a penetração na célula, o genoma de RNA contido em um núcleo de proteínas não glicosiladas associado com a transcriptase reversa do vírion é transcrito no citoplasma em forma de uma fita dupla de DNA, essa transcrição em DNA envolve dois saltos da transcriptase reversa da região 5' para a região 3', esses saltos resultam na duplicação das sequências localizadas nas extremidades do RNA do vírion formando sequências redundantes denominadas repetições terminais longas (LTR) (COFFIN, HUGHES & VARMUS, 1997). A expressão de genes nas retrovíroses é dirigida pelas LTRs, geradas no fim do genoma proviral pela transcrição reversa nas regiões U3, R e U5 do RNA. A região U3 é particularmente relevante para regulação da expressão de genes porque contém o promotor da transcripcional e sequências acentuadoras (BOLIN & LEVY, 2011). O DNA fita dupla sintetizado é transportado para o núcleo antes de sua integração no DNA cromossomal do hospedeiro pela enzima integrase, a transcrição do DNA celular pela RNA polimerase iniciada em 5' LTR e terminada em 3' LTR gera novos vírions (MACLACHLAN & DUBOVI, 2010).

Os retrovírus, como a maioria dos RNA vírus, estão sujeitos a maior grau de variação genética, este aumento pode ser devido a dois mecanismos principais: a mutação pode aumentar devido à inabilidade das enzimas de replicação em realizar o *proofreading* durante a replicação, e secundariamente pode ocorrer recombinação entre genomas similares ou partes de genomas, todavia o FeLV apresenta menor variação genética do que outro retrovírus felino, o FIV, de forma que os autores presumem que grandes mudanças no genoma do FeLV reduzem sua viabilidade (DUNHAN & GRAHAM, 2008).

A replicação viral inicial geralmente se inicia na orofaringe, nos linfócitos e macrófagos da tonsila e logo em seguida, o vírus se dissemina para o linfonodo local e para o sangue. Após a ocorrência de viremia, o FeLV é disseminado para os tecidos alvo preferenciais: linfóide, mielóide e epitelial, nessa fase crítica da infecção se o desenvolvimento da resposta imune for adequado não ocorrerá infecção progressiva (JARRETT, 1999; DUNHAN & GRAHAM, 2008). A idade do gato influencia o tipo de infecção. Em um estudo realizando infecção experimental em gatos de diferentes faixas etárias demonstrou-se que a suscetibilidade à infecção por FeLV decresce com a idade (GRANT et al., 1980).

## 6. ESTÁGIOS DE INFECÇÃO

A infecção por FeLV se caracteriza como uma infecção crônica com diferentes estágios e uma fase assintomática longa (HARTMANN, 2012). Ela foi inicialmente classificada em dois grupos (progressiva e regressiva), a infecção progressiva e doenças relacionadas ao vírus seriam desenvolvidas por aproximadamente 30% dos gatos, enquanto que o restante desenvolve uma infecção regressiva com resposta imune eficaz ao agente, sendo que as interações do vírus com o sistema imune hospedeiro nas primeiras semanas após a exposição determinam que tipo de infecção tende a se desenvolver (HOOVER & MULLINS, 1991). Os animais com infecção progressiva apresentam antigenemia persistente, enquanto aqueles com infecção regressiva produzem linfócitos C citotóxicos e anticorpos neutralizantes (FLYNN et al., 2002). A proporção de animais com infecção regressiva ou progressiva é influenciada por fatores como a idade no momento da exposição, a dose de vírions, a rota de exposição e doenças concomitantes, a maioria dos progressivamente infectados desenvolvem doenças relacionadas a FeLV e morrem dentro de 3 anos (DUNHAN & GRAHAM, 2008).

A identificação da infecção baseada em testes que dependem de replicação viral e considerável antigenemia não esclarecia se a infecção regressiva mantém latência ou causa eliminação do provírus integrado as células (TORRES, MATHIASON & HOOVER, 2005). A PCR convencional não foi considerada efetiva para amplificar o DNA viral em gatos com suspeita de infecção latente (MIYAZAUA & JARRETT, 1997). Embora, experimentalmente a possibilidade de reativar o vírus em gatos com infecção regressiva, pois a infecção suprimida pelo sistema imune pode ter o quadro alterado por hormônios corticosteroides (ROJKO et al., 1982).

Devido a isso foi desenvolvido um experimento para validar um protocolo de PCR em tempo real para detecção do DNA viral do FeLV exógeno que possa estar latente. A sensibilidade do teste possibilitou estabelecer uma relação mais detalhada entre o vírus e o hospedeiro e, como resultado desse experimento, foi desenvolvida uma nova classificação em quatro categorias de infecção pelo FeLV: abortiva, regressiva, latente e progressiva (TORRES, MATHIASON & HOOVER, 2005).

Gatos com infecção abortiva são aqueles que quando analisados não apresentam antigenemia ou células infectadas, pois eles geram uma resposta imune precoce que anula a replicação viral e elimina essas células, as observações deste estudo também reforçam a possibilidade de alguns indivíduos resistirem a infecção sem demonstrar evidência de

infecção convencional. Gatos com infecção regressiva barram a replicação viral, mas mantêm um pequeno nível de células infectadas e o DNA viral na circulação, tecido linfóide e medula óssea, a reativação ou extinção das células infectadas é possível nessa infecção. Gatos com infecção latente atrasaram a contenção da replicação viral, mantendo um resíduo de provírus moderado. A reativação nesse caso é mais provável se o sistema imune falhar na contenção das células infectadas. Nestes casos a diferenciação entre infecção regressiva e latente depende da antigenemia transitória ter sido reconhecida. Os gatos com infecção progressiva são aqueles que não contiveram a replicação viral e tem antigenemia persistente além de grande quantidade de DNA viral nos tecidos (TORRES, MATHIASON & HOOVER, 2005; TORRES et al., 2008).

Outra classificação desenvolvida recentemente se baseia na existência de gatos sem antigenemia com a presença do provírus sem a possibilidade de eliminar o vírus, mas havendo possibilidade de reativação, definindo quatro categorias de infecção: abortiva, regressiva, progressiva e focal ou atípica. A infecção progressiva é caracterizada por viremia persistente e desenvolvimento de doenças associadas ao FeLV, portanto é idêntica àquela contida na classificação anterior, na infecção abortiva uma resposta humoral e celular efetiva elimina a replicação, os gatos nunca se tornam virêmicos e não são detectados antígeno, RNA ou DNA proviral mas a real ocorrência dessa situação é desconhecida (HARTMANN, 2012). Acredita-se que a infecção abortiva possa ocorrer quando o animal é exposto a doses reduzidas do vírion (MAJOR et al., 2010).

Na infecção regressiva ocorre replicação viral e viremia antes ou logo após a invasão da medula óssea onde o vírus se replica através de monócitos e linfócitos infectados e ocorre eliminação viral na saliva. A viremia neste caso é transitória e cessa em semanas ou meses, mas o vírus não é eliminado completamente porque o DNA do provírus está em latência nas células tronco da medula óssea, portanto pode ocorrer reativação da infecção quando ocorre imunodepressão. A infecção focal é relatada em 10% das infecções experimentais e observada nas infecções naturais, porém é mais rara, e caracterizada por replicação viral persistente em sítio atípico, como glândula mamária ou bexiga, levando a produção intermitente ou baixa de antígenos, causando resultado fracamente positivo ou discordante entre testes para detecção de antígeno (HARTMANN, 2012).

## 7. IMUNIDADE DO HOSPEDEIRO

Os anticorpos neutralizantes contra vírus (VNAs) e os linfócitos T citotóxicos (CTLs) são os mecanismos da resposta imune que influenciam o efeito da exposição ao FeLV. Os VNAs têm como alvo predominante os epítomos localizados nas proteínas do envelope e transmembrana (DUNHAN & GRAHAM, 2008). Gatos que se recuperaram de infecção desenvolveram forte resposta com anticorpos contra gp70 e p15E/p12E, mas sem demonstrar anticorpos para proteínas gag (JARRETT, 1999). Gatos neonatos vindos de fêmeas imunizadas contra FeLV adquirem uma proteção passiva por transferência de anticorpos materna (DUNHAN & GRAHAM, 2008). Há dois mecanismos de ação dos VNAs, o principal mecanismo de ação é baseado na habilidade dos VNAs neutralizarem vírus maduros no soro, um segundo mecanismo pode ser baseado na ação dos anticorpos diretamente contra as células infectadas por FeLV (LUTZ et al., 1980)

Os animais que eliminam a infecção antes ou após uma breve viremia desenvolvem altos níveis de anticorpos, ao contrário dos persistentemente infectados que desenvolvem níveis muito baixos de VNAs, o que levaria a concluir que o nível de VNAs está correlacionado com o desfecho da infecção, além disso, a quantidade de VNAs para componentes específicos do vírus também teria importância sobre a recuperação (LUTZ et al., 1980). Todavia os VNAs não necessariamente mediam a recuperação da infecção, em um estudo recente os gatos recuperados desenvolveram níveis de VNAs significativos até depois do clearance do vírus em gatos com viremia transitória, sugerindo que a presença de replicação do vírus pode sub-regular esse mecanismo (FLYNN et al., 2002). Os altos títulos de VNAs são demonstrados como bons indicadores de imunidade protetiva em gatos expostos ao vírus (DUNHAN & GRAHAM, 2008).

Os CTLs são reconhecidos como uma das primeiras defesas do hospedeiro na resposta a infecção viral e tem papel no controle da replicação em infecções persistentes e *clearance* do vírus em infecções agudas (FLYNN et al., 2002). A magnitude da resposta varia entre os indivíduos, a maior resposta de CTL nos tecidos linfoides é manifestada por animais vacinados, e animais com viremia transitória que se recuperam após a exposição tem mais CTLs que animais persistentemente virêmicos, onde há um baixo número de CTLs específicas, determinando sua inabilidade em controlar replicação viral e persistência da infecção (FLYNN, HANLON & JARRETT, 2000).

CTLs específicas contra vírus podem ser detectadas antes de uma semana após a exposição em gatos que se recuperam, enquanto que em gatos persistentemente infectados a

resposta de CTL não é evidente antes de quatro a sete semanas após a exposição, o atraso da resposta permite a infecção de grande reservatório de células hospedeiras (FLYNN et al., 2002). Além do atraso as CTLs de gatos que falham na recuperação após desafio experimental apresentam menor tempo de vida das CTLs específicas contra vírus (DUNHAN & GRAHAM, 2008). As CTL específicas contra vírus são um componente significativo no desfecho da infecção por FeLV, essa informação é baseada na detecção de CTLs reconhecendo antígenos gag e pro significativamente maiores em viremia transitória quando comparados a viremia persistente, embora a diferença entre CTLs específicas para env não seja significativa (FLYNN, HANLON & JARRETT, 2000). Além disso a transferência de uma infusão de linfócitos T CD4 e CD8 demonstrou reduzir a carga de DNA proviral em gatos persistentemente infectados, indicando papel direto dos linfócitos T no controle da viremia (DUNHAN & GRAHAM, 2008). Uma resposta hospedeira vigorosa de CTLs específicas para FeLV pode efetivamente eliminar vírus replicantes resultando em proteção no desafio vacinal ou recuperação de infecção em gatos expostos (FLYNN, HANLON & JARRETT, 2000).

## 8. DETERMINANTES DA PATOGÊNESE

Apesar da simplicidade do genoma dos retrovírus, o FeLV ocorre na natureza como um grupo complexo de viroses devido à variações genéticas resultantes de erros de replicação e da recombinação com enFeLV, a consequência dessas variações é a geração de uma população viral geneticamente diversa, moldada pelas pressões seletivas *in vivo* de resposta imune e disponibilidade limitada de células alvo adequadas para transmissão e persistência (OVERBAUGH & BANGHAM, 2001).

Do ponto de vista genético, a malignidade do FeLV depende de pelo menos três fatores determinantes:

1. Sequências reguladoras de transcrição, localizadas nas LTRs, pois regulação da expressão gênica é capaz de agir estimulando a transcrição dos genes virais e dos genes do hospedeiro próximos ao local de integração do provírus (BOLIN & LEVY, 2011). As LTR apresentam regiões de variação genética, como regiões de duplicação de acentuadores ou mutações, que são associadas a vantagens transcricionais e evolução de doenças específicas (NISHIGAKI et al., 1997, CHANDHASIN et al., 2004)

2. Variações na glicoproteína de superfície agem como determinantes do tropismo e sua afinidade com o receptor influencia a taxa de propagação do vírus (BOLIN & LEVY, 2011). A sequência da glicoproteína de superfície e o receptor ao qual ela se liga são utilizados para classificar os subgrupos de diferente patogenicidade do FeLV (NEIL et al., 1991). A glicoproteína possui três regiões variáveis (A, B e C) que são domínios funcionais necessários para interação com receptor e entrada na célula, a região variável A (VRA) é o determinante primário de ligação ao receptor e a região variável B (VRB) é o determinante secundário para a eficiência da infecção (TAILOR & KABAT, 1997), uma região adjacente rica em prolina (PRR) que se liga ao receptor da hospedeira e media alterações de conformação necessárias leva à fusão do envelope viral a membrana celular (LAVILLETE et al., 1998).

3. Ativação de oncogenes celulares, pois com o genoma estruturado em gag, pol e env, o FeLV não codifica genes diretamente atribuídos a malignidade, mas ele ativa oncogenes adjacentes ao local de integração do provírus por efeito das LTRs em promover ou acentuar transcrição de genes hospedeiros, a ativação do oncogene leva a transformação celular e expansão da neoplasia na qual o provírus integrado é clonado (BOLIN & LEVY, 2011).

## 9. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Quando o FeLV se manifesta clinicamente os sinais são variados e inespecíficos, dependem do sistema envolvido e da presença de doenças secundárias (ETTINGER & FELDMANN, 2005). Alguns dos sinais clínicos mais relatados são: perda de peso, febre, desidratação, rinite, diarreia, conjuntivite, infecções orais, linfadenopatias e abscessos (ARJONA et al., 2000; ETTINGER & FELDMANN, 2005). As doenças mais comumente causadas pela infecção progressiva por FeLV são as neoplasias, os distúrbios hematopoiéticos, doenças imunomediadas, imunodepressão e outras síndromes (incluindo distúrbios reprodutivos e neuropatias) (LUTZ et al., 2009; HARTMANN, 2012). O prognóstico dos gatos com infecção progressiva é desfavorável, embora alguns permaneçam saudáveis por alguns anos antes de uma doença associada a FeLV se manifestar (HOFMANN-LEHMAN et al., 1995). Aproximadamente de 70 a 90% desses gatos morrem entre 18 meses e 3 anos (HARDY et al., 1976).

O mecanismo exato para as diversas respostas clínicas na infecção progressiva não é completamente entendido (HARTMANN, 2011) no entanto, sabe-se que o curso da doença é determinado pela combinação de fatores entre o agente e o hospedeiro. Nesse sentido o principal fator do hospedeiro que determina o desfecho da doença é a idade do gato no momento da infecção (LUTZ et al., 2009; HARTMANN, 2011).

### 9.1. Neoplasias

O FeLV pode causar diversos tipos de tumores, principalmente linfoma e leucemia, menos comumente outras neoplasias hematopoiéticas e o fibrossarcoma. A ocorrência de osteocondroma e neuroblastoma também está associada a infecção, mas o papel do vírus na gênese desses tumores ainda não foi determinado (HARTMANN, 2011). O vírus promove o desenvolvimento de neoplasias através da mutagênese insercional, causada pela inserção do provírus do FeLV próximo a um oncogene, geralmente *myc*, no genoma hospedeiro causando ativação e super-expressão do gene levando a proliferação descontrolada da célula (BOLIN & LEVY, 2011; DUNHAN & GRAHAM, 2008; HARTMANN, 2011). Um segundo mecanismo é denominado de transdução e ocorre quando um provírus de FeLV adquire oncogenes celulares, como *myc*, por recombinação (DUNHAN & GRAHAM, 2008, HARTMANN, 2012). Recentemente foi demonstrado que a rota de sinalização NFkappaB, que está intimamente associada ao desenvolvimento de neoplasias quando estimulada cronicamente,

pode ser ativada por um transcripto de RNA não codificante gerado pela atividade transativacional da região U3 LTR (FORMAN et al., 2009)

Atualmente doze sítios de integração de FeLV associados a linfoma estão identificados em seis loci: c-myc, flvi-1, flvi-2 (contém bmi-1), fit-1, pim-1 e flit-1, a associação se baseia no fato de c-myc ser um proto-oncogene e bmi-1 e pim-1 são colaboradores do myc, fit-1 está ligado a myb e a inserção de flit-1 está associada a superexpressão de genes celulares, como o receptor de ativina semelhante a quinase 1 (ACVRL1) (FUJINO, OHNO & TSUJIMOTO et al., 2008). Os linfomas mediastinais induzidos por FeLV demonstram um padrão distinto de ativação de oncogene, através de integração proviral ou transdução de c-myc, bmi-1, pim-1 ou fit-1, geralmente envolvendo mais de um locus ao mesmo tempo (BOLIN & LEVY, 2011). O flit-1 parece ter papel no desenvolvimento de linfoma de timo representando um domínio de integração de provírus que influencia o surgimento de linfomas pela mutagênese insercional, também ocorre detecção de expressão de RNA de ACVRL1 em linfomas de timo com rearranjo em flit 1 (FUJINO et al., 2009).

Em leucemias mielóides agudas, a clonagem da região LTR nessa neoplasia demonstra que há frequentes repetições de acentuadores da região anterior que conferem função acentuada a expressão de genes em células mielóides sugerindo associação dessas repetições com geração de neoplasias (NISHIGAKI et al., 1997).

Gatos infectados com FeLV tem maior risco de desenvolvimento de linfomas e inicialmente um grande percentual dos gatos que apresentavam linfoma estavam concomitantemente infectados. Ao longo do tempo esse percentual foi reduzido, acompanhando a redução da prevalência viral. Todavia, o material genético do vírus pode ser encontrado em animais negativos apresentando linfoma concluindo que o vírus pode ser responsável por mais casos de neoplasia que se imagina, embora ainda não seja claro como a infecção regressiva possa ser responsável pelas neoplasias pois os estudos são controversos (DUNHAN & GRAHAM, 2008; HARTMANN, 2012). Os linfomas se manifestam nas formas: mediastinal (comumente associado a infecção por FeLV, principalmente em gatos com menos de três anos, se desenvolve na área do timo e pode causar efusão pleural, os sinais clínicos associados são dispneia, regurgitação e síndrome de horner), alimentar (ocorre em animais mais velhos geralmente negativos para FeLV em testes de rotina, apresenta como sinais clínicos anorexia, perda de peso, vômito e diarreia), multicêntrico (metade dos animais é FeLV negativo nos testes de rotina) e atípico ou extranodal (os animais raramente tem

resultado positivo para FeLV nos testes de rotina, envolve rins, olhos, sistema nervoso central, pele) (ETTINGER & FELDMANN, 2005).

O fibrossarcoma na infecção por FeLV é causado pela recombinação de FeLV-A com oncogenes celulares gerando o FeSV, que adquire oncogenes como *fes*, *fms* ou *fgr* (BESMER et al., 1983), tornando o FeSV um vírus transformador com malignidade policlonal gerando neoplasia multifocal após curta incubação, geralmente em gatos jovens, gerando nódulos cutâneos ou subcutâneos invasivos e de crescimento rápido com metástase em pulmão e outros órgãos (PEDERSEN et al., 1984).

## 9.2. Distúrbios hematopoiéticos

A supressão da medula óssea é a síndrome clínica mais comumente associada ao FeLV (ETTINGER & FELDMANN, 2005), e as alterações hematológicas descritas em associação com o vírus incluem anemia, neutropenia, anormalidades plaquetárias, pancitopenia e mieloblastopenia. Para a maioria dos mecanismos que levam a supressão da medula, a replicação ativa do vírus é necessária, embora já tenha sido demonstrado que alguns gatos infectados por FeLV sem viremia podem causar supressão da medula óssea (STÜTZER et al., 2010). Sugere-se que nesse caso a integração do provírus interrompeu ou inativou genes celulares ou alterou a expressão de genes adjacentes. O provírus de FeLV também pode causar distúrbios na medula pela indução de antígenos de superfície levando a destruição imunomediada da célula (HARTMANN, 2011).

A anemia é a principal complicação não neoplásica causada pela infecção por FeLV (GLEICH & HARTANN, 2009) e pode ter várias causas. Estima-se que apenas 10% das anemias sejam regenerativas (SHELTON & LINENBERGER, 1995), as demais são arregenerativas causadas pelo efeito supressor do vírus na medula óssea, através da infecção primária das células tronco hematopoiéticas e células do estroma da medula óssea. Além disso, a anemia arregenerativa ocasionada pelo FeLV pode estar associada a anemia da doença crônica devido a alta concentração de citocinas inflamatórias (HARTMANN, 2011).

As anemias regenerativas podem ser causadas por hemólise ou hemorragia, o vírus tem capacidade de induzir uma anemia hemolítica imunomediada (AHIM) secundária, mas esse tipo de anemia também pode ocorrer em gatos imunodeprimidos pelo FeLV que são infectados por agentes infecciosos oportunistas, o principal agente relatado nesses casos é o *Mycoplasma haemofelis* (SCOTT et al., 1976; KIRK et al., 1986). A anemia regenerativa por

perda de sangue também pode ocorrer em gatos que apresentam trombocitopenia ou trombocitopatias (HARTMANN, 2011).

A aplasia pura de células vermelhas ocasiona uma anemia arregenerativa em decorrência da infecção por FeLV-C. O FLVCR foi identificado como uma proteína exportadora de heme citoplasmático presente em células que tem alta taxa de síntese ou transporte de heme, e a interferência das proteínas de superfície do envelope de FeLV-C sobre a expressão e função do FLVCR causa a perda de progenitores eritróides porque o transportador exerce função na diferenciação entre as unidades formadoras de crescimento rápido eritróide e as unidades formadoras de colônia eritróide (QUIGLEY et al., 2004). Os achados laboratoriais incluem anemia severa (hematócrito <10%) e ausência de reticulócitos, na análise da medula verifica-se ausência de precursores eritróides e elevação da relação mielóide-eritróide, os precursores mielóides e megacariocíticos estão normais (WEISS & WARDROP, 2011).

O linfoma ou a leucemia desenvolvidos pelos gatos infectados por FeLV podem gerar uma infiltração celular na medula que substitui os precursores eritróides levando a uma anemia arregenerativa hipoproliferativa (HARTMANN, 2012).

A pancitopenia pode ocorrer nos gatos infectados. Nestes animais, a medula apresenta-se hipocelular ou com áreas de necrose, provavelmente pelo vírus afetar os precursores mais próximos ao nível de células tronco, em alguns gatos a hematopoiese cíclica com flutuação nas contagens celulares pode ocorrer (HARTMANN, 2012). As alterações da função celular de células acessórias da medula óssea que fornecem sustentação estrutural, moléculas citoadesivas e citocinas reguladoras do crescimento podem ser provocadas pelo vírus através da alteração de níveis de RNAm de citocinas de forma geral ou específica contribuindo para a patogênese (LINENBERGER & DENG, 1999).

As trombocitopenias apresentadas pelos gatos geralmente são secundárias ao efeito supressor do vírus sobre a medula, pois os megacariócitos também são células alvo da infecção progressiva por FeLV, ou pela infiltração leucêmica (HARTMANN, 2012). Pode ocorrer, de forma pouco frequente, a trombocitopenia imunomediada que geralmente acompanha a anemia hemolítica imunomediada (DAY, 1998). As trombocitopatias, induzidas por alterações na conformação, função e redução da vida útil das plaquetas, foi relacionada uma cepa isolada do vírus (FeLV Kawakami-Theilen) que é responsável pelas distrombopoieses (BOYCE et al., 1986).

A linfopenia e neutropenia ocorrem durante a primeira fase de infecção por FeLV devido a efeito citopático de replicação do vírus nos linfócitos e nos precursores

granulocíticos. Nessa etapa, pode-se verificar a redução nos níveis de linfócitos CD4 e em menor grau de linfócitos CD8, causando diminuição na proporção CD4/CD8 (HOFMANN-LEHMANN et al., 1997; COLLADO et al., 2012; HARTMANN, 2012)

A mieloblastopenia (também chamada de enterite associada a FeLV ou síndrome semelhante a panleucopenia felina) consiste em uma leucopenia severa ( $< 3000$  células/ $\mu\text{L}$ ), enterite e destruição do epitélio das criptas intestinais, apresentando sinais clínicos como diarreia hemorrágica, vômito, anorexia e perda de peso. Atualmente não está claro se a mieloblastopenia é causada pelo FeLV, como se acreditava no passado, ou pela coinfeção com o vírus da panleucopenia felina dependente de uma cepa de FeLV, dado que partículas desse vírus foram encontradas em animais infectados por FeLV apresentando a síndrome (LUTZ et al., 1995; KIPAR et al., 2000).

### **9.3. Imunodepressão**

A manifestação clínica mais importante da infecção por FeLV é a imunodepressão, que pode levar a infecções secundárias e aumentar o risco de tumores. Os mecanismos utilizados pelo vírus não estão completamente elucidados, dado que os animais infectados apresentam vários graus de imunossupressão (HARTMANN, 2012). Além do efeito direto do vírus que induz linfopenia e neutropenia já descrito nos distúrbios hematopoiéticos, existem cepas variantes de FeLV, como o FeLV-T que é o subgrupo mais associado a imunodepressão, que apresentam tropismo por linfócitos T necessitam do receptor Pit-1 e do correceptor FeLIX, sintetizado por um enFeLV, para serem capazes de infectar essas células (DUNHAN & GRAHAM, 2008).

Uma cepa isolada de FeLV induzindo imunodeficiência fatal (FeLV-FAIDS) foi caracterizada contendo uma sequência variante de env, por mutações de inserção e deleção de aminoácidos, indicando que a proteína de envelope gp70 é o maior efetor de imunodeficiência (POSS, MULLINS & HOOVER, 1989).

Há evidências sugerindo que a proteína transmembrana p15E é parcialmente responsável pela imunossupressão do FeLV, por suprimir a atividade dos polimorfonucleados em respostas antigênicas e mitogênicas nos gatos (LAFRADO et al., 1987). O vírus também parece exercer uma redução temporária na habilidade dos linfócitos T em produzir e responder a certas citocinas, esse mecanismo pode ser mediado pela p15E (OROSZ et al., 1985).

## **9.4. Doenças imunomediadas**

Os gatos infectados por FeLV estão predispostos a ocorrência de doenças imunomediadas pela desregulação causada por perda da atividade celular supressora dos linfócitos T e formação de complexos antígeno-anticorpo. No FeLV, as doenças relatadas são AHIM, glomerulonefrite, uveíte e poliartrite (HARTMANN, 2012)

Gatos infectados por FeLV com glomerulonefrite apresentam mais antígenos virais circulantes que os demais infectados, os antígenos que levam a formação de complexos, além da partícula viral, podem ser proteínas livres como gp70, p27 e p15E (TUOMARI et al, 1984)

## **9.5. Outras síndromes**

### **9.5.1. Síndrome Fading Kitten**

Os filhotes infectados por via transplacentária, ao nascer ou durante a amamentação, que se tornam progressivamente infectados desenvolvem essa síndrome que se caracteriza por atrofia do timo, desidratação e hipotermia com morte nas duas primeiras semanas de vida (HARDY et al., 1976).

### **9.5.2. Síndrome Reprodutiva**

Se caracterizam por falhas reprodutivas em forma de reabsorção fetal, aborto com expulsão de fetos de aspecto normal e morte neonatal se ocorrer infecção por FeLV in útero, gatos com neutropenia podem apresentar endometrite bacteriana associada ao aborto (HARDY et al., 1976).

### **9.5.3. Síndrome Neurológica**

Na infecção FeLV, os sinais neurológicos são principalmente causados por linfoma e infiltrações linfocíticas no cérebro e medula espinhal que induzem a compressão dessas estruturas que, em certos casos, os exames de imagem e a necropsia não detectam essas alterações. Nos casos em que não há alteração morfológica há descrição de anisocoria, midríase e síndrome de Horner (HARTMANN, 2012). Efeitos neurotóxicos do vírus também são discutidos, assim como na síndrome da imunodeficiência adquirida humana em que as

glicoproteínas do envelope poderiam induzir o aumento de cálcio intracelular levando a morte dos neurônios. (FAILS et al., 1997).

O curso clínico envolve disfunção neurológica progressiva e a análise microscópica das lesões demonstram que a substância branca da medula espinhal e do cérebro apresentam degeneração com dilatação da bainha de mielina e axônios túrgidos, o efeito citopático direto do vírus é sugerido por achados de imuno-histoquímica demonstrando expressão de p27 nos neurônios, células endoteliais e células da glia, e amplificação de DNA proviral na medula espinhal (CARMICHAEL, BIENZLE & MCDONNELL, 2002).

## 10. DIAGNÓSTICO

Devido à importância de conhecer o status sanitário dos gatos para o controle das infecções por retrovírus, a American Association of Feline Practitioners estabeleceu os seguintes critérios para testar os animais em diferentes momentos de sua vida: gatos doentes mesmo tendo resultado negativo no passado; gatos e filhotes recém-adquiridos (caso sejam negativos devem ser retestados em 30 dias); gatos expostos a gatos infectados ou com status indefinido (retestados após 30 dias para FeLV); gatos vivendo em casas com infectados devem ser testados anualmente; gatos com comportamento e em ambiente de risco (acesso a rua em locais de alta densidade de gatos, animais com evidência de brigas); gatos antes da vacinação; os doadores de sangue ou tecido devem ser negativos para os testes de triagem e pela PCR (LEVY et al., 2008).

Muitos ensaios tem sido desenvolvidos para detecção do FeLV, e o entendimento a respeito do tipo de teste utilizado e o componente viral analisado são essenciais para a interpretação do resultado (DUNHAN & GRAHAM, 2008). Os testes podem ser divididos em duas categorias: direto (que compreende a detecção de antígenos ou ácidos nucleicos e o isolamento viral) e indireto (detecção de anticorpos).

### 10.1. Detecção de Antígenos

No FeLV, proteínas estruturais internas são produzidas em grande quantidade no citoplasma da célula hospedeira durante a replicação do vírus. A maioria delas não é empacotada para formar partículas virais então elas permanecem na célula ou ficam solubilizadas no plasma, devido a isso a proteína p27 está presente em grande quantidade no sangue e é um marcador adequado para detecção de gatos infectados por FeLV (ETO et al., 2003). Na detecção de antígenos podem ser utilizados os testes de imunocromatografia, ELISA e IFA, na imunocromatografia os resultados de sensibilidade e especificidade, e o princípio de funcionamento são similares ao ELISA (LUTZ et al., 2009, ETO et al. 2003).

O ELISA utilizado atualmente foi desenvolvido utilizando três anticorpos monoclonais contra diferentes epitopos da proteína p27 do FeLV, que tem capacidade de reagir com diferentes isolados de FeLV sem que ocorra reação cruzada contra outras retrovíroses (LUTZ et al., 1983). A detecção de p27 pode ser em amostras sangue total, soro ou plasma e o teste detecta positivos a partir da quarta semana de infecção, dado que o resultado positivo ocorre antes da medula óssea ser atingida. Por esse motivo, o teste pode

refletir uma viremia transitória ou persistente sendo que, para diferenciar o tipo de viremia o teste deve ser repetido após um intervalo de tempo (LEVY et al., 2008). Como o ELISA é o teste recomendado para a triagem e com vários kits disponíveis no mercado, diversos estudos para avaliar a sensibilidade, especificidade e valores preditivos são realizados para definir testes inaceitáveis por dificuldade de interpretação ou testes inválidos (HARTMANN et al., 2007).

A IFA é realizada para detectar componentes *gag* em esfregaços de sangue ou medula óssea, em granulócitos, linfócitos e plaquetas e a detecção só ocorre após o vírus infectar a medula. Nesse caso, gatos com infecção regressiva ou que resistiram a infecção da medula apresentam resultado negativo e os persistentemente virêmicos apresentam resultado positivo. A detecção pode estar prejudicada em amostras com leucopenia ou com poucos leucócitos infectados, além disso, os eosinófilos tem tendência a ligar-se com o conjugado fluorescente resultando em falso positivo (LUTZ et al., 2009).

Em 1972 com a introdução do teste de IFA para FeLV seus resultados foram utilizados para elucidar diversas questões relacionadas a patogênese do vírus, e em 1979 a introdução do teste de ELISA possibilitou aos veterinários testar os animais no hospital. Logo que isso ocorreu, resultados discordantes entre os testes foram obtidos, principalmente entre ELISA positivo e IFA negativo, ao longo dos anos a correlação entre os resultados dos testes melhorou (HARDY & ZUCHERMAN, 1991). Em um trabalho comparando as técnicas, foi demonstrado que embora haja contradição entre os resultados há duas explicações para justificar: algumas infecções por FeLV induzindo citopenias severas podem induzir um falso negativo na IFA devido ao número limitado de células circulantes, ou infecções localizadas em gatos sem antígenos virais presentes nas células do sangue mas detectáveis no epitélio da glândula salivar (LEWIS et al., 1987). Inicialmente também foi atribuída a discordância de resultados devido a erro na execução do teste de ELISA pelos clínicos comparando com a execução da IFA que é realizada por equipe especializada de laboratoristas (HARDY & ZUCHERMAN, 1991).

Os pacientes com resultados discordantes devem ser testados novamente em um mês, caso o resultado de ambos seja positivo isso é atribuído a menor sensibilidade da IFA em detectar títulos menores de p27 nas células infectadas, ao contrário do ELISA que é capaz de detectar menores quantidades de p27 no plasma e soro, caso o resultado discordante permaneça sendo ELISA positivo e IFA negativo esses animais provavelmente são portadores de uma infecção focal, também pode ocorrer resultado discordante com IFA positivo e ELISA

negativo, o que indica falso positivo em algum dos testes, mais comumente em IFA (HARDY & ZUCHERMAN, 1991).

## **10.2. Detecção de Ácidos Nucleicos**

A detecção de RNA viral ou DNA proviral é feita a partir da PCR convencional de materiais como sangue, medula óssea e tecidos, e quando otimizado, a PCR em tempo real é uma metodologia muito sensível capaz de decidir casos de resultados sorológicos discordantes (LEVY et al., 2008). Em um estudo comparando a PCR em tempo real para detecção de DNA proviral com a detecção de antígeno p27 por ELISA, 10% dos gatos com resultado negativo no ELISA foram positivos na PCR, o que entra em contradição com o estudo anterior de Myiazawa & Jarrett (1997) que relatava boa correlação entre o ELISA e a PCR convencional, menos sensível que a de tempo real (HOFMAN-LEHMANN et al., 2001).

A PCR quantitativa consegue correlacionar altas leituras de vírus com viremia, mas não consegue distinguir gatos virêmicos e não virêmicos, o que seria essencial para o controle da infecção e diagnóstico de doenças associadas ao vírus (DUNHAN & GRAHAM, 2008). Através do desenvolvimento de protocolos para detecção de DNA proviral em gatos nos estágios iniciais e avançados de infecção também foi possível redefinir as categorias da infecção por FeLV (TORRES et al., 2005).

Um estudo sugere que a PCR com RNA viral extraído de um pool de amostras de saliva tem alta correlação com os resultados de testes sorológicos, sendo uma alternativa importante para detectar o vírus em gatos que vivem em casa com muitos animais ou em abrigos (GOMES-KELLER et al., 2006). O uso da PCR para detectar RNA proviral através de sangue total, soro, plasma, saliva e fezes permite detectar e quantificar o vírus na ausência de células, mas não provê a mesma informação que a PCR para detectar DNA proviral. Em gatos que suspenderam a antigenemia, o resultado é negativo para RNA enquanto ele permanece positivo para o provírus, mas há casos onde pode ser detectada pequena quantidade de RNA embora o teste para antígeno seja negativo (LUTZ et al., 2009).

## **10.3. Isolamento Viral**

O isolamento viral é o padrão ouro para o diagnóstico de FeLV, ele indica a presença do vírion, e sua detecção é de crítica importância no controle da infecção, todavia esse método

requer tempo de cultura prolongado, de até 10 dias, e poucos laboratórios conduzem esse tipo de teste (DUNHAN & GRAHAM, 2008).

#### **10.4. Detecção de Anticorpos**

A detecção de anticorpos não é utilizada para diagnóstico de FeLV, o resultado deste método indireto é difícil de interpretar pois alguns gatos podem desenvolver anticorpos para o enFeLV (LUTZ et al., 2009). Os animais vacinados podem ou não desenvolver títulos de anticorpos detectáveis. Aqueles que se recuperam da infecção desenvolvem título maior e mais precoce de anticorpos do que os persistentemente virêmicos, então a detecção de anticorpos seria um indicador de imunidade para gatos que tiveram contato com o vírus (DUNHAN & GRAHAM, 2008).

## **11. CONCLUSÃO**

O FeLV possui patogenicidade variável entre seus subtipos e as síndromes clínicas associadas a infecção progressiva tem grande impacto sobre o indivíduo acometido, pois apesar da existência de tratamentos de suporte o agente compromete consideravelmente a expectativa e qualidade de vida do hospedeiro. Atualmente, a biologia molecular demonstra ser essencial no contexto dessa enfermidade, pois além de elucidar o ciclo do vírus, as formas de infecção e os mecanismos de patogenicidade, atua no desenvolvimento de técnicas diagnósticas sensíveis e de vacinas eficientes para que o controle da doença seja efetivo e para que sua prevalência possa ser reduzida nas populações que possuem felinos infectados.

## REFERÊNCIAS

AHMAD, S. & LEVY, L. S. The frequency of occurrence and nature of recombinant feline leukemia viruses in the induction of multicentric lymphoma by infection of the domestic cat with FeLV-945. **Virology**, v. 403, n. 2, p. 103-110. 2010.

AL-KAPPANY, Y. M. et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and concurrent *Bartonella* spp., feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, and *Dirofilaria immitis* infections in Egyptian cats. **The Journal of parasitology**, v. 97, n. 2, p. 256-258. 2011.

ALMEIDA, N. Ocorrência de infecção pelo vírus da FeLV em gatos domésticos do município do Rio de Janeiro e Baixada Fluminense e análise de fatores de risco para infecção. 2009. 40 f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica. 2009.

ANDERSON, M. M. et al. Feline Pit2 functions as a receptor for subgroup B feline leukemia viruses. **Journal of virology**, v. 75, n. 22, p. 10563-10572. 2001.

ANDERSON, M. M. et al. Identification of a cellular cofactor required for infection by feline leukemia virus. **Science**, v. 287, n. 5459, p. 1828-1830. 2000.

AQUINO, L. Ocorrência do vírus da leucemia felina no DF e suas alterações laboratoriais. 2012. 93 f. Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília, Brasília. 2012.

ARJONA, A. et al. Seroepidemiological survey of infection by feline leukemia virus and immunodeficiency virus in Madrid and correlation with some clinical aspects. **Journal of clinical microbiology**, v. 38, n. 9, p. 3448-3449. 2000.

BANDE, F. et al. Prevalence and risk factors of feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus in peninsular Malaysia. **BMC veterinary research**, v. 8, n. 1, p. 33. 2012.

BANDECCHI, P. et al. Prevalence of feline immunodeficiency virus and other retroviral infections in sick cats in Italy. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 31, n. 3, p. 337-345. 1992.

BARBOSA, F. C. CHRISTIANINE, M. P. D. T. & WALDEMARIN, K. C. A. Prevalência de Leucemia felina em Gatos Domésticos de Uberlândia-MG; Prevalence of feline leukemia in domestic cats of Uberlândia-MG. **Arq. ciênc. vet. zool. UNIPAR**, v. 5, n. 2, p. 207-211. 2002.

BECHTEL, M. K. et al. Recombinant feline leukemia virus (FeLV) variants establish a limited infection with altered cell tropism in specific-pathogen-free cats in the absence of FeLV subgroup A helper virus. **Veterinary Pathology Online**, v. 36, n. 2, p. 91-99. 1999.

BESMER, P. et al. The Parodi-Irgens feline sarcoma virus and simian sarcoma virus have homologous oncogenes, but in different contexts of the viral genomes. **Journal of virology**, v. 46, n. 2, p. 606-613, 1983.

BOLIN, L. L. AHMAD, S. & LEVY, L. S. The surface glycoprotein of a natural feline leukemia virus subgroup A variant, FeLV-945, as a determinant of disease outcome. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 143, n. 3, p. 221-226. 2011.

BOLIN, L. L.; LEVY, L. S. Viral Determinants of FeLV Infection and Pathogenesis: Lessons Learned from Analysis of a Natural Cohort. **Viruses**, v. 3, n. 9, p. 1681-1698, 2011.

BOYCE, J. T. et al. Feline leukemia virus-induced thrombocytopenia and macrothrombocytosis in cats. **Veterinary Pathology Online**, v. 23, n. 1, p. 16-20, 1986.

CARMICHAEL, K. P.; BIENZLE, D.; MCDONNELL, J. J. Feline leukemia virus-associated myelopathy in cats. **Veterinary Pathology Online**, v. 39, n. 5, p. 536-545, 2002.

CHANDHASIN C, LOBELLE-RICH P & LEVY LS. Feline leukaemia virus ltr variation and disease association in a geographical and temporal cluster. **J Gen Virol**. v. 85, p. 2937–2942, 2004.

COELHO, F. M. et al. Occurrence of feline leukemia virus in *Felis catus* in Belo Horizonte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, n. 3, p. 778-783. 2011.

COFFIN, J.M. HUGHES, S.H. VARMUS, H.E. (Eds). **Retroviruses**. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1997. 843 p.

COLLADO, V. M. et al. Epidemiological Aspects and Clinicopathological Findings in Cats Naturally Infected with Feline Leukemia Virus (FeLV) and/or Feline Immunodeficiency Virus (FIV). **Open Journal of Veterinary Medicine**, v. 2, n. 1, p. 13-20. 2012.

COSTA, U. M. et al. Detection of feline leukemia virus (FeLV) antigen from 1992 to June 2000 by indirect immunofluorescence test in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. **Journal of the Brazilian Society for Virology**, v. 5, n. 1, p. 94-95, 2000

COURCHAMP, F. et al. Dynamics of two feline retroviruses (fiv and felv) within one population of cats. **Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, v. 264, n. 1383, p. 785-794. 1997.

DAY, M. J. Immune-mediated thrombocytopenia. **The Veterinary quarterly**, v. 20, p. S43, 1998.

DUARTE, A. et al. Survey of infectious and parasitic diseases in stray cats at the Lisbon Metropolitan Area, Portugal. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v. 12, n. 6, p. 441-446. 2010.

DUNHAN S.P. & GRAHAM E. Retroviral Infections of Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 38, p. 879-901. 2008.

ENGLERT, T. et al. Survey of the feline leukemia virus infection status of cats in Southern Germany. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 14, n. 6, p. 392-398. 2012.

ETO, N. et al. Immuno-chromatographic assay for diagnosis of feline leukemia virus infection. **Cytotechnology**, v. 43, n. 1-3, p. 65-72, 2003.

ETTINGER, S.J. & FELDMAN, E.C. (Eds.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6<sup>th</sup> ed. Saint Louis. Elsevier Saunders. 2005. 2.v.

FAILS, A. D. et al. An oligopeptide of the feline leukemia virus envelope glycoprotein is associated with morphological changes and calcium dysregulation in neuronal growth cones. **Journal of neurovirology**, v. 3, n. 3, p. 179-191, 1997.

FAN, H. Leukemogenesis by Moloney murine leukemia virus: a multistep process. **Trends in microbiology**, v. 5, n. 2, p. 74-82, 1997.

FIGUEIREDO, A. S. & JÚNIOR, J. P. A. Vírus da leucemia felina: análise da classificação da infecção, das técnicas de diagnóstico e da eficácia da vacinação com o emprego de técnicas sensíveis de detecção viral. **Ciência Rural**, v. 41, n. 11, p. 1952-1959, 2011.

FLYNN, J. N. et al. Longitudinal analysis of feline leukemia virus-specific cytotoxic T lymphocytes: correlation with recovery from infection. **Journal of virology**, v. 76, n. 5, p. 2306-2315. 2002.

FLYNN, J. N. HANLON, L. & JARRETT, O. Feline leukaemia virus: protective immunity is mediated by virus-specific cytotoxic T lymphocytes. **Immunology**, v. 101, n. 1, p. 120-125. 2000.

FORMAN, L.W. et al. Identification of Itr-specific small non-coding rna in felv infected cells. **FEBS Lett**, v. 583, p. 1386-1390, 2009.

FROMONT, E. ARTOIS, M. & PONTIER, D. Epidemiology of feline leukemia virus (FeLV) and structure of domestic cat populations. **The Journal of wildlife management**, p. 978-988. 1998.

FROMONT, E. et al. Modelling the Feline Leukemia Virus (FeLV) in Natural Populations of Cats (*Felis catus*). **Theor Popul Biol**, v. 52, p. 60-70. 1997.

FUCHS, A. BINZEL, L. & LONSDORFER, M. Epidemiology of FeLV and FIV infection in the Federal Republic of Germany. **Tierärztliche Praxis**, v. 22, n. 3, p. 273-277. 1994.

FUJINO, Y et al. Identification of a novel common proviral integration site, flit-1, in feline leukemia virus induced thymic lymphoma. **Virology** v. 386, p. 16–22. 2009

FUJINO, Y., OHNO, K. & TSUJIMOTO, H. Molecular pathogenesis of feline leukemia virus-induced malignancies: insertional mutagenesis. **Vet. Immunol. Immunopathol.** v. 123, p. 138–143, 2008.

GLEICH, S. & HARTMANN, K. Hematology and Serum Biochemistry of Feline Immunodeficiency Virus-Infected and Feline Leukemia Virus-Infected Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, p. 552–558. 2009.

GLEICH, S. E. KRIEGER, S. & HARTMANN, K. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v. 11, n. 12, p. 985-992. 2009.

GRANT, C. K. et al. Natural feline leukemia virus infection and the immune response of cats of different ages. **Cancer Research**, v. 40, n. 3, p. 823-829, 1980.

GOMES-KELLER, M. A. et al. Detection of feline leukemia virus RNA in saliva from naturally infected cats and correlation of PCR results with those of current diagnostic methods. **Journal of clinical microbiology**, v. 44, n. 3, p. 916-922, 2006.

HAGIWARA, M. K. JUNQUEIRA-JORGE, J. & STRICAGNOLO, C. R. Infecção pelo vírus da leucemia felina em gatos de diversas cidades do Brasil. **Clínica Veterinária**, v. 66, p. 44-50. 2007.

HARDY, W.D. et al. Biology of feline leukemia virus in the natural environment. **Cancer Res**, v. 36, p. 582–88, 1976.

HARDY JR, W.D., ZUCKERMAN, E.E. Ten-year study comparing enzyme-linked immunosorbent assay with the immunofluorescent antibody test for detection of feline

leukemia virus infection in cats. In: **Colloquium on FeLV/HV: Tests and Vaccination JAVMA**. 1991.

HARTMANN, Katrin et al. Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v. 9, n. 6, p. 439-445, 2007.

HARTMANN, K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 143, n. 3, p. 190-201, 2011.

HARTMANN, K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. **Viruses**, v. 4, n.11, p. 2684-2710. 2012.

HOFMANN-LEHMANN R, et al. Recombinant FeLV vaccine: long-term protection and effect on course and outcome of FIV infection. *Vet Immunol Immunopathol*, v. 46, p. 127–37, 1995.

HOFMANN-LEHMANN, R. et al. Parameters of disease progression in long-term experimental feline retrovirus (feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus) infections: hematology, clinical chemistry, and lymphocyte subsets. **Clinical and diagnostic laboratory immunology**, v. 4, n, 1, p. 33-42. 1997.

HOFMANN-LEHMANN, Regina et al. Feline leukaemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats. **Journal of General Virology**, v. 82, n. 7, p. 1589-1596, 2001.

HOOVER, E. A., & MULLINS, J. I. Feline leukemia virus infection and diseases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 199, n. 10, p. 1287-1297. 1991.

HOSIE, M. J. ROBERTSON, C. & JARRETT, O. Prevalence of feline leukaemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus in cats in the United Kingdom. **Veterinary Record**, v. 125, n. 11, p. 293-297. 1989.

JARRETT, O. Strategies of retrovirus survival in the cat. **Veterinary Microbiology**. v. 69, p.99-107. 1999.

JARRETT, W.F.H. et al. A virus-like particle associated with leukemia (lymphosarcoma). **Nature**, v. 202, p. 567–569. 1964.

JENKINS, K. S. et al. Prevalence and risk factor analysis of feline haemoplasma infection in New Zealand domestic cats using a real-time PCR assay. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 15, n. 12, p. 1063-1069, 2013.

JESSUP, D. A. et al. Feline leukemia virus infection and renal spirochetosis in a free-ranging cougar (*Felis concolor*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v, 24, n. 1, p. 73-79, 1993.

JUNQUEIRA-JORGE, J. Estudo dos fatores de risco da leucemia viral felina em São Paulo. 2005. 43 f. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, São Paulo. 2005.

KIPAR, A. et al. Expression of viral proteins in feline leukemia virus-associated enteritis. **Veterinary Pathology Online**, v. 37, n. 2, p. 129-136, 2000.

KIRK R.W. (Ed). **Current Veterinary Therapy**. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia. WB Saunders.1986.

KOSHY, R. GALLO, R. C. & WONG-STAAAL, F. Characterization of the endogenous feline leukemia virus-related DNA sequences in cats and attempts to identify exogenous viral sequences in tissues of virus-negative leukemic animals. **Virology**, v. 103, p. 434-445. 1980.

LAFRADO LJ et al. Suppression of in vitro neutrophil function by feline leukaemia virus (FeLV) and purified FeLV-p15E. **J Gen Virol**, v. 68, p. 507–13, 1987.

LAURING, A. S. et al. Genetic and biochemical analyses of receptor and cofactor determinants for T-cell-tropic feline leukemia virus infection. **Journal of virology**, v. 76, n. 16, p. 8069-8078. 2002.

LAVILLETTE D. et al. A proline-rich motif downstream of the receptor binding domain modulates conformation and fusogenicity of murine retroviral envelopes. **J Virol.** v. 72, p. 9955–9965, 1998.

LEE, I. T. et al. Prevalence of feline leukemia virus infection and serum antibodies against feline immunodeficiency virus in unowned free-roaming cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 5, p. 620-622. 2002.

LEIS, J. AIYAR, A. & COBRINIK, D. 3 Regulation of Initiation of Reverse Transcription of Retroviruses. **Cold Spring Harbor Monograph Archive**, v. 23, p. 33-47. 1993.

LEVY, J. et al. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v. 10, n. 3, p. 300-316. 2008.

LEVY, J. K. et al. Infectious diseases of dogs and cats on Isabela Island, Galapagos. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n.1, p. 60-65. 2008.

LEVY, J. K. et al. Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in North America and risk factors for seropositivity. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 3, p. 371-376. 2006.

LEWIS, MARK G. et al. Saliva as a source of feline leukemia virus antigen for diagnosis of disease. **Journal of clinical microbiology**, v. 25, n. 7, p. 1320-1322, 1987.

LIN, J. A. et al. Seroepidemiological survey of feline retrovirus infections in cats in Taiwan in 1993 and 1994. **The Journal of veterinary medical science/the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 57, n.1, p. 161. 1995.

LINENBERGER, M.L.; DENG, T. The effects of feline retroviruses on cytokine expression. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 72, n. 3, p. 343-368, 1999.

LUACES, I. et al. Detection of Feline leukemia virus in the endangered Iberian lynx (*Lynx pardinus*). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 20, n. 3, p. 381-385. 2008.

LUTZ H. et al. Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine & Surgery**. v. 11, p. 565-574. 2009

LUTZ, H. et al. Humoral immune reactivity to feline leukemia virus and associated antigens in cats naturally infected with feline leukemia virus. **Cancer Research**, v. 40, n. 10, p. 3642-3651. 1980.

LUTZ, H. et al. Monoclonal antibodies to three epitopic regions of feline leukemia virus p27 and their use in enzyme-linked immunosorbent assay of p27. **Journal of immunological methods**, v. 56, n. 2, p. 209-220, 1983.

LUTZ, H. et al. Panleukopenia-like syndrome of FeLV caused by co-infection with FeLV and feline panleukopenia virus. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 46, n. 1, p. 21-33, 1995.

MACLACHLAN, N. DUBOVI, E.J. (Eds.). **Fenner's Veterinary Virology**. 4<sup>th</sup> ed. London: Academic Press. 2010. 534 p.

MAJOR, A. et al. Exposure of cats to low doses of FeLV: seroconversion as the sole parameter of infection. **Veterinary research**, v. 41, n. 2, p. 1-10. 2010.

MALIK, R. et al. Prevalences of feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus infections in cats in Sydney. **Australian veterinary journal**, v. 75, n. 5, p. 323-327. 1997.

MARUYAMA, S. et al. Seroprevalence of Bartonella henselae, Toxoplasma gondii, FIV and FeLV infections in domestic cats in Japan. **Microbiology and immunology**, v. 47, n. 2, p. 147. 2003.

MEINERZ, A. R. M. et al. Frequência do vírus da leucemia felina (VLF<sub>e</sub>) em felinos domésticos (*Felis catus*) semidomiciliados nos municípios de Pelotas e Rio Grande. **Ciência Animal Brasileira**, v. 11, n. 1, p. 90-93, 2010.

MENDES-DE-ALMEIDA, F. et al. Sanitary conditions of a colony of urban feral cats (*Felis catus* Linnaeus, 1758) in a zoological garden of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 46, n. 5, p. 269-274. 2004.

MENDOZA, R. ANDERSON, M. M. & OVERBAUGH, J. A putative thiamine transport protein is a receptor for feline leukemia virus subgroup A. **Journal of virology**, v. 80, n. 7, p. 3378-3385. 2006.

MILLÁN, J. & RODRÍGUEZ, A. A serological survey of common feline pathogens in free-living European wildcats (*Felis silvestris*) in central Spain. **European Journal of Wildlife Research**, v. 55, n. 3, p. 285-291. 2009.

MIYAZAWA, T. & JARRETT, O. Feline leukaemia virus proviral DNA detected by polymerase chain reaction in antigenaemic but non-viraemic ('discordant') cats. **Archives of virology**, v. 142, n. 2, p. 323-332. 1997.

MOFYA, S. et al. Seroepidemiological study of Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus in feral and domestic cats in Grenada. **West Indian Veterinary Journal**, v. 8, p. 18-22. 2008.

MUIRDEN, A. Prevalence of feline leukaemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus and feline coronavirus in stray cats sent to an RSPCA hospital. **Veterinary Record**, v. 150, n. 20, p. 621-625. 2002.

NAKAMURA, K. et al. Contrastive prevalence of feline retrovirus infections between northern and southern Vietnam. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 62, n. 8, p. 921-923. 2000.

NEIL, J.C. et al. Feline leukaemia virus: Generation of pathogenic and oncogenic variants. **Curr Top Microbiol Immunol**. v. 171, p. 67-93, 1991.

NISHIGAKI K. et al. Structure and function of the long terminal repeats of feline leukemia viruses derived from naturally occurring acute myeloid leukemias in cats. **J Virol**. v. 71, p. 9823-9827, 1997.

OROSZ, C.G., et al. Retrovirus-mediated immunosuppression. II. FeLV-UV alters in vitro murine T lymphocyte behaviour by reversibly impairing lymphokine secretion. **J Immunol**, v. 135, n. 1, p.583–90, 1985.

ORTEGA-PACHECO, A. et al. Seroprevalence of feline leukemia virus, feline immunodeficiency virus and heartworm infection among owned cats in tropical Mexico. **Journal of feline medicine and surgery**. 2013.

OVERBAUGH, J. & BANGHAM, C. Selection forces and constraints on retroviral sequence variation. **Science**, v. 292, n. 5519, p. 1106-1109, 2001.

PACITTI, A.M. JARRETT, O. HAY, D. Transmission of feline leukaemia virus in the milk of a non-viraemic cat. **Veterinary Record**, v. 118, p. 381-384. 1986.

PEDERSEN, NIELS C.; JOHNSON, L.; THEILEN, G. H. Biological behavior of tumors and associated retroviremia in cats inoculated with Snyder-Theilen fibrosarcoma virus and the phenomenon of tumor recurrence after primary regression. **Infection and immunity**, v. 43, n. 2, p. 631-636, 1984.

POSS, M. L.; MULLINS, J. I.; HOOVER, E. A. Posttranslational modifications distinguish the envelope glycoprotein of the immunodeficiency disease-inducing feline leukemia virus retrovirus. **Journal of virology**, v. 63, n. 1, p. 189-195, 1989.

QUIGLEY, J. G. et al. Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis. **Cell**, v. 118, n. 6, p. 757-766. 2004.

QUINN, P. J. et al (Eds.). **Veterinary microbiology and microbial disease**. 2<sup>th</sup> ed. 2002. Ames: Willey-Blackwell. 2011. 928 p.

ROCA, A., PECON-SLATTERY, J. & O'BRIEN, S.J. Genomically intact endogenous feline leukemia viruses of recent origin. **Journal of virology**, v. 78, n. 8, p. 4370-4375, 2004.

ROJKO, J. L. et al. Reactivation of latent feline leukaemia virus infection. **Nature**, v. 298, p. 385-388. 1982.

ROY-BURMAN, P. Endogenous elements: Partners in generation of pathogenic feline leukemia viruses. **Virus Genes**, v. 11, n. 2-3, p. 147-161, 1995.

SANTOS, D. Prevalência de imunodeficiência viral, leucemia viral e peritonite infecciosa em felinos domésticos atendidos no hospital veterinário da universidade Snhemi Morumbi da capital de São Paulo. 2012. 25 f. Dissertação de Mestrado. Universidade Paulista, São Paulo. 2012.

SARMA, P. S. & LOG, T. Subgroup classification of feline leukemia and sarcoma viruses by viral interference and neutralization tests. **Virology**, v. 54, n. 1, p. 160-169. 1973.

SCOTT, D.W. et al. Autoimmune haemolytic anemia in the cat. **J Am Anim Hosp Assoc**. v. 9, n. 530, 1976

SHELTON, G.H., LINENBERGER, M.L. Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. **Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim)**, v. 10, p. 220-233, 1995.

SILVA, F. Prevalência das infecções pelo vírus da leucemia viral felina e da imunodeficiência viral felina na cidade de Porto Alegre. 2007. 57 f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2007.

SOBRINHO, L. S. V. et al. Sorofrequência de infecção pelo vírus da imunodeficiência felina e vírus da leucemia felina em gatos do município de Araçatuba, São Paulo. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci**, v. 48, n. 5, p. 378-383. 2011.

SOE, L. H. et al. Molecular analysis of several classes of endogenous feline leukemia virus elements. **Journal of virology**, v. 56, n. 3, p. 701-710. 1985.

SOE, L. H. et al. Molecular cloning and characterization of endogenous feline leukemia virus sequences from a cat genomic library. **Journal of virology**, v. 46, p. 829-840. 1983.

SOUZA, H. J. M. TEIXEIRA, C. H. R. & GRAÇA, R. F. S. Estudo epidemiológico de infecções pelo vírus da leucemia e/ou imunodeficiência felina, em gatos domésticos do município do Rio de Janeiro. **Clinica Veterinária**, v. 36, p. 14-21. 2002.

STÜTZER, B. et al. Role of latent feline leukemia virus infection in nonregenerative cytopenias of cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 192-197, 2010.

SUKURA, A. SALMINEN, T. & LINDBERG, L. A. A survey of FIV antibodies and FeLV antigens in free-roaming cats in the capital area of Finland. **Acta veterinaria Scandinavica**, v. 33, n. 1, p. 9. 1992.

TAILOR CS, KABAT D. Variable regions a and b in the envelope glycoproteins of feline leukemia virus subgroup b and amphotropic murine leukemia virus interact with discrete receptor domains. **J Virol**. v. 71, p. 9383–9391, 1997.

TEIXEIRA, B. M. et al. K. Ocorrência do vírus da imunodeficiência felina e do vírus da leucemia felina em gatos domésticos mantidos em abrigos no município de Belo Horizonte; Occurrence of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus in Sheltered domestic cats of Belo Horizonte. **Arq. bras. med. vet. zootec**, v. 59, n. 4, p. 939-942, 2007.

TEMIN, H. M. Reverse transcription in the eukaryotic genome: retroviruses, pararetroviruses, retrotransposons, and retrotranscripts. **Molecular biology and evolution**, v. 2, n. 6, p. 455-468. 1985.

TIAO, N. et al. An investigation into the seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, *Bartonella* spp., feline immunodeficiency virus (FIV), and feline leukaemia virus (FeLV) in cats in Addis Ababa, Ethiopia. **Epidemiology and infection**, v. 1, n. 1, p. 1-5. 2012.

TORRES, A. et al. Development and application of a quantitative real-time PCR assay to detect feline leukemia virus RNA. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 123, n. 1, p. 81-89, 2008.

TORRES, A. N. MATHIASON, C. K. & HOOVER, E. A. Re-examination of feline leukemia virus: host relationships using real-time PCR. **Virology**, v. 332, n. 1, p. 272-283. 2005.

TUOMARI, D. L. et al. Detection of circulating immune complexes by a clq/protein a-elisa during the preneoplastic stages of feline leukemia virus infection. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 7, n. 3, p. 227-238, 1984

UELAND, K. & LUTZ, H. Prevalence of feline leukemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus in cats in Norway. **Journal of Veterinary Medicine, Series B**, v. 39, n. 1-10, p. 53-58. 1992.

VOBIS, M. et al. Evidence of horizontal transmission of feline leukemia virus by the cat flea (*Ctenocephalides felis*). **Parasitology research**, v. 91, n. 6, p. 467-470. 2003.

WEISS, D. J. & WARDROP, K. J. (Eds.). **Schalm's veterinary hematology**. 6<sup>th</sup> ed. Ames: Willey-Blackwell. 2011. 1232 p.