UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

TESE DE DOUTORADO

Doenças associadas à infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) e pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) em gatos necropsiados

Lauren Santos de Mello

Porto Alegre, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

Doenças associadas à infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) e pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) em gatos necropsiados

Pesquisador: Lauren Santos de Mello

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Veterinárias na área de concentração em Medicina Veterinária Preventiva e Patologia: Patologia Animal e Patologia Clínica

Orientador: Saulo Petinatti Pavarini

Porto Alegre, 2022

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

CIP - Catalogação na Publicação

Santos de Mello, Lauren
Doenças associadas à infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) e pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) em gatos necropsiados / Lauren Santos de Mello. -- 2022.
93 f.
Orientador: Saulo Petinatti Pavarini.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Leucemia. 2. Linfoma. 3. doenças infecciosas de felinos. 4. doenças virais de felinos. 5. retrovírus. I. Petinatti Pavarini, Saulo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Lauren Santos de Mello

DOENÇAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO PELO VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA (FELV) E PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA FELINA (FIV) EM GATOS NECROPSIADOS

Aprovado em 25 MAR 2022

APROVADO POR:

_____

Prof. Dr. Saulo Petinatti Pavarini
Orientador e Presidente da Comissão

_____

Prof. Dr. Eduardo Conceição de Oliveira
Membro da Comissão

_____

Profª. Dra. Luciana Sonne
Membro da Comissão

_____

Profª. Dra. Renata Assis Casagrande
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Gostaria expressar todos os meus agradecimentos aos que me auxiliaram de alguma forma durante a minha jornada acadêmica.

À minha família por todo suporte e amor incondicional, que tornou a minha caminhada mais leve. Aos meus amigos que estiveram sempre ao meu lado desde o início. Obrigada por todo apoio e conforto mesmo quando a presença física não foi possível.

Ao Setor de Patologia Veterinária, minha segunda casa durante anos, por ter me permitido conhecer amigos e profissionais maravilhosos. Obrigada por compartilharem comigo experiências, conhecimentos e bons momentos que carregarei para sempre na minha memória e no meu coração.

Às minhas queridas amigas Bárbara e Marcele, técnicas do SPV, que me auxiliaram enormemente na execução desse projeto.

Ao Bruno Almeida e a Paula Ribeiro por todo auxílio que foi essencial para realização dessa tese.

Aos professores Luciana Sonne, David Driemeier e Saulo Pavarini por todo o empenho e esforço em fazer ciência, e por toda experiência e conhecimento compartilhado.

E por fim, um agradecimento especial ao professor Saulo Pavarini, que me orientou desde a iniciação cientifica até o doutorado. Obrigada pela confiança, orientação, auxílio e ensinamentos, os quais foram fundamentais para que este trabalho fosse realizado.

RESUMO

O vírus da leucemia felina (FeLV) e o vírus da imunodeficiência felina (FIV) são os dois principais agentes infecciosos descritos em gatos, e estão associados a um espectro amplo de doenças. Embora os aspectos envolvidos na patogênese de ambas as infecções sejam bastante descritos, existem poucos estudos que tratam sobre as doenças relacionadas a esses vírus e seu desfecho em comparação a gatos infectados e não infectados. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é determinar a prevalência da infecção por FeLV e FIV em gatos necropsiados, além de descrever os aspectos epidemiológicos e as principais causas de morte em gatos infectados. Dentre o período de 2010 e 2020 foram necropsiados 1470 gatos, 750 machos e 720 fêmeas, com idades variando de 15 dias até 28 anos (mediana 5 anos; média 6,5 anos). Dentre esses gatos, 741 (50,4%) não estavam infectados por nenhum dos dois vírus, 396 (26,9%) estavam infectados por FeLV, 199 (13,5%) por FIV, e 134 (9,1%) por FeLV e FIV concomitantemente. A mediana de idade foi de 3 anos para os gatos infectados por FeLV, 4 anos para os coinfectados por FeLV e FIV, 6 anos para os infectados por FIV e 8 anos para os não infectados. O FIV foi mais observado em machos do que em fêmeas, e o FeLV afetou uma proporção maior de gatos sem raça definida. As doenças neoplásicas foram as mais prevalentes nos gatos infectados por FeLV (47,22%), coinfectados por FeLV e FIV (34,32%), infectados por FIV (20,6%) e não infectados (32,2%). Gatos infectados por FeLV (OR: 3,4) e coinfectados por FeLV e FIV (OR:1,9) tiveram chances maiores de apresentarem neoplasias que gatos não infectados. O diagnóstico de linfoma e leucemia foi significativamente maior em gatos infectados por FeLV (OR 3,9 e 19,4, respectivamente) e coinfectados por FeLV e FIV (OR 1,9 e 19,3, respectivamente), quando comparados aos não infectados. As doenças infecciosas foram a segunda causa de morte mais prevalente em felinos coinfectados por FeLV e FIV (29,85%) e infectados por FeLV (24,49%), com descrição em 16,6% de gatos infectados por FIV. As doenças bacterianas ocorreram mais em gatos coinfectados por FeLV e FIV (OR: 2,8), enquanto maiores chances de doenças virais foram observadas naqueles infectados por FeLV (OR: 2,8). A ocorrência de peritonite infecciosa felina (PIF) foi 2,2 vezes maior na infecção por FeLV. As doenças neoplásicas e infecciosas em gatos infectados por FIV não diferiram significativamente em relação aos não infectados. Além disso, não foi observado diferença significativa da proporção de mortes por doenças fúngicas e parasitárias entre gatos infectados por essas retroviroses e aqueles não infectados.

Palavras chaves: Leucemia, linfoma, doenças infecciosas de felinos, doenças virais de felinos, retrovírus.

ABSTRACT

Feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) are the main infectious agents described in cats and are associated with a wide spectrum of diseases. Although the aspects involved in the pathogenesis of both infections are well described, there are few studies that address the secondary diseases associated with these retroviruses and compare their outcomes among infected and uninfected cats. Thus, the objective of the present study is to determine the prevalence of FeLV and FIV infection in necropsied cats and describe the epidemiological aspects and main causes of death in infected cats. Between 2010 and 2020, 1.470 cats were necropsied, 750 males and 720 females, with ages ranging from 15 days to 28 years (median 5 years; mean 6.5 years). Among these cats, 741 (50.4%) were not infected with either virus, while 396 (26.9%) were infected with FeLV, 199 (13.5%) with FIV, and 134 (9.1%) with FeLV and FIV concomitantly. The median age was 3 years for FeLV-infected, 4 years for FeLV and FIV coinfected, 6 years for FIV-infected and 8 years for uninfected cats. FIV was more frequently observed in males than in females, and FeLV affected a greater proportion of mixed-breed cats. Neoplastic diseases were the most prevalent conditions in cats infected with FeLV (47.22%), coinfected with FeLV and FIV (34.32%), infected with FIV (20.6%) and in uninfected cats (32.2%). Cats infected with FeLV (OR: 3.6) and coinfected with FeLV and FIV (OR: 1.9) were more likely to have neoplasms than uninfected cats. The diagnosis of lymphoma and leukemia was significantly higher in those infected with FeLV (OR 3.9 e OR 19.4, respectively) and coinfected with FeLV and FIV (OR 1.9 e OR 19.3, respectively) when compared to uninfected cats. Infectious diseases were the most prevalent diagnoses in FeLV and FIV coinfected (29.85%) and FeLV-infected (24.49%) cats and were observed in 16.6% of FIV-infected cats. Bacterial diseases occurred more frequently in cats coinfected with FeLV and FIV (OR: 2.8), while viral diseases were more likely observed in cats infected with FeLV (OR: 2.8). The occurrence of feline infectious peritonitis (FIP) was 2.2 times higher in FeLV-infected cats. The occurrence of neoplastic and infectious diseases in FIV-infected cats did not differ significantly when compared to uninfected cats. There was also no significant difference in the proportion of deaths from mycotic and parasitic diseases among infected and uninfected cats.

keywords: *Leukemia, lymphoma, feline infectious diseases, feline viral diseases, retrovirus.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 8
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 11
2.1 INFECÇÃO PELO VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA 11
2.1.1 Etiologia 11
2.1.2 Epidemiologia 18
2.1.3 Transmissão 19
2.1.4 Patogênese 20
2.1.5 Aspectos clínicos gerais 22
2.1.6 Doenças associadas 23
2.1.7 FeLV e FIV, relação e diferenças 28
2.2 INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA FELINA 29
2.2.1 Etiologia 29
2.2.2 Transmissão 31
2.2.3 Epidemiologia 32
2.2.4 Patogênese 33
2.2.5 Sinais clínicos e doenças associadas 36
3 ARTIGO 40
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS 72
REFERÊNCIAS 73

1 INTRODUÇÃO

O vírus da leucemia felina (FeLV) e o vírus da imunodeficiência felina (FIV) são dois retrovírus dispersos mundialmente em gatos (GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009). O FeLV foi descoberto em 1964 a partir de um grupo de gatos com linfoma (JARRETT *et al.*, 1964). Desde então, esse vírus tem sido apontado como um dos principais responsáveis por doenças de evolução fatal, além de causar mais síndromes clínicas do que qualquer outro agente isolado em gatos (ADDIE *et al.*, 2000). O FIV foi isolado pela primeira vez em 1986 a partir de gatos que vieram a óbito por uma síndrome do tipo imunodeficiência (PEDERSEN *et al.*, 1987). Apesar desse vírus também ser associado ao desenvolvimento de diversas enfermidades em gatos, geralmente a infecção por FIV está associada a um impacto menor na expectativa de vida em comparação ao FeLV (SPADA *et al.*, 2018).

O FeLV é agrupado em subgrupos A (vírus parental), B, C, D, e T de acordo com propriedades estruturais do envelope do vírus obtidas através do padrão de interferência viral em superinfecção e neutralização (HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 2007, MIYAKE *et al.*, 2016). Os subgrupos do FeLV foram e ainda são um importante alvo de estudos devido sua importante relação com diferenças na progressão e prognóstico da doença (CHIU; HOOVER; VANDEWOUDE, 2018). O FIV apresenta seis subtipos (A, B, C, D, E e F) descritos até o momento, além de subtipos recombinantes, os quais surgem devido a coinfecções com diferentes subtipos em um mesmo indivíduo (HAYWARD; RODRIGO, 2010, SYKES, 2014). Ainda não se sabe precisamente se a infecção pelos diferentes subtipos ocasiona diferenças nas manifestações clínicas da doença (SYKES, 2014).

A transmissão do FeLV advém principalmente pela exposição oronasal de gatos suscetíveis a secreções contaminadas por meio de contato íntimo (HARDY *et al.*, 1974, GOMES-KELLER *et al.*, 2006, WILLETT; HOSIE, 2013a). A principal via de transmissão do FIV é decorrente da inoculação parenteral do vírus através de mordidas, durante as brigas ou acasalamento (MEDEIROS *et al.*, 2012, LITSTER, 2014).

As principais variáveis de risco para soropositividade tanto para FeLV quanto para FIV estão ligadas à idade, ao sexo, ao estado reprodutivo, ao estado de saúde, e ao estilo de vida. O risco é maior para machos não castrados, adultos, de vida livre ou com acesso à rua, com estado de saúde comprometido e que convivem em residências com múltiplos gatos (LEVY *et al.*, 2006, LITTLE *et al.*, 2009, BANDE *et al.*, 2012, CHHETRI *et al.*, 2015, GARIGLIANY *et al.*, 2016, BURLING *et al.*, 2017, LUCKMAN; GATES, 2017, BIEZUS *et al.*, 2019a). Enquanto taxas reduzidas de infecção estão ligadas a gatos saudáveis, esterilizados e criados estritamente em ambientes fechados (LEVY *et al.*, 2008).

No Brasil, a ocorrência para ambos os vírus também varia amplamente conforme as regiões geográficas. São reportadas prevalências de até 30,1% e 23,3% para o FeLV e o FIV, respectivamente (COSTA *et al.*, 2017, FEITOSA *et al.*, 2021). No entanto, países desenvolvidos registram taxas mais baixas de infecção por esses vírus, sendo relatado prevalências para FeLV e FIV de 3,6% e 3,2% na Alemanha, 3,4% e 4,3% no Canadá, 2,3% e 2,5% nos Estados Unidos da América, respectivamente (LEVY *et al.*, 2006, GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009, LITTLE *et al.*, 2009).

A infecção pelo FeLV tem sido implicada em uma ampla e variável gama de doenças neoplásicas e não neoplásicas, definidas tanto pela ação direta como pela ação indireta desse vírus (HARTMANN, 2011, HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2015). A taxa de sobrevivência de gatos persistentemente infectados por FeLV é baixa e a mortalidade pode chegar a 90% dentro de três anos (LUTZ *et al.*, 2009). Em contrapartida, gatos infectados por FIV geralmente tem uma expectativa de vida normal, semelhante aos não infectados, com causas de morte que podem não estar relacionadas à infecção por FIV (HARTMANN, 2012b, ECKSTRAND; SPARGER; MURPHY, 2017).

O FeLV pode ainda induzir neoplasias como o linfoma, a leucemia, o sarcoma, dentre outros (HARTMANN, 2011). Na ocorrência do linfoma e da leucemia, essa relação é particularmente importante, visto que a infecção por FeLV já esteve relacionada a até 80% desses tumores (COTTER; HARDY; ESSEX, 1975; FRANCIS; ESSEX; HARDY, 1977, FRANCIS *et al.*, 1979, HARDY, 1981; REINACHER, 1989; SHELTON *et al.*, 1990, CRISTO *et al.*, 2019a, 2019b, LEITE-FILHO *et al*, 2020). Gatos que apresentam infecções progressivas por FeLV têm um risco 62 vezes maior de desenvolver linfoma ou leucemia em comparação com gatos não infectados (SHELTON *et al.*, 1990, HARTMANN, 2012b). Enquanto em gatos infectados FIV podem apresentar de 5 a 14 vezes mais chances de desenvolver linfomas (SHELTON *et al.*, 1990, GABOR *et al.*, 2001b).

Classicamente, o FeLV é associado diretamente a doenças proliferativas, degenerativas e malignas de origem mieloide, eritroide e linfoide (LEVY, 2008). Os distúrbios hematopoiéticos não neoplásicos em gatos FeLV-positivos já descritos são: anemia (não regenerativa, regenerativa ou aplásica); neutropenias (persistente, cíclica ou transitória); anormalidades plaquetárias e síndrome semelhante à panleucopenia (GLEICH; HARTMANN, 2009, HARTMANN, 2011, COSTA *et al.*, 2017). Em gatos com FIV, os achados comuns a infecções experimentais e naturais incluem: neutropenia, linfopenia, anemia e trombocitopenia (SPARKES *et al.*, 1993, WALKER; CANFIELD, 1996, KOHMOTO *et al.*, 1998).

A imunossupressão é um aspecto que pode ser observado na infecção por FeLV e FIV, e resulta em uma possível tendência para infecções secundárias e coinfecções. A infecção por ambos os vírus já foi descrita associada a doenças bacterianas, virais, fúngicas e parasitárias (HARTMANN, 2012b). Já foram observadas coinfecções importantes com agentes virais como o coronavírus felino, herpesvírus felino tipo 1 e calicivírus felino. Além disso, a infecção por FeLV e FIV já foi relatada a doenças como: micoplasmoses, criptosporidiose, toxoplasmose, aspergilose e dermatofitoses (MANCIANTI *et al.*, 1992, SIERRA *et al.*, 2000, HARTMANN, 2006, HARTMANN, 2012b, NAJAFI *et al.*, 2014, SYKES, 2014, ZANDONÀ *et al.*, 2018).

Atualmente, existem poucos estudos retrospectivos de causas de morte relacionadas especificamente a gatos infectados por FeLV e FIV, e os poucos que existem datam da década de 80 e 90 (REINACHER; THEILEN, 1987; REINACHER, 1989, HOLZNAGEL *et al.*, 1997). Além disso, trabalhos similares são inexistentes no Brasil. A maior parte dos estudos envolvendo achados de necropsia e o FeLV estão relacionados a tipos específico de doenças, e em especial o linfoma, ou pontualmente a alguma fase da infecção (GABOR, *et al.* 2001a, SUNTZ *et al.*, 2010, STÜTZER *et al.*, 2010, CRISTO *et al.*, 2019a, 2019b, LEITE-FILHO *et al*, 2020).

Dessa forma, o objetivo desse estudo é definir as características epidemiológicas e a principais causas de morte associadas à infecção por FeLV e FIV nos gatos enviados para necropsia no Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 INFECÇÃO PELO VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA

A descoberta do FeLV surgiu a partir da suspeita que um grupo de gatos com linfoma pudessem ter um agente etiológico em comum, posteriormente descrito por Jarret *et al.* 1964 como uma partícula "vírus-like". A partir de então, esse vírus tem sido relacionado a doenças neoplásicas e não neoplásicas em gatos, incluindo principalmente tumores hematopoiéticos, anemia aplásica, distúrbios mieloproliferativos e imunossupressão (REINACHER, 1989, COTTER, 1992, ADDIE *et al.*, 2000, HARTMANN, 2012a).

O FeLV pode ser encontrado sob duas formas, a exógena e a endógena. O FeLV exógeno é a forma transmissível e de potencial patogênico para gatos e espécies relacionadas (ROCA; PECON-SLATTERY; OBRIEN, 2004). O FeLV endógeno (enFeLV) é constituído por sequências de DNA proviral integradas ao genoma celular, e cuja expressão é limitada a transcritos subgenômicos que impedem a montagem do vírus infeccioso (ROCA; PECON-SLATTERY; OBRIEN, 2004). Os enFeLVs, assim como os outros retrovírus endógenos (ERV) surgiram de maneira evolutiva após a integração do provírus nas linhagens germinativas a partir de uma infecção viral exógena (WEISS, 2006, STEWART *et al.*, 2011).

É teorizado que a origem inicial do FeLV tenha ocorrido centenas de milhares de anos atrás, a partir da infecção transespécie de um ancestral do gato doméstico pelo vírus da leucemia murina (MuLV), um Gamaretrovírus de roedor (BENVENISTE; TODARO, 1973, BENVENISTE; SHERR; TODARO, 1975). A carga genômica do enFeLV varia entre as diferentes raças de gatos, incluindo o gato selvagem (*Felis silvestris silvestris*), sugerindo que a exposição por MuLVs é um fenômeno contínuo (TANDON *et al.*, 2007). As sequências endógenas relacionadas a FeLVs ancestrais são presentes nos genomas de espécies do gênero *Felis* e ausentes em felídeos de outros gêneros (BENVENISTE; SHERR; TODARO, 1975, WILLETT; HOSIE, 2013a). Porém, atualmente relata-se que o FeLV rompeu as barreiras do gênero *Felis*, e infectou outros felídeos como a pantera da Flórida (*Puma concolor*), BROWN *et al.*, 2008, CUNNINGHAM *et al.*, 2008), e o lince ibérico (*Lynx pardinus*), (LUACES *et al.*, 2008, MELI *et al.*, 2009).

2.1.1 Etiologia

Vírion e estrutura genômica

O FeLV pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e gênero *Gammaretrovirus* (ICTV, 2018). O vírion do FeLV tem cerca de 100 nm de diâmetro e é

composto de envelope, matriz, capsídeo de simetria icosaédrica e núcleo. O envelope, estrutura mais externa, é formada pela camada fosfolipídica proveniente da célula hospedeira com espículas virais de projeção curta. Cada espícula é formada por uma glicoproteína de superfície (SU) ancorada na membrana fosfolipídica através da ligação com uma proteína transmembrana (TM). A matriz proteica preenche o espaço entre o envelope e o capsídeo, e é formada pela proteína da matriz (MA). O capsídeo, invólucro nuclear, é construído por capsômeros originados a partir da proteína do capsídeo (CA). O núcleo contém o genoma viral representado por duas moléculas idênticas de RNA associadas a múltiplas unidades da nucleoproteína (NC), além de várias moléculas de transcriptase reversa viral (RT) e integrase (IN). O RNA é composto por uma fita simples, polaridade positiva, com aproximadamente 8,5 kb. O genoma viral apresenta genes estruturais e não estruturais nas sequências *gag*, *pol*, *env*, com uma região cap 5' e uma cauda poli-A na extremidade 3' (NEIL; ONIONS, 1999, JARRETT; NEIL, 2012). A fita de RNA é dita "simples" pois codifica somente três genes (*gag*, *pol*, *env*) que são comuns a todos os retrovírus, mas carece de muitos dos genes adicionais encontrados em retrovírus complexos, como o HIV (GREGGS *et al.*, 2011). O gene gag codifica proteínas estruturais: p15 (MA), p12 (função desconhecida), p27 (CA) e p10 (NC). O gene *pol* codifica proteínas catalíticas: p14 (PR), p80 (RT) e p46 (IN). O gene *env* codifica proteínas do envelope: gp70 (SU) e p15E (TM) (WILLETT; HOSIE, 2013a).

Replicação viral

As células suscetíveis são infectadas pelo FeLV através da ligação entre a glicoproteína SU do vírus e o receptor cognato da membrana plasmática hospedeira (NEIL; ONIONS, 1999, JARRETT; NEIL, 2012). Em seguida, após fusão entre membrana celular e envelope viral, o nucleocapsídeo é liberado no interior da célula. Posteriormente, o genoma viral de RNA é convertido em DNA, transformado em fita dupla, através da ação da RT associada ao vírion. O DNA viral é então integrado ao genoma da célula-alvo em locais aleatórios como um provírus através de integrases (NEIL; ONIONS, 1999, JARRETT; NEIL, 2012, WILLETT; HOSIE, 2013a). Após sua inserção estável no genoma da célula hospedeira, os genes virais podem ser tanto transcritos por enzimas do próprio hospedeiro, quanto permanecer latentes por longos períodos (CARMICHAEL; BIENZLE; MCDONNELL, 2002). Durante a transcrição, regiões únicas nas extremidades 5' e 3' do RNA são duplicadas para formar repetições terminais longas (LTRs) em cada extremidade da cópia do DNA. As LTRs são sequências repetidas que têm função reguladora e controlam a expressão de outros genes virais, mas geralmente não codificam para um produto proteico (NEIL; ONIONS, 1999, JARRETT; NEIL, 2012,

HARTMANN, 2012b). Através da maquinaria da célula hospedeira os genes virais são transcritos e expressos dando origem a novas partículas virais, que são montadas na membrana plasmática e liberadas por brotamento (JARRETT; NEIL, 2012). Conforme o vírion brota, a clivagem proteolítica de proteínas virais causa alterações estruturais necessárias para a maturação viral e a formação de partículas virais infecciosas (GREEGS *et al.*, 2011). As proteínas virais produzidas em excesso são liberadas posteriormente após morte celular, sendo encontradas livres no plasma e secreções (GREGGS *et al.*, 2011). O DNA viral integrado é então transcrito para produzir RNA que serve tanto para a progênie viral quanto como mRNA para a tradução de proteínas virais (JARRETT; NEIL, 2012).

Proteínas virais e sua relação com o hospedeiro

A SU é uma proteína do envelope de extrema importância, e que realiza a ligação vírus/células-alvo. A parte N-terminal (amino-terminal) da SU, que determina o reconhecimento de um receptor celular distinto, se situa na porção N-terminal da gp70, chamadas VRA e VRB. Em conjunto essas duas regiões determinam o domínio de ligação ao receptor (RBD) (HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2011, JARRETT; NEIL, 2012, WILLETT; HOSIE, 2013a). Adjacente, há uma região conservada rica em prolina (PRR), cuja finalidade é proporcionar mudanças conformacionais que facilitam a fusão do envelope viral à superfície celular (BOLIN *et al.*, 2013). Mudanças genéticas nas sequências do gene *env* nas porções VRA, VRB e PRR podem alterar as propriedades biológicas do vírus, como utilização ou afinidade de receptores, cinética de replicação ou potencial patogênico (CHANDHASIN; COAN; LEVY, 2005, HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2010). Adicionalmente, a gp70 (SU) do FeLV é um importante alvo para a produção de vacinas, posto que contém sítios importantes para a indução de anticorpos neutralizantes pelo hospedeiro. Esses anticorpos são específicos para os subgrupos e conferem imunidade à reinfecção (HARTMANN, 2012b).

Acredita-se que a p15 (TM) possa influenciar em fatores de resistência do hospedeiro, diminuindo a resposta imune e possibilitando a persistência viral (HARTMANN, 2012b). Apesar das controvérsias sobre a proteína p15 (TM) e a resposta do hospedeiro, um estudo realizado por Boenzli *et al.* (2014) demonstrou que o diagnóstico sorológico baseado no antígeno p15E pode ser utilizado para diferenciar gatos infectados de não infectados, mesmo em casos de vacinação.

A p27 (CA) é um antígeno abundante em gatos virêmicos, visto que é produzida em excesso por células infectadas. Esse antígeno pode ser encontrado tanto no citoplasma de células infectadas, como também no sangue/plasma de gatos infectados (HARTMANN *et al.*

2012b). Dessa forma, é amplamente utilizado em testes de detecção como ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) livres no sangue ou na saliva; por imunofluorescência indireta (IFA) e imuno-histoquímica (IHQ), através da expressão do antígeno intracitoplasmático (HERRING *et al.*, 2001, LUTZ *et al.*, 2009). A utilização desse antígeno como marcador, só é possível porque gatos infectados por FeLV parecem não responder a presença da p27, o que gerou a suposição de que gatos são tolerantes imunologicamente ao p27 por exposição a sequência *gag* do enFeLV, que é expresso endogenamente (WILLETT; HOSIE, 2013a).

Aspectos patogênicos virais

O FeLV exógeno é um vírus de fita simples que contém apenas genes necessários para a sua estrutura e replicação, sem informações genéticas adicionais que se relacionem diretamente a um potencial patogênico (BOLIN; LEVY, 2011). Apesar disso, na natureza o FeLV é altamente variável, a qual é representada por uma família complexa de vírus intimamente relacionado (LEVY, 2008). No hospedeiro, durante a replicação do retrovírus as variantes genéticas são geradas em altas taxas, devido à transcrição reversa propensa a erros e a recombinação com sequências virais endógenas (PRABHU; LOBELLE-RICH; LEVY, 1999).

Os LTRs delimitam as extremidades do provírus inserido no genoma hospedeiro, e são segmentadas nas regiões U3, R e U5. Essa sequência atua de modo determinante no início da síntese de RNA e no controle da taxa de transcrição, de acordo com fatores celulares e virais (JARRETT; NEIL, 2012). Além disso, as LTRs desempenham um papel crítico no tropismo tecidual e no potencial patogênico dos vírus (ABUJAMRA *et al.*, 2005, HARTMANN, 2012b). A região U3-LTR do FeLV contém diferentes sítios de ligação para fatores de transcrição, que são expressos seletivamente em cada tecido, e assim potencializam o tropismo tecidual e especificidade da doença (BOLI; LEVY, 2011, BOLI *et al.* 2013). Adicionalmente, esses sítios de ligação para fatores de transcrição podem ter sua atividade transcricional estendida a genes celulares do genoma hospedeiro que estão adjacentes ao provírus (ABUJAMRA *et al.*, 2005). Esse potencializador proviral pode gerar no gene adjacente um aumento de expressão e/ou atividade. A ação potencializadora sobre um proto-oncogene e genes colaboradores é o principal fator viral envolvido na evolução tumoral pós infecção (BOLI; LEVY, 2011).

Os locais mais comuns de integração do provírus do FeLV relacionados a linfomas felinos, ocorre adjacente aos genes: *c-myc, flvi-1, flvi-2* (contém *bmi-1*), *fit-1, pim-1 e flit-1* (TSATSANIS *et al.*, 1994, FUJINO; OHNO; TSUJIMOTO, 2008). A conclusão de que esses

locus estavam relacionados à oncogênese ocorreu porque o *c-myc* é um conhecido como proto-oncogene, à medida que *bmi-1* e *pim-1* atuam como colaboradores do *myc*. Além disso, o *fit-1* parece ter uma relação estreita com c-*myb*, outro proto-oncogene (FINSTAD *et al.*, 2004). Enquanto a inserção próxima a *flit-1* foi relacionada à superexpressão dos genes celulares (FUJINO; OHNO; TSUJIMOTO, 2008). As LTRs também já foram implicadas na leucemogênese através da transativação do fator nuclear *kappa* B (NFκB), um importante promotor de crescimento e antiapoptótico (ABUJAMRA *et al.*, 2005).

Os retrovírus endógenos (ERVs) estão presentes no genoma de todos os vertebrados, e acredita-se que sejam os remanescentes de infecções ancestrais da linha germinativa por retrovírus exógenos (ANAI *et al.*, 2012). Os ERVs são vírus defectivos, ou seja, apresentam genoma incompleto e são incapazes de replicar-se (ROCA; PECON-SLATTERY; OBRIEN, 2004). Essas sequências virais endógenas representam cerca de 4% do genoma felino e são transmitidas como herança mendeliana (PONTIUS *et al.*, 2010). O enFeLV e o gammaretrovírus endógeno de gatos domésticos (ERV-DC) são encontrados em múltiplas cópias no genoma de *Felis catus* (TANDON *et al.*, 2007, ANAI *et al.*, 2012). Por si só, os enFeLVs não causam doenças. Entretanto, ao recombinar-se com o vírus exógeno, torna-se importante fonte para formação de subtipos virais que podem aumentar a patogenicidade do FeLV exógeno (ROY-BURMAN, 1995). O principal local de recombinação viral é a região central do gene *env* na porção SU (ROY-BURMAN, 1995). Sequências genômicas intactas de enFeLV estão presentes nos genomas de gatos domésticos e ausentes nas outras espécies do gênero *Felis* (ROCA *et al.*, 2004, ROCA *et al.*, 2005). Esse achado indica que a inserção de sequências virais endógenas ainda pode estar em andamento (STEWART *et al.*, 2011).

O nível de transcritos enFeLV expressos no sangue periférico varia entre populações de gatos e é influenciado por raça e gênero, o que afeta a probabilidade de recombinantes virais *in vivo* (TANDON *et al.*, 2007). Apesar das formas recombinantes estarem relacionadas ao envFeLV, foi demonstrado uma relação inversa entre o número de cópias do enFeLV e a carga proviral do FeLV em gatos com infecção progressiva (POWERS *et al.*, 2018). Além disso, altos números de cópias de enFeLV foram relacionados a menor propensão a infecções progressivas por FeLV, com menor desenvolvimento do subtipo FeLV-B do que gatos com baixo número de cópias de enFeLV. Esses achados sugerem um papel protetor do enFeLV (POWERS *et al.*, 2018).

Subgrupos

O FeLV é agrupado em subtipos A (vírus parental), B, C, D, T e E (recentemente descoberto) de acordo com propriedades estruturais do envelope (variações na sequência do

gene *env*) obtidas através do padrão de interferência viral em superinfecção e neutralização (JARRETT *et al.*, 1978, STEWART, *et al.* 1986, ANDERSON *et al.*, 2000, HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 2007, ANAI *et al.*, 2012, ITO *et al.*, 2013, MIYAKE *et al.*, 2016). O FeLV-A representa o arquétipo do vírus original e é o único responsável pela transmissão horizontal entre felinos (WILLETT; HOSIE, 2013a). Dessa forma, é amplamente aceito que as vacinas direcionadas contra o FeLV-A são protetoras contra a infecção pelo FeLV em geral (HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 2007). Os demais subtipos são originados no hospedeiro virêmico a partir do FeLV-A exógeno e como resultados de mutações e recombinações que levam a variação da sequência genética da SU do gene do *env*, que incluem o domínio de ligação ao receptor (RBD) (FUJINO; OHNO; TSUJIMOTO, 2008). As recombinações ocorrem a partir de sequências virais endógenas, que se apresentam integradas e inativas no genoma de felinos (TANDON *et al.*, 2008). O FeLV-B é resultado da recombinação na região do gene *env* do FeLV-A com enFeLV (STEWART, *et al.* 1986, OVERBAUGH, *et al.*, 1988a). O FeLV-D também tem relação com sequências virais endógenas. Entretanto, sua ocorrência é derivada de outro retrovírus endógeno por meio de transdução do gene *env* do ERV-DC (ANAI *et al.*, 2012, ITO *et al.*, 2013). Ambos os subtipos FeLV-C e FeLV-T surgiram devido a mutações e inserções do gene *env* do FeLV-A (CHIU; HOOVER; VANDEWOUDE, 2018). Recentemente, foi sugerido um novo subgrupo, denominado como FeLV-E (MIYAKE *et al.*, 2016). Esse novo grupo de interferência foi proposto após o isolamento e caracterização de um novo gene *env* (TG35-2) (WATANABE *et al.*, 2013). A diversidade estrutural observada no gene *env* do subgrupo E parece ser gerada *de novo* em gatos individuais através de mutação, exclusão, inserção e recombinação. A proteína do envelope TG35-2 exibe forte sequência identidade ao *env* do FeLV-A, sugerindo que a pressão de seleção em gatos provoca o surgimento de novos subgrupos FeLV (WATANABE *et al.*, 2013, MIYAKE *et al.*, 2016). Como descrito anteriormente, cada subgrupo é definido com base na diferença funcional de afinidade específica a um receptor celular (WILLETT; HOSIE, 2013a). Essa característica dita não só causa uma mudança no tropismo viral, mas também pode afetar as taxas de propagação do vírus durante a infecção (BOLIN; LEVY, 2011).

O FeLV-A se liga às células alvo através de uma interação com o transportador de tiamina THTR1 (MENDOZA; ANDERSON; OVERBAUGH, 2006). A THTR1 é amplamente expressa em tecidos felinos, consistente com o amplo tropismo celular do FeLV-A (MENDOZA; ANDERSON; OVERBAUGH, 2006., HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2001). O FeLV-B utiliza dois tipos de transportador de fosfato inorgânico e dependente de sódio, o FePiT1 e o FePiT2, para adentrarem as células (ANDERSON *et al.*, 2001, MENDOZA;

ANDERSON; OVERBAUGH, 2006). O FeLV-C utiliza o receptor FLVCR1, um exportador de heme citoplasmático que é amplamente expresso em tecidos hematopoiéticos e que protege a célula da toxicidade pela heme (TAILOR; WILLETT; KABAT, 1999, QUIGLEY *et al.*, 2000). Apesar do FeLV-T utilizar o receptor FePit1, mesmo receptor do subgrupo B, para infectar a célula é ainda necessária outra proteína como cofator, a FeLIX (ANDERSON *et al.*, 2000, CHENG; ANDERSON; OVERBAUGH, 2007). O FeLIX pode funcionar como uma proteína transmembrana ou como um componente solúvel para facilitar a infecção. Essa proteína é expressa endogenamente e é semelhante a uma porção da proteína do envelope do FeLV (ANDERSON *et al.*, 2000, CHENG; ANDERSON; OVERBAUGH, 2007, SAKAGUCH *et al.*, 2015). Além disso, quantidade funcionais da FeLIX foram detectadas somente no soro dos gatos domésticos e não em outras espécies felinas testadas (SAKAGUCH *et al.*, 2015). Apesar do Pit1 ser expresso na maioria das células em gatos, o FeLV-T exibe tropismo de células T, uma vez que a expressão do FeLIX é restrita a células e tecidos específicos (ANDERSON *et al.*, 2000, CHENG; ANDERSON; OVERBAUGH, 2007). O FeLV-D, atualmente, ainda não teve seu receptor descoberto. O FeLV-E, subgrupo descrito recentemente, realiza a entrada na célula hospedeira através do carreador de folato reduzido (RFC-1).

As proteínas do envelope retroviral podem causar regulação negativa dos receptores celulares cognatos por diversos mecanismos, o que reflete em sérias consequências patogênicas nos casos em que não há mecanismo compensatório para compensar o bloqueio na função do transportador (MENDOZA; MILLER; OVERBAUGH, 2012). Os subgrupos do FeLV foram e ainda são um importante alvo de estudos devido sua importante relação com diferenças na progressão e prognóstico da doença (CHIU; HOOVER; VANDEWOUDE, 2018). O FeLV-A é o subtipo mais abundante e na ausência das outras variantes é considerado minimamente patogênico (FUJINO; OHNO; TSUJIMOTO, 2008). FeLV-B é uma variante encontrada em cerca de 50% dos gatos virêmicos, associada a anemia macrocítica, imunossupressão e linfoma, além de maior propensão de causar tumores do que o FeLV-A (HARDY *et al.*, 1976, NESINA *et al.*, 2015). FeLV-C é encontrado em cerca de 1% dos gatos infectados, e causa efeito supressivo maior para a medula óssea do que o FeLV-A (HARDY *et al.*, 1976, NESINA *et al.*, 2015). Como consequência pode ser observado o desenvolvimento de hipoplasia eritroide e anemia grave (TIZZARD, 2013). O FeLV-T é um subgrupo citopático capaz de formar sincícios em células 3201 cultivadas *in vitro*. O isolamento inicial dessa cepa foi em uma infecção natural a partir de um linfoma tímico. O FeLV-T induz um distúrbio imunossupressor

fatal descrito como FeLV-FAIDS (imunodeficiência adquirida felina) (HOOVER *et al.*, 1987, MULLINS *et al.*, 1989, DONAHUE *et al.*, 1991).

2.1.2 Epidemiologia

O FeLV é altamente transmissível através de secreções como saliva, descarga nasal e esperma. A necessidade do contato próximo para uma transmissão mais eficiente do vírus faz com que a extensão desse tipo de relação frequentemente dite a prevalência do FeLV (LEVY *et al.*, 2008). Dessa forma, é esperado uma prevalência maior em gatos de vida livre e gatos com acesso à rua quando comparado àqueles sem acesso. Além disso, residências com somente um gato tendem a ter frequências menores do que aquelas com múltiplos gatos (FROMONT *et al.*, 1997, LEVY *et al.*, 2008, HARTMANN, 2012b, BANDE *et al.*, 2012, STUDER *et al.* 2019). Os principais fatores de risco que estão associados a infecção mais elevada são relativos a machos, de idade adulta com exposição ao ar livre (LEVY *et al.*, 2008). Enquanto a prevalência da infecção por FeLV em gatos saudáveis geralmente é baixa (± 2%), pode ser observada uma elevação de até 30% em gatos que apresentam doenças ou exibem risco de infecção mais alto, a exemplo de populações de alta densidade (MACLACHLAN; DUBOVI; FENNER, 2011).

Desde as décadas de 1970 e 1980, tem sido relatado em diversos países a diminuição na prevalência de gatos infectados pelo FeLV (LEVY *et al.*, 2008, LUTZ *et al.*, 2009). Presumidamente, esse resultado tem sido atribuído a implementação de programas de vacinação e erradicação (LEVY *et al.*, 2008). Contudo, observa-se na literatura amplas variações nas frequências que dependem da localização geográfica e das características clínicas das populações estudadas. Principalmente, quando se aborda as variáveis saudável ou doente, e estilo de vida: vida livre; propriedade privada; abrigos; criadouros (ARJONA *et al.*, 2000, GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009, BURLING *et al.*, 2017). Dessa forma, a avaliação confiável das alterações de prevalência ao longo do tempo tem sido dificultada devido às diferenças significativas nessas populações estudadas (LEVY *et al.*, 2006). Um recente estudo de metanálise sugeriu uma relação indireta entre a prevalência do FeLV e o produto interno bruto anual (PIB) per capita usando a paridade do poder de compra (PPC) (LUDWICK; CLYMER, 2019).

A disparidade da situação do FeLV ao redor do mundo pode ser refletida nos discrepantes valores da prevalência que podem ser distribuídos em uma faixa entre 1,0 % a 24,5% (ARJONA *et al.*, 2000, LEVY *et al.* 2006, BLANCO *et al.* 2008, GLEICH; KRIEGER; HARTMANN *et al.*, 2009, SUKHUMAVASI *et al.*, 2012, WESTMAN *et al.*, 2016, BURLING

et al., 2017, STAVISKY;DEON; MOLLOY, 2017, PAN *et al.*, 2017, SIVAGURUNATHAN; ATWA; LOBETTI, 2018, BIEZUS *et al.*, 2019). As prevalências mais baixas são encontradas na América do Norte e Austrália (LEVY *et al.* 2006, WESTMAN *et al.*, 2016), enquanto as mais altas podem ser observadas no Brasil e na Tailândia (SUKHUMAVASI *et al.*, 2012, BIEZUS *et al.*, 2019). No continente europeu as variações situam-se entre 0,0% e 8,8 %, com a menor e a maior prevalência encontrada nas regiões Norte e Sul da Europa, respectivamente (STUDER *et al.* 2019). Mudanças regionais importantes também ocorrem no Brasil. Apesar dos estudos serem escassos em comparação a vasta extensão territorial brasileira, é possível encontrar valores de prevalência entre 5,8% e 42,6%, uma variação maior do que a observada no continente europeu (JORGE; FERREIRA; HAGIWARA, 2011, COSTA *et al.*, 2017, BIEZUS *et al.*, 2019, ROCHA, *et al.*, 2019, GONÇALVES *et al., 2021*). No sul do Brasil as prevalências encontradas variam entre 22,26% e 38,3% (ANTUNES *et al.*, 2010, COSTA *et al.*, 2017, BIEZUS *et al.*, 2019).

A taxa de sobrevivência de gatos persistentemente infectados por FeLV é baixa, e resulta em 90% de mortes dentro de três anos após o diagnóstico (LUTZ *et al.*, 2009). Em um estudo de comparação de sobrevida realizado por Levy *et al.* (2006) nos Estados Unidos da América, observou-se que a sobrevida média foi de 2,4 anos em comparação aos 6,0 anos em gatos controles. Todavia, em um estudo realizado em gatos infectados experimentalmente e acompanhados a longo prazo, foi observado que gatos com infecção progressiva por FeLV chegaram a viver 6,5 anos. Assim, o diagnóstico positivo não pode ser encarado como uma sentença de morte, apesar de ainda ser necessário que medidas como isolamento sejam utilizadas, já que esse gato permanece excretor do FeLV (HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2015).

2.1.3 Transmissão

A infecção pelo FeLV ocorre principalmente pela exposição oronasal de gatos suscetíveis a secreções contaminadas (HARDY *et al.*, 1974). A saliva de gatos virêmicos apresentam altas quantidades de vírus infecciosos e constituem a via de eliminação mais importante e estudada (GOMES-KELLER *et al.*, 2006). A transmissão horizontal ou vertical também pode ocorrer através de sangue, lágrimas, leite materno, fezes e urina (HARDY *et al.*, 1974, PACITTI; JARRETT; HAY, 1986, CATTORI *et al.*, 2009, GOMES-KELLER *et al.*, 2009). Recentemente, foi descoberto que gatos com infecção latente, avirêmicos, poderiam transmitir o FeLV por meio do DNA-proviral via transfusão sanguínea e com posterior reativação viral no gato receptor e suscetível (NESINA *et al.*, 2015). No ambiente, o FeLV é

relativamente instável, e mantem potencial infeccioso em uma faixa inferior a 60 minutos (FRANCIS; ESSEX; GAYZAGIAN, 1979). Desse modo, é mais provável que a transmissão ocorra durante o contato íntimo, que é frequentemente observado em situações de lambedura mútua, compartilhamento de vasilhas e mordidas (WILLETT; HOSIE, 2013a).

2.1.4 Patogênese

Após a exposição do FeLV pela via oronasal, observa-se replicação viral inicial nos tecidos linfoides das tonsilas e dos linfonodos locais (ROJKO *et al.*, 1978, ROJKO *et al.*, 1979). Em seguida, monócitos e linfócitos infectados promovem uma viremia primária, com distribuição do vírus para locais secundários, incluindo principalmente outros órgãos linfoides, tecido linfoide associado ao intestino (GALT) e medula óssea (LUTZ; PEDERSEN; THEILEN, 1983, ROJKO; OLSEN, 1984). Nesse último local, pode haver uma maior amplificação viral em consequência da alta taxa de proliferação celular. A infecção de células progenitoras hematopoiéticas e não linfoides na medula óssea pelo FeLV podem levar a uma viremia secundária, devido à distribuição periférica de neutrófilos e plaquetas infectados (ROJKO *et al.*, 1978, ROJKO *et al.*, 1979, ROJKO; OLSEN, 1984). Sistemicamente, pode ser observado replicação viral em muitos tecidos epiteliais, incluindo glândulas salivares, orofaringe, esôfago, estômago, intestino, traqueia, nasofaringe, túbulos renais, bexiga, pâncreas, ductos alveolares e glândulas sebáceas (HERRING *et al.*, 2001, GOMES-KELLER *et al.*, 2006, LITTLE *et al.*, 2020). Sendo assim, a liberação ativa do FeLV, ocorre somente após a infecção e replicação do vírus nas mucosas e glândulas. A propriedade, exclusiva dos retrovírus, de se integrar ao genoma do hospedeiro é o que torna tão difícil a eliminação completa desse vírus por gatos infectados. Dessa forma, o DNA proviral pode ser encontrado tanto naqueles gatos que tenham supostamente se recuperado de uma infecção, quanto nos vacinados e com imunidade sólida (TORRES; MATHIASON; HOOVER, 2005; HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 2008).

O desfecho da infecção por FeLV é altamente variável, posto que depende de interações complexas que envolvem hospedeiro e o vírus. Os fatores de susceptibilidade e resistência para infecção fundamentalmente estão associados ao estado geral de saúde, estado imunológico do gato e a idade (HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2015, MAJOR *et al.*, 2010, LITTLE *et al.*, 2020). A susceptibilidade à infecção por FeLV é maior em filhotes e tende a diminuir com avanço da idade, de maneira que gatos adultos se tornam cada vez mais resistentes a infecção por FeLV e, principalmente, o desenvolvimento de infecção progressiva (HOOVER *et al.*, 1976; GRANT *et al.*, 1980).

No início, a infecção era classificada com base nos resultados do isolamento do vírus, ensaios de imunofluorescência e/ou detecção de antígeno como: virêmico, não virêmico e virêmico transitório (LUTZ; PEDERSEN; THEILEN, 1983). Devido ao avanço das ferramentas de diagnósticos, tem se obtido dados que não só elucidam o curso da infecção, mas que também questionam o conhecimento até então fundamentado sobre a patogênese do FeLV (HARTMANN, 2012a). Ensaios moleculares sensíveis possibilitaram a detecção e quantificação do DNA e RNA viral do provírus FeLV e, como consequência, uma exposição mais profunda do FeLV (HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 2001, TORRES; MATHIASON; HOOVER, 2005, TANDON *et al.*, 2005). Desse modo, gatos negativos para o antígeno (p27) puderam ser mais bem avaliados de acordo com a ausência de DNA proviral de FeLV no sangue ou na medula óssea (HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 2008). Atualmente, o curso da infecção é definido com base em informações do provírus e da carga do RNA viral no plasma (HELFER-HUNGERBUEHLER, *et al.*, 2015).

Sem as ferramentas atuais de detecção mais precisa, a quantidade de gatos infectados era subestimada. No passado, acreditava-se que aproximadamente dois terços dos gatos eliminassem a infecção (HOOVER; MULLINS 1991). Hoje em dia, no entanto, estudos apontam que após a exposição a maioria dos gatos permanece infectada por toda a vida (HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 2001, TORRES; MATHIASON; HOOVER, 2005). Além de aproximadamente um terço de todos os gatos infectados tornam-se persistentemente virêmicos (HELFER-HUNGERBUEHLER, *et al.*, 2015).

O sistema mais recente que classifica o curso da infecção pelo FeLV é dividido em quatro estágios definidos como: abortivo, regressivo, progressivo e focal (HOFMANN-LEHMANN; HARTMANN, 2020).

I. Nas infecções abortivas a progressão é retida no sítio inicial, por meio de resposta imune humoral e mediada por células eficazes (HARTMANN, 2012b). A infecção abortiva está provavelmente relacionada a desafios virais baixos (MAJOR *et al.*, 2010). O pós-infecção é caracterizado por resultados negativos de testes para vírus cultiváveis, antígeno, RNA viral e DNA proviral (TORRES; MATHIASON; HOOVER, 2005, TORRES *et al.*, 2008). A única indicação de infecção por FeLV pode ser a presença de anticorpos (LITTLE *et al.*, 2020), a qual nem sempre é observada em exposições a uma carga viral muito baixa (MAJOR *et al.*, 2010).

II. Na infecção regressiva, a replicação do vírus e a viremia são contidas antes ou logo após a infecção da medula óssea (HARTMANN, 2012b). Gatos em regressão ou com infecção viral latente sempre irão abrigar DNA proviral do FeLV exógeno integrado nas

células linfoides e mieloides, sem possibilidade de eliminação (HELFER-HUNGERBUEHLER, *et al.*, 2015). Estes gatos têm infecções improdutivas e permanecem em risco de reativação do FeLV (LEVY, 2008). O risco de reativação viral reduz com o tempo, embora o provírus integrado mantenha a sua capacidade de replicação (HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2010). Gatos com infecção regressiva possuem títulos permanentemente altos de anticorpos neutralizantes e têm baixo risco de desenvolver doenças associadas ao FeLV (STÜTZER, *et al.*, 2010, STÜTZER *et al.*, 2011). Em alguns gatos, a infecção regressiva pode estar associada a doenças clínicas, como linfoma ou supressão da medula óssea (STÜTZER, *et al.*, 2010, STÜTZER *et al.*, 2011).

III. Na infecção progressiva, a replicação não é contida. Dessa forma, ocorre uma replicação extensiva do vírus, que alcança os tecidos epiteliais das mucosas e glândulas, por onde ocorre a eliminação viral. Felinos nesse estágio são persistentemente antígeno-positivo, e apresentam RNA e DNA viral (HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 2008).

IV. Infecções focais, infecções atípicas ou "infecções sequestradas" são de ocorrência extremamente rara e caracterizam-se por uma replicação viral local atípica persistente em certos tecidos, como epitélio mamário, salivar e urinário (PACITTI; JARRETT; HAY, 1986, HAYES *et al.*, 1989, GOMES-KELLER, *et al.*, 2009). A replicação focal pode levar à produção baixa ou intermitente do antígeno, apresentando resultados positivos ou discordantes nos testes de antígenos (LEVY, 2008). Algumas variantes do FeLV, podem ser encontradas focalmente em diferentes células ou tecidos, sem estar presente, contudo, na medula óssea (WATANABE *et al.*, 2013).

A pressão de infecção é um importante fator envolvido no desfecho clínico. Gatos suscetíveis apresentam um risco de 3% de desenvolver infecção progressiva quando expostos uma única vez a gatos que estejam excretando o vírus. Enquanto esse risco passa a 30% quando o gato excretor é alojado junto a um grupo de gatos susceptíveis e por períodos prolongados (HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020).

2.1.5 Aspectos clínicos gerais

A progressão da infecção e o curso clínico do FeLV são determinados por uma combinação de fatores virais e do hospedeiro (FLYNN *et al.*, 2002). Em relação ao hospedeiro, sabe-se que nas infecções regressivas ou abortivas, a imunidade mediada por célula é mais efetiva e ocorre antes da imunidade humoral. Já nas infecções progressivas a viremia secundária ocorre por resultado do silenciamento da atividade humoral e mediada por células (FLYNN *et*

al., 2002). Já outros desfechos clínicos podem ser determinados por característica do próprio vírus, como o observado pelos subgrupos. O FeLV-A é mais relacionado a anemia macrocítica grave, o FeLV-C é mais relacionado a anemias aplásicas e o FeLV-B a linfomas e leucemias (WILLETT; HOSIE, 2013a). Cada subtipo apresenta ainda variantes que podem ter como alvo diferentes células ou tecidos, além de apresentarem efeitos patogênicos diferentes (WATANABE *et al.* 2013). A exemplo, foi relatado que em gatos domésticos com FeLV-FAIDS, a variante do vírus FeLV/61C (também conhecido como FeLV-T) foi encontrada principalmente no intestino e não estava presente na medula óssea (OVERBAUGH *et al.*, 1988b). Já isolados do FeLV-A/61E resultaram em linfoma multicêntrico com células de origem não-T (BOLIN *et al.*, 2013).

Os sinais clínicos variam, principalmente, de acordo com as características do subgrupo viral e do estágio da doença. Os sinais clínicos gerais comuns incluem uma vasta gama de apresentações, como: anemia (mucosa oral pálida); hiporexia; apatia; depressão; diarreia ou constipação; sede; micção excessiva; infertilidade; icterícia; febre; linfadenopatia; perda de peso; pelagem em mau estado; neuropatias (ABDOLLAHI-PIRBAZARI *et al.*, 2019).

Esses sinais clínicos podem estar associados a tumores, imunossupressão, distúrbios hematológicos, doenças imunomediadas e outras síndromes (neuropatia, reprodutivas, síndrome *fading kitten*). A imunossupressão é causada por vários mecanismos em gatos infectados com FeLV. Ocasionalmente, foi associado a DNA viral não integrado completamente a partir de variantes virais com defeito de replicação (OVERBAUGH *et al.*, 1988a).

Achados hematológicos em gatos FeLV-positivos já foram descritos como: anemia não regenerativa, regenerativa ou aplásica; neutropenia persistente, cíclica ou transitória; anormalidades plaquetárias e panleucopenia (HARTMANN, 2011, COSTA *et al.*, 2017).

Em gatos com infecção progressiva por FeLV acompanhados a longo prazo observou-se que os diagnósticos de necropsia mais frequente foram: linfoma (70%), leucemia (15%) e anemias (15%) (HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2015).

2.1.6 Doenças associadas

A infecção por FeLV é implicada em uma vasta gama de doenças neoplásicas e não neoplásicas. Dentre as doenças neoplásicas a infecção por esse vírus está especialmente relacionada a linfomas e leucemias (MACLACHLAN; DUBOVI; FENNER, 2011). Já as doenças não neoplásicas, frequentemente associam-se a efeitos mielossupressores e

imunossupressores; doenças secundárias relacionadas; doenças inflamatórias imunomediadas; distúrbios provocados por ações virais tóxicas (HARTMANN, 2012a).

Neoplasias

O FeLV apresenta um reconhecido potencial oncogênico, o qual apesar de ser relacionado principalmente ao desenvolvimento de linfoma e leucemia, também é descrito menos frequentemente em outros tumores, como o osteocondroma, o ganglioneuroblastoma e o neuroblastoma olfatório (SCHRENZEL *et al.*, 1990, HARTMANN, 2012b, REIS *et al.*, 2016, PEREIRA *et al.*, 2017).

O FeLV é um vírus simples, ou seja, codifica apenas genes necessários para sua estrutura e replicação (GREGGS *et al.*, 2011). Portanto, ao contrário de outros retrovírus, o FeLV não contém oncogene ou outro gene específico relacionado diretamente ao seu potencial maligno (LEVY, 2008). O potencial maligno do FeLV, parece depender, principalmente, de três determinantes genéticas que ocorrem *in vivo* e dizem respeito a (a) LTRs e suas sequências regulatórias de transcrição; (b) variações da SU do envelope, a qual exerce potencial de influência no tropismo do celular alvo e disseminação *in vivo* (c) ativação de oncogenes celulares, através da integração adjacente de um provírus com transcrição ativa; (BOLIN; LEVI, 2011). Os eventos de transformação parecem ocorrer nessa ordem, uma vez que os principais recursos do FeLV que influenciam a transformação celular são seus LTRs, integração de provírus e sua propensão a gerar variantes que aumentem seu potencial de transformação (BEATTY, 2014). Sendo assim, a interação entre as diversas variantes virais e os genes celulares (proto-oncogenes e colaboradores) conferem uma vantagem de sobrevivência à célula e ao vírus integrado (FUJINO; OHNO; TSUJIMOTO, 2008, BEATTY, 2014). A inserção do provírus próximo ao oncogene não é uma ação viral direcionada por fatores genéticos e sim um resultado selecionado por múltiplos eventos celulares. O resultado é visto então como uma proliferação clonal, ou oligoclonal, que origina a massa neoplásica (HARTMANN, 2012b). Os oncogenes, além de serem ativados pelo FeLV, podem também ser incorporados por meio de transdução (*e.g.* FeLV-B, FeSV). Essa nova variante passa então a ser potencialmente oncogênica de maneira direta (BEATTY, 2014, SYKES; HARTMANN, 2014).

Linfoma e Leucemias

Até os anos 90 a infecção pelo FeLV estava relacionada a até 80% dos linfomas em felinos. Desde então, medidas de contenção e prevenção a esse vírus têm sido associadas à queda significativa de casos de linfoma associado ao FeLV (COTTER; HARDY; ESSEX,

1975; FRANCIS; ESSEX; HARDY, 1977, FRANCIS *et al.*, 1979, HARDY, 1981; REINACHER, 1989; SHELTON *et al.*,1990). Nos Estados Unidos da América, essa redução foi evidente, já que linfomas FeLV-associados tiveram uma redução de 70% para 15% entre 1970 e o início dos anos 2000 (COTTER; HARDY; ESSEX, 1975, LOUWERENS *et al.*, 2005). Em um estudo recente que abordou a frequência da infecção persistente e latente pelo FeLV em gatos com linfoma, foi observado uma relação viral em apenas 21% desses tumores (STÜTZER *et al.*, 2011).

No Brasil, entretanto, estudos recentes indicam que essa relação linfoma/FeLV ainda permanece alta e próxima aos 50% (CRISTO *et al.*, 2019a, LEITE-FILHO *et al.*, 2020). Assim como o linfoma, no Brasil a relação entre FeLV e leucemia em felinos também é alta, já que em um estudo foi observado que 78,4% das leucemias estavam relacionadas a esse vírus (CRISTO *et al.*, 2019b). A frequência dessa neoplasia é maior em felinos jovens, com idade menor que três anos (HARDY, 1981, LANE *et al.*, 1994).

Gatos progressivamente infectados por FeLV têm um risco 62 vezes maior de desenvolver linfoma ou leucemia em comparação com gatos não infectados (SHELTON *et al.*, 1990, HARTMANN, 2012b). Embora menos frequente, o linfoma também é relacionado a gatos com infecção regressiva (JACKSON, *et al.*, 1993, GABOR *et al.*, 2001a).

Com base na localização, os linfomas relacionados a FeLV já descritos referem-se, principalmente, nas formas: mediastinal (mediastino anterior) e multicêntrica (envolvimento de múltiplos órgãos) (FRANCIS *et al.*, 1979, NEIL *et al.*, 1984, COTTER, 1992, MACLACHLAN; DUBOVI; FENNER, 2011, CRISTO *et al.*, 2019a). A forma mediastinal é a mais frequente em felinos FeLV-positivos, e já foi relacionada a até 80% dos casos. A progressão da doença nessa forma geralmente é rápida, e comumente associada a linfomas de linhagem de células T (VAIL *et al.*, 1998, GABOR; CANFIELD; MALIK, 1999, HARTMANN, 2011). Apesar disso, um estudo recente realizado por Leite-Filho *et al.* (2020) demonstrou que linfomas mediastinais apresentaram frequência similar de células B e T, além de uma frequência 2,2 vezes maior nos gatos com FeLV em relação aos não infectados. A forma multicêntrica já foi relacionada em até 70% à infecção por FeLV, enquanto a forma alimentar é raramente associada a essa infecção (GABOR; CANFIELD; MALIK, 1999, HARTMANN, 2011). Os linfomas multicêntricos positivos para FeLV têm uma origem distinta daquela que se observada em linfomas mediastinais também relacionados a esse vírus. A origem dessa forma está relacionada a um conjunto distinto de proto-oncogenes e LTRs (ATHAS *et al.*, 1995). Um estudo de patogênese com variantes de FeLV demonstrou que variações na LTRs e SU poderiam modificar totalmente a cinética da doença, bem como a célula-alvo. Nesse estudo, as

alterações mutacionais sutis de um isolado natural do subgrupo A fez com que um linfoma tímico de células T passasse a um linfoma multicêntrico de células B (CHANDHASIN *et al.*, 2005). O que nos leva a refletir sobre a linha tênue que torna a infecção por FeLV tão variável e imprevisível.

As leucemias podem envolver tanto as linhagens linfoides como as mieloide (granulocítica, eritroide e megacariocítica), e ambas podem ser alvo de transformação neoplásica pela FeLV (CRISTO *et al.*, 2019b). O prognóstico para gatos com doenças mieloproliferativas em geral é ruim (HARTMANN, 2012a). De forma geral, o FeLV é responsável pela maioria das leucemias mieloide, eritroide, megacariocíticas e linfoides em gatos. A maioria das leucemias associadas ao FeLV é aguda (SYKES, 2014). Apesar de ser observada raramente em leucemias crônicas, o FeLV pode estar presente na leucemia eosinofílica crônica, leucemia mielomonocítica crônica e leucemia linfocítica crônica (SHIMODA *et al.*, 2000, GELAIN *et al.*, 2006).

Fibrossarcoma

Os fibrossarcomas induzidos pelo vírus do sarcoma felino (FeSV) são multicêntricos e geralmente ocorrem em gatos jovens, além de ser relacionados ao FeLV. Isso ocorre pois o FeSV é um vírus endógeno defectivo, incapaz de multiplicar e gerar partículas virais. A replicação desse vírus só é possível pois o FeLV serve como um vírus *helper*, agregando genes necessários ao FeSV (HARTMANN, 2011, BEATTY, 2014, SYKES; HARTMANN, 2014). Gerados *de novo* a partir do FeLV, o FeSV carrega consigo um gene oncogênico *v-onc* que passa então a ser ativo depois desse evento (MACLACHLAN; DUBOVI; FENNER, 2011).

Imunossupressão e doenças secundárias

Apesar de alguns fatores que desencadeiam a imunossupressão em gatos FeLV-positivos terem sido revelados, as dinâmicas que envolvem os múltiplos mecanismos ainda permanecem um mistério. O efeito imunossupressor já foi relacionado ao subtipo T e a FeLIX, além de ser relatado de maneira importante a uma variante desse subtipo que induz um distúrbio imunossupressor fatal descrito como FeLV-FAIDS (imunodeficiência adquirida felina) (HOOVER *et al.*, 1987, MULLINS *et al.*, 1989, DONAHUE *et al.*, 1991, LAURING *et al.*, 2002). Sabe-se ainda que a proteína transmembrana do envelope viral, p15E, pode ter ação inibitória sobre as células T e B. Dessa forma, inibe as respostas dos linfócitos citotóxicos, altera a morfologia e a distribuição dos monócitos e tem sido associada à produção prejudicada de citocinas e responsividade (SYKES; HARTMANN, 2014). Fatores relacionados à infecção

que contribuem para a imunossupressão incluem linfopenia (células T CD8 + e/ou CD4 + auxiliares) e neutropenia. Adicionalmente, felinos com infecção progressiva apresentam relativa perda de função quimiotática e fagocítica de neutrófilos em comparação com gatos normais. Pode ainda ocorrer diminuição da produção de interleucinas (IL-2, IL-4) e aumento de IFN-γ e TNF-α (HARTMANN, 2011). As infecções oportunistas têm evolução mais grave em gatos FeLV positivos do que nos saudáveis. Frequentemente, incluem infecções bacterianas do trato urinário superior e inferior, micoplasmose, infecções do trato respiratório cranial, peritonite infecciosa felina, estomatite crônica, toxoplasmose, dermatofitose e criptococose (SYKES; HARTMANN, 2014).

Distúrbios imunomediados

Distúrbios primários imunomediados são raros em gatos. Na infecção progressiva por FeLV, além das citopenias imunomediadas, os distúrbios imunomediados são observados em outros tecidos como: glomerulonefrite, uveítes e poliartrites (PEDERSEN; POOL; O'BRIEN, 1980, BRIGHTMAN; OGILVIE; TOMPKINS, 1991, ROSSI *et al.*, 2019). A formação desgovernada de imunocomplexos nos diversos tecidos ocorre por uma falha na resposta imune ao vírus. De maneira mais específica, essa falha ocorre pela perda da atividade das células T reguladores (Treg), antigamente conhecidas como T supressoras e resulta em uma resposta inadequada ao antígeno circulante (HARTMANN, 2011). Apesar disso, as doenças imunomediadas relacionadas a FeLV parecem estar mais ligadas a quantidade de antígenos virais do que a exacerbada quantidade de imunoglobulinas produzidas devido a atividade incorreta das células T (GLEICH; HARTMANN, 2009, HARTMANN, 2011, CATTORI; WEIBEL; LUTZ, 2011). Os antígenos gp70, p27 e p15E livres podem resultar na formação de imunocomplexos, bem como partículas virais completas (HARTMANN, 2011).

FeLV associada a Enterite (FAE)

Em um estudo feito por Reinacher (1989), a FAE foi encontrada em cerca de 12% de felinos FeLV positivos necropsiados. A FAE é uma condição descrita em gatos persistentemente infectados com FeLV, que se assemelha parcialmente à panleucopenia felina causada pelo parvovírus felino (FPV). Contudo, ao contrário da panleucopenia, a FAE ocorre em animais adultos, com idade média de 2,5 anos e não se observa pan-mielopatia (REINACHER, 1989, KIPAR *et al.*, 2000). No histopatológico, o intestino delgado dos gatos com FAE apresenta degeneração de enterócitos das criptas, depleção de criptas, dilatação de criptas residuais e atrofia das vilosidades (REINACHER, 1987, KIPAR *et al.*, 2000). De

maneira geral as lesões de criptas parecem ser menos severas na FAE do que as causadas pelo FPV (KIPAR *et al.*, 2001). O infiltrado inflamatório observado na submucosa do intestino na panleucopenia varia de discreto a moderado, enquanto na FAE é acentuado e composto predominantemente por linfócitos T (KIPAR *et al.*, 2001). A forte expressão dos antígenos p15e e gp70 (proteínas do envelope do FeLV) em células epiteliais das criptas intestinais de gatos com FAE, em comparação a aqueles FeLV-positivos, mas sem a doença, sugere um potencial papel patogênico para ambas as proteínas (KIPAR *et al.*, 2000, 2001).

Distúrbios neurológicos

Os distúrbios neurológicos em gatos com infecções progressivas por FeLV podem ser resultado da infiltração de linfomas no sistema nervoso; de infecções oportunistas secundárias; da ação celular direta do FeLV (HARTMANN, 2011). A proteína do envelope do FeLV pode apresentar ação neurotóxica, visto que uma abundante quantidade de antígeno FeLV foi detectado nos neurônios, células endoteliais, oligodendroglia e astrócitos, do sistema nervoso central e na medula espinhal (FAILS *et al.*, 1997; MITCHELL *et al.*, 1997, CARMICHAEL; BIENZLE; MCDONNELL, *et al.*, 2002). Na histologia desses casos, podem ser observados degeneração da substância branca e esferoides axonais na medula espinhal e no tronco cerebral (CARMICHAEL; BIENZLE; MCDONNELL, *et al.*, 2002).

Distúrbio reprodutivo e Síndrome "fading kitten"

A FeLV pode disseminar-se via transplacentária e acarretar reabsorção fetal, aborto, morte neonatal (contaminação uterina), além da síndrome *fading kitten.* Endometrites podem ocorrer como consequência da morte fetal. A síndrome *fading kitten,* pode ocorrer em filhotes infectados no final da gestação ou no início da amamentação. Essa síndrome é caracterizada por atrofia tímica, emagrecimento, desidratação, letargia e morte nas primeiras duas primeiras semanas de vida (HARDY *et al.*, 1976).

2.1.7 FeLV e FIV, relação e diferenças

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o FeLV são as duas doenças infecciosas mais comuns em gatos. Ambos são retroviroses que apresentam uma patogênese complexa e ainda não compreendida em sua totalidade, além de provocarem desfecho clínico variável também têm sido descritos associados a doenças similares. Apesar da ligação íntima, o potencial patogênico do FeLV é maior que o do FIV (HARTMANN, 2012). Assim como na FeLV, a infecção por FIV resulta em persistência viral vitalícia e disfunção imunológica progressiva.

Entretanto, apesar das variáveis relacionadas ao desfecho da doença, muitos gatos infectados com FIV podem apresentar uma expectativa de vida aproximadamente normal (ECKSTRAND; SPARGER; MURPHY, 2017). Com os devidos cuidados, os gatos infectados com FIV podem viver muitos anos e, de fato, podem morrer mais velhos de causas não relacionadas à infecção por FIV (HARTMANN, 2012b). Comparativamente, Spada *et al.*, (2018) observaram que o tempo médio de sobrevivência em gatos soropositivos para FeLV e FIV foi significativamente menor quando comparado aos gatos soropositivos para FIV. Adicionalmente, a razão de risco de morte em gatos com FeLV e FeLV/FIV foi 3,4 e 7,4 vezes maior, respectivamente, quando comparado aos não infectados. O risco de morte permaneceu maior em gatos soropositivos para FeLV e FeLV/FIV (2,3 e 4,8 respectivamente), mesmo quando comparado com gatos FIV soropositivos.

2.2 INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA FELINA

2.2.1 Etiologia

O FIV pertence à família Retroviridae, à subfamília Orthoretrovirinae e ao gênero Lentivirus (ICTVdB). Esse vírus infecta não só o gato doméstico, mas também outros membros da família Felidae e Hyaenidae (TROYER *et al.*, 2005). O FIV foi isolado pela primeira vez em 1986 a partir de gatos soronegativos para a FeLV que vieram a óbito em um gatil por uma síndrome do tipo imunodeficiência (PEDERSEN *et al.*, 1987). De maneira interessante, é importante ressaltar que em 1983 e 1986 ocorria respectivamente a descoberta do HIV-1 e HIV-2 (BARRE-SINOUSSI *et al.*, 1983; CLAVEL *et al.*, 1986). Desde então, a relação entre o FIV e o HIV se tornou mais próxima, uma vez que a constatação de que ambos os vírus compartilhavam características semelhantes permitiu que o FIV se tornasse um modelo de estudos para síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (BENDINELLI *et al.*, 1995). Essa relação foi bastante importante em questões de esforços de pesquisas e proporcionou descobertas importantes relacionadas ao FIV (WHITE; STICKNEY; NORRIS, 2011).

O vírion do FIV tem aproximadamente 100 nm de diâmetro, é esférico e composto por uma estrutura organizada externamente por um envelope fosfolipídico com espículas glicoproteicas e mais internamente por capsídeo icosaédrico o qual contém ao centro um genoma-nucleocapsídeo complexo com simetria helicoidal (SYKES, 2014). O genoma viral é contido em duas fitas idênticas de RNA de polaridade positiva, com aproximadamente 9,4 kb, que está fortemente associado à proteína do nucleocapsídeo (p7 NC) e um t-RNA^{lys} ligado a cada molécula de RNA, o qual serve como um iniciador para a transcrição da fita negativa (MILLER *et al.*, 2018). A organização genômica é complexa e inclui genes estruturais (*gag*,

pol e *env*) e não estruturais (*vif*, ORF- A, *rev*). O gene *gag* codifica as proteínas do capsídeo (p24 CA), nucleocapsídeo (p7 NC) e matriz (p15 MA). O gene *pol* codifica as enzimas transcriptase reversa (p61 RT), protease (p13 PR), integrasse (p13 IN) e dUTPase (DU). Enquanto as glicoproteínas de superfície (gp120 SU) e transmembranar (gp41 TM) do envelope viral é codificada pelo gene *env* (MIYAZAWA *et al.*, 1994, YAMAMOTO *et al.*, 2007). No hospedeiro, o genoma viral de RNA é convertido em DNA por meio da RT, e posteriormente integrado ao cromossomo da célula-alvo do hospedeiro. Nas extremidades 5 'e 3', o DNA proviral apresenta LTRs que contêm informações sobre o início e término da transcrição (TANIWAKI; FIGUEIREDO; ARAUJO JUNIOR, 2013, SYKES, 2014). Conforme o ambiente celular, o DNA proviral pode estar ativo de maneira transcricional, ou latente (ausência de transcrição viral). A latência é um dos mecanismos utilizados por retrovírus para escapar do sistema imunológico do hospedeiro (SYKES, 2014).

Assim como os demais lentivírus, o FIV apresenta uma ampla variabilidade genética de acordo com as diferentes áreas geográficas. Dentre os principais mecanismos envolvidos na variabilidade genética, cita-se as mutações pontuais geradas através da transcrição reversa e recombinações através de coinfecção de uma mesma célula. O gene *env* codifica as glicoproteínas responsáveis pelo reconhecimento celular, as quais também são reconhecidas como epítopos de importância para indução da resposta imune humoral e mediada por células. A forte seleção gerada pelo sistema imune adaptativo pode ser um fator determinante para que a mudança nessa região gênica seja rápida (HAYWARD; RODRIGO, 2008). Com base na intensa variação no gene *env*, e mais especificamente nas regiões variáveis de V3 a V5, foi possível que se agrupasse o FIV em subtipos (MIYAZAWA, 2002, HAYWARD; RODRIGO, 2010). Atualmente, são descritos seis subtipos (A, B, C, D, E e F), além de subtipos recombinantes (*eg*. A / B, A / C, B / D, B / E e A / B / C), os quais surgem devido a coinfecções com diferentes subtipos em um mesmo indivíduo (HAYWARD; RODRIGO, 2010, SYKES, 2014). Os subtipos A, B e C são os mais comumente encontrados em todo o mundo (YAMAMOTO *et al.*, 2007).

Em relação a distribuição mundial o subtipo o A já foi isolado na Austrália, na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA); o B no Japão, nos EUA e na Europa; e o C no Canadá, Europa, Taiwan e Vietnã (DUARTE; TAVARES, 2006). Na América do Sul, estudos feitos no Brasil e na Argentina demonstraram a circulação dos subtipos A, B, E e F; entretanto, o subtipo B é o mais frequentemente identificado no Brasil (CANO-ORTIZ *et al.*, 2017, TANIWAKI *et al.*, 2020). Essa heterogeneidade apresentada pelo FIV, principalmente em relação a diferentes áreas geográficas, torna pouco eficiente o emprego de vacinas e testes de diagnóstico molecular

abrangentes (DUARTE; TAVARES, 2006, SYKES, 2014). Além disso, ainda não se sabe precisamente se a infecção pelos diferentes subtipos ocasiona diferenças nas manifestações clínicas das doenças (SYKES, 2014). No entanto, sabe-se que a gravidade dos sinais clínicos após uma infecção experimental pode ser dependente da dose de FIV administrada (HOKANSON *et al.*, 2000).

2.2.2 Transmissão

Assim como outros retrovírus, o FIV se mantém viável durante poucos minutos fora do hospedeiro, além de ser sensível à desinfecção (SYKES, 2014). Esse vírus já foi isolado a partir do sangue, soro e plasma, além de fluídos corporais como saliva, leite, sêmen e lavado vaginal (WILLIS, 2000). A saliva de gatos infectados contém partículas infecciosas de FIV em quantidade equivalente à circulação (MILLER *et al.*, 2017). Acredita-se que a principal via de transmissão entre gatos seja por inoculação parenteral do vírus através de mordidas, que podem decorrer de interações antagônicas (*eg*. brigas) ou durante acasalamento (MEDEIROS *et al.*, 2012, LITSTER, 2014). A transmissão via vertical e sexual já foi demonstrada experimentalmente (O'NEIL *et al.*, 1995, JORDAN *et al.*, 1998). Na via vertical, a transmissão materna do FIV para a prole pode ocorrer intraútero através da placenta; no periparto mediante contato com secreções ou sangue contaminados; e no pós-parto por meio da ingestão de leite ou colostro contaminado (O'NEIL *et al.*, 1995). Entretanto, apesar de evidências da transmissão vertical natural já terem sido relatadas, estudos sugerem que essa forma parece ser incomum na natureza (KOLENDA-ROBERTS *et al.*, 2007, MEDEIROS *et al.*, 2012, LITSTER, 2014). Isso provavelmente ocorre devido às características biológicas do FIV, dado que a alta carga viral mensurada no estágio agudo dura por algumas semanas após a infecção. Consequentemente, logo após esse período a transmissão vertical torna-se improvável, pois o título de anticorpos plasmáticos aumenta e os antígenos virais circulantes passam a ser indetectáveis (MEDEIROS *et al.*, 2012). Da mesma forma, acredita-se que a baixa taxa de transmissão natural na fase assintomática seja devida aos níveis mais baixos de partículas infecciosas de FIV na saliva de gatos sem lesões orais (YAMAMOTO *et al.*, 2007). Na ausência de relações antagônicas, a transmissão também é incomum entre gatos que convivem em uma mesma casa ou abrigo. Litster (2014) não observou transmissão do FIV entre 130 gatos não reagentes que coabitavam com 8 gatos reagentes para FIV.

2.2.3 Epidemiologia

A prevalência da infecção por FIV pode variar bastante, principalmente quando se leva em consideração as populações de gatos estudados e os diferentes países e regiões geográficas. Essas diferenças podem ser atribuídas a padrões regionais de infecção, e provavelmente são atribuídas à densidade populacional variável, estado reprodutivo, idade, sexo e condição de moradia (LITTLE *et al.*, 2009, CHHETRI *et al.*, 2013, CHHETRI *et al.*, 2015, BURLING *et al.*, 2017, LUCKMAN; GATES, 2017). Estudos mais recentes apontam prevalências que variam de 3,6% a 5,5% na América do Norte (LEVY *et al.*, 2006, LITTLE *et al.*, 2009, RAVI *et al.*, 2010, BURLING *et al.*, 2017), de 3,2% a 13,1% na Europa (ARJONA *et al.*, 2000, GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009, SZILASI *et al.*, 2019, KOKKINAKI *et al.*, 2021), de 9,12% a 23,2% na Ásia (NAKAMURA *et al.*, 2010, CONG *et al.*, 2015, SIVAGURUNATHAN; ATWA; LOBETTI, 2018), de 7,7% a 15% na Austrália (NORRIS *et al.*, 2007, WESTMAN *et al.*, 2016). Tanto a África quanto América do Sul apresentam poucos dados de prevalência visto a ampla extensão territorial (LUDWICK; CLYMER, 2019). No Brasil, além dos poucos dados de prevalência, a maioria aborda gatos doentes provenientes de clínicas veterinárias. Em estudos abrangendo gatos doentes e saudáveis, a prevalência de infecção por FIV pode variar de 2,7 % a 14,7% (CAXITO *et al.*, 2006, COSTA *et al.*, 2017, LARA; TANIWAKI; ARAÚJO, 2008, BIEZUS *et al.*, 2019). Contudo, quando é analisado uma população de gatos doentes as frequências tendem a ser maiores variando de 13,95% a 37,5% (CALDAS *et al.*, 2000, CAXITO *et al.*, 2006).

O *status* de saúde é um fator importante a ser relevado, posto que diversos estudos demonstraram a prevalência de FIV em taxas mais altas entre gatos doentes do que em gatos saudáveis (LITTLE *et al.*, 2009, RAVI *et al.*, 2010, BURLING *et al.*, 2017, KOKKINAKI *et al.*, 2021). A positividade para FIV também já foi associada significantemente a histórico de feridas de mordida, letargia e doenças bucais (RAVI *et al.*, 2010). A idade é outro fator de risco importante, Liem *et al.*, 2013 observaram que gatos mais velhos, com idade superior a cinco anos, são quatro vezes mais propensos a serem infectados por FIV do que gatos mais jovens, com idade inferior a cinco anos de idade. Além disso, observa risco aumentado de infecção associado a gatos com acesso a rua, machos e não ser castrados (GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009, RAVI *et al.*, 2010, KOKKINAKI *et al.*, 2021). NORRIS *et al.* (2007) observaram que a prevalência em gatos machos foi três vezes maior que em fêmeas.

A infecção por FIV parece não afetar a longevidade. Alguns estudos indicam que a maioria dos gatos infectados por FIV têm uma expectativa de vida aparentemente normal, e comparável a gatos não infectados (GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009, RAVI *et al.*,

2010, LIEM *et al.*, 2013, SPADA *et al.*, 2018). Em um estudo realizado por Norris *et al.* (2007) foi observado uma idade média maior nos gatos com FIV (11 anos) em relação aos animais saudáveis (7,5 anos).

2.2.4 Patogênese

O mecanismo de entrada do FIV na célula hospedeira é mediado pelas interações entre o envelope viral e os receptores celulares de ligação e entrada, de maneira semelhante ao observado no HIV (MILLER *et al.*, 2018). A ligação primária ocorre entre a proteína de superfície (gp95) viral e o receptor de superfície celular CD134, presente nos linfócitos T CD4+ (*T helpers*). Essa interação resulta em uma mudança conformacional na proteína SU viral que expõe um segundo epítopo, que permite a sua ligação ao co-receptor de quimiocina CXCR4 expresso na superfície do linfócito, e possibilita a subsequente fusão da membrana do vírus com a membrana celular (ECKSTRAND; SPARGER; MURPHY, 2017). O receptor CD134 é expresso transitoriamente em linfócitos T ativados, e serve como uma molécula coestimuladora chave envolvida na regulação de linfócitos T de memória CD4+ (YAMAMOTO *et al.*, 2007). Com a progressão da infecção, a pressão seletiva positiva da reposta imune pode favorecer mutações de escape. A exemplo, mutações no *env* podem diminuir a dependência viral ao receptor CD134 (TANIWAKI; FIGUEIREDO; ARAUJO JUNIOR, 2013). Mudanças na interação entre FIV e os receptores da célula hospedeira podem levar a alterações de tropismo celular e por consequência influenciar na patogênese da doença (WILLETT; HOSIE, 2013b). Foi observado *ex vivo* que ambos os anticorpos anti-CD134 e anti-SU purificados por afinidade bloqueiam a infecção por FIV. Os anticorpos autoimunes se ligam ao receptor primário (CD134) e inibem competitivamente a ligação do vírus, assim como os anticorpos (anti-SU) neutralizam o vírus diretamente (GRANT *et al.*, 2009). Em gatos FIV positivos a presença de autoanticorpos para CD134 foi correlacionada tanto a cargas virais mais baixas quanto a um estado de saúde geral melhor. Já a presença de anticorpos anti-SU foram observadas independentemente do estado de saúde (GRANT *et al.*, 2009).

Apesar do FIV infectar principalmente células T CD4+, existem outros reservatórios importantes, principalmente porque na fase aguda esse vírus se dissemina para outros leucócitos, incluindo célula T CD8+, células B CD45R+ (B220), monócitos/macrófagos, além de células dendríticas e megacariócitos (ECKSTRAND; SPARGER; MURPHY, 2017). Além disso, esse vírus também pode infectar os astrócitos e a micróglia (MILLER *et al.*, 2018).

A infecção por FIV apresenta um curso que se caracteriza por uma transição gradual entre três fases: aguda (primária), subclínica (assintomática), e a terminal também chamada de

"síndrome da imunodeficiência adquirida felina" (HARTMANN, 2012b, SYKES, 2014). Apesar de nem sempre serem identificadas em gatos infectados naturalmente, essas fases podem ser definidas por mudanças relativa aos sinais clínicos, nível de viremia, resposta imune antiviral e proporção de linfócitos CD4/CD8 no sangue periférico (KOLENDA-ROBERTS *et al.*, 2007). O FIV induz gradativamente defeitos na função imunológica no hospedeiro, os quais são semelhantes ao HIV (MILLER *et al.*, 2018).

Inicialmente, após a inoculação ocorre a infecção de linfócitos T CD4+, células dendríticas e macrófagos (TANIWAKI; FIGUEIREDO; ARAUJO JUNIOR, 2013). Uma viremia acentuada é geralmente detectada na segunda semana pós-infecção (p.i.), com um pico entre 8 e 12 semanas, quando ocorre a disseminação viral sistêmica, principalmente órgãos linfoides secundários e terciários (SYKES, 2014). A disseminação inicial para outros tecidos-alvo inclui órgãos linfoides adicionais, como medula óssea, mucosa do trato intestinal, tonsila, timo e baço. Ainda na fase aguda, as células infectadas por FIV podem ser detectadas nas glândulas salivares, no sistema nervoso central, fígado, pulmões e rins (ECKSTRAND; SPARGER; MURPHY, 2017). O gato com infecção aguda e experimental pode apresentar febre, linfadenopatia transitória e neutropenia, frequentemente associada a linfopenia. Entretanto, esses sinais nem sempre são relatados na infecção natural, o que talvez seja reflexo da não percepção desses primeiros sinais pelos tutores (LITTLE *et al.*, 2020). De maneira geral, apesar do FIV induzir uma resposta imune forte, ela é parcialmente eficaz. A detecção de anticorpos contra o FIV é possível a partir de duas semanas p.i., embora essa detecção ocorra dois meses após a infecção na maioria dos gatos (PHILLIPS, 2020).

A fase assintomática ocorre nas semanas subsequentes ao aumento da resposta imune, como resultado da gradual redução da carga viral circulante até a estabilidade (TANIWAKI; FIGUEIREDO; ARAUJO JUNIOR, 2013). Apesar, de nessa fase, os níveis virais serem baixos, e por vezes indetectáveis, ainda ocorre certa produção do vírus. Durante um período variável, observa-se um declínio lento e progressivo de linfócitos T CD4 com inversão da razão CD4/CD8 (SYKES, 2014). Alguns gatos ainda podem apresentar hiperglobulinemia devido a hiperativação de linfócitos B (SHELTON *et al.*, 1995). Esse estágio pode durar anos ou até mesmo a vida toda, e os gatos nessa fase não exibem sinais clínicos (HOSIE *et al.*, 2009).

A fase terminal é caracterizada principalmente por uma imunodepressão severa, associada a diminuição dos anticorpos circulantes e um aumento da carga viral (TANIWAKI; FIGUEIREDO; ARAUJO JUNIOR, 2013). Em gatos infectados naturalmente, essa é a fase mais perceptível, dado que podem ser observados sinais clínicos decorrentes de infecções oportunistas, doença neurológica, doença neoplásica e mielossupressão (SYKES, 2014). Na

ausência de tratamento antirretroviral, pessoas infectadas pelo HIV apresentam estágios clínicos similares aos observados no FIV. A fase terminal observada em felinos pode ser comparada à AIDS em humanos (LIEM *et al.*, 2013). Entretanto, diferente do que ocorre em humanos, é possível que gatos com doença severa e imunodepressão grave retornem para o estado assintomático (HARTMANN, 2012b).

A patogênese observada durante a progressão da infecção por FIV está relacionada tanto a imunossupressão quanto hiperativação do sistema imunológico, dois eventos paradoxos que resultam em disfunção imunológica (TANIWAKI; FIGUEIREDO; ARAUJO JUNIOR, 2013). A imunodepressão está relacionada principalmente a perda crítica de linfócitos T CD4 resultante da destruição direta (efeito citopático) das células infectadas, apoptose prematura e diminuição da produção. As células remanescentes podem apresentar ainda resposta reduzida aos mitógenos. Além disso, a resposta antigênica timo-dependente também pode ser profundamente deprimida (TORTEN *et al.*, 1991, HARTMANN, 2012b). Apesar da linfopenia ocorrer tanto na infecção por FIV quanto por FeLV e ser representada principalmente pela redução de linfócitos T, a diminuição de células CD4 é muito mais perceptível em gatos infectados pela FIV (TIZARD, 2013). A infecção por FIV causa ainda uma hiperativação das células das células T reguladoras (Treg), as quais através do aumento da produção de IL-10 e TGFβ suprimem a produção de IL-2, IL-12, IL-6, IFNγ e TNFα (TANIWAKI; FIGUEIREDO; ARAUJO JUNIOR, 2013). O aumento da razão IL-10/IL-12 é especialmente imunossupressor. Consequentemente, ocorre um decréscimo na resposta imunológica tanto em relação ao vírus quanto aos agentes secundários (TIZZARD, 2013). Progressivamente também se observa acentuada hiperativação de células B e T, além de ativação crônica de células Treg (TOMPKINS; TOMPKINS, 2008). A hiperatividade de células B inclui proliferação celular policlonal associado a expansão desse tipo celular em órgãos linfoides, hipergamaglobulinemia além da produção de anticorpos contra antígenos não específicos e específicos do vírus (GLEICH; HARTMANN, 2009). Já hiperativação de células T leva a interação inadequada entre essas células, o que por consequência resulta em anergia e apoptose (TOMPKINS; TOMPKINS, 2008). Gatos infectados por FIV e clinicamente saudáveis podem apresentar déficit imunológico frente a patógenos oportunistas. De acordo com o demonstrado experimentalmente por Davidson *et al.* (1993), gatos assintomáticos apresentaram toxoplasmose sistêmica grave mediante ao primeiro desafio com *Toxoplasma gondii*, enquanto gatos FIV negativos apresentaram apenas sinais leves e transitórios.

2.2.5 Sinais clínicos e doenças associadas

A infecção por FIV persiste durante a vida toda do gato e o desfecho clínico da infecção é variável. Dentre os fatores contribuintes para a progressão da fase subclínica, inclui-se: carga viral na infecção aguda, cepa do vírus, idade, imunidade, fatores genéticos do hospedeiro, estresse, coabitação com outros gatos e coinfecção com outros agentes que ativam a transcrição viral (SYKES, 2014, ECKSTRAND; SPARGER; MURPHY, 2017).

A fase sintomática pode ser marcada pelo desenvolvimento de imunodeficiência, desordens hematopoiéticas, doenças neurológicas, doenças autoimunes e estomatites (HARTMANN, 2012b). Em um estudo de acompanhamento prolongado (6,5 anos), gatos infectados experimentalmente por FIV não apresentaram sinais clínicos graves, apesar de algumas diferenças clínico-patológicas terem sido descritas quando comparados aos não infectados (HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 1997). De maneira geral, os sinais clínicos observados na infecção por FIV geralmente são reflexos de doenças secundárias as quais esses gatos são mais suscetíveis. Em um estudo realizado por Friend *et al.* (1990), foi observado que 90% dos gatos infectados por FIV apresentavam anorexia, febre, perda de peso, letargia e depressão, enquanto apenas 67% dos gatos não infectados apresentavam os mesmos sinais. Além disso, frequentemente os gatos com FIV apresentavam doença crônica ou recorrente.

Alterações hematológicas já foram descritos tanto em gatos sintomáticos quanto assintomáticos e podem estar associadas tanto a infecção por FIV quanto por outras doenças concomitantes (HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 1997, FUJINO *et al.*, 2009). Achados comuns a infecções experimentais e naturais incluem: neutropenia, linfopenia, anemia e trombocitopenia (SPARKES *et al.*, 1993, WALKER; CANFIELD, 1996, KOHMOTO *et al.*, 1998). Citopenias persistentes são achados que parecem estar relacionados principalmente a estágios avançados da infecção e são caracterizados principalmente por neutropenia e linfopenia (SPARKES *et al.*, 1993, SHELTON *et al.*, 1995, LIEM *et al.*, 2013). Em gatos infectados por FIV a neutropenia é uma das complicações mais comuns (GLEICH; HARTMANN, 2009) e pode não ter relação com o estado clínico do animal (COLLADO *et al.*, 2012). Outra anormalidade frequentemente associada com infecção por FIV é a anemia, que é usualmente discreta (HARTMANN, 2012b). Esse achado pode derivar diretamente de efeitos citopáticos do FIV; entretanto, por ser um problema complexo e multifatorial, a anemia pode também ser reflexo de doenças concomitantes que nem sempre são identificadas em um gato doente (LIEM *et al.*, 2013). Em dois estudos comparando animais FIV positivos e não infectados, foi observado que a intensidade da anemia não foi significativamente diferente entre os grupos (GLEICH; HARTMANN, 2009, LIEM *et al.*, 2013). Desordens hematopoiéticas são

mais severas na infecção por FeLV, sendo raramente observado supressão da medula óssea em gatos infectados por FIV (HARTMANN, 2012b). Ademais, apesar de as mielodisplasias serem descritas em gatos infectados por FIV, não se observa a evolução para leucemias como as observadas em gatos infectados por FeLV (FUJIMO *et al.*, 2009). A patogênese envolvida nas citopenias e na supressão da hematopoiese secundária a infecção por FIV pode estar relacionada a infecção direta células acessórias e do estroma da medula óssea, as quais são incluídos: fibroblastos, células endoteliais, células reticulares e macrófagos, além da alteração da expressão de citocinas (GLEICH; HARTMANN, 2009, WHITE; STICKNEY; NORRIS, 2011).

A imunossupressão é uma das principais responsáveis pelos achados clínicos observados nas infecções por FIV, uma vez que gatos imunossuprimidos são predispostos a doenças infecciosas secundárias (HARTMANN, 2012b). A disfunção imunológica pode ser manifestada clinicamente através de infecções bacterianas, virais, fúngicas, e parasitárias de maneira atípicas ou refratárias (BEATTY, 2016). A infecção por FIV já foi relacionada a diversas doenças fúngicas como: candidíase, criptococose, dermatofitose e esporotricose (MANCIANTI *et al.*, 1992, SIERRA *et al.*, 2000, SYKES, 2014). Além de doenças bacterianas e parasitárias: micobacterioses, micoplasmose e toxoplasmose (CHALMERS; SCHICK; JEFFERS, 1989, GUNN-MOORE, 2014, SYKES, 2014). Apesar dos inúmeros relatos de infecções oportunistas em gatos infectados por FIV, poucos são os estudos que fazem a comparação das prevalências dessas infecções entre gatos infectados e não infectados (HARTMANN, 2012b). De maneira geral, gatos com FIV não parecem ter um aumento na prevalência de infecções secundárias em comparação aos gatos saudáveis. Apesar disso, gatos com FIV tendem a apresentar quadros de progressão mais severos de determinadas doenças, a exemplo de: candidíase sistêmica, toxoplasmose sistêmica e demodicose generalizada (CHALMERS; SCHICK; JEFFERS, 1989, DAVIDSON *et al.*, 1993, JACOBS *et al.*, 1997, HUGHES *et al.*, 1999). Dentre as doenças associadas a esses agentes, incluem-se infecções de pele, ouvido e trato respiratório superior (rinite e sinusite) que geralmente são crônicas. Foliculite, piodermite superficial, abscessos e paroníquia são doenças bacterianas de pele relacionadas à infecção por FIV (SYKES, 2014, KOKKINAKI *et al.*, 2021). Em um estudo realizado por Burling *et al.* (2017), a chance de gatos positivos para FeLV e FIV desenvolverem doenças respiratória foi 4 e 3 vezes maior do que gatos não infectados, respectivamente. O FIV também pode causar doenças oftálmicas tanto de maneira direta, na qual o dano aos tecidos oculares, desencadeia reações imunológicas secundárias, quanto por meio de infecções oportunistas. A apresentação típica pode incluir: uveíte anterior crônica leve, glaucoma,

luxação do cristalino, *pars* planite e menos comum o envolvimento coroidal (COLITZ, 2005, LA CROIX, 2005).

Em gatos infectados por retrovírus, e especialmente por FIV, a gengivoestomatite crônica é dos achados clínicos mais típicos (FRIEND *et al.*, 1990, HOSIE *et al.*, 2009, HARTMANN, 2012b, ROLIM *et al*., 2016). A gengivoestomatite crônica felina (GECF) é uma doença inflamatória grave da mucosa oral gatos, caracterizada por lesões erosivas a ulcerativas. Apesar de sua relação com FIV não ser totalmente elucidada, sugere-se que a ocorrência de GECF seja atribuída a resposta imune frente à estimulação antigênica crônica ou a desregulação da resposta imune (WINER; ARZI; VERSTRAETE, 2016, LEE; VERSTRAETE; ARZI, 2020). Estudos observaram que a prevalência de soropositivos para FIV foi de 3,6 e 5,7 vezes maior em gatos com doenças orais (RAVI, *et al.*, 2010, KOKKINAKI *et al.*, 2021). Adicionalmente, em um estudo de investigação de infecções orais crônicas comparando gatos infectados e não infectados, foi observado que a gravidade da doença era maior em animais infectados por FIV (TENORIO *et al.*, 1991).

Uma possível relação entre as doenças renais e a infecção por FIV também já foi objeto de investigações. Não foi observada diferença na proporção de gatos doentes renais comparando animais com infecção natural e experimental (NORRIS *et al.*, 2007, WHITE *et al.*, 2010, POLI *et al.*, 2012, BAXTER *et al.*, 2014). Além disso, gatos infectados exibem taxas significativamente maiores de disfunção renal e alterações histológicas do rim que gatos não infectados da mesma idade (POLI *et al.*, 2012, BAXTER *et al.*, 2014). As alterações renais podem variar de severas a leves, e incluem: glomerulonefrite, amiloidose, lesão túbulo-intersticial, espessamento da matriz mesangial e glomeruloesclerose segmentar (TOZON; PISTELLO; POLI, 2012). Aliada às alterações renais histológicas, também foi observada imunomarcação positiva de células inflamatórias intersticiais e células glomerulares para o antígeno p24 (POLI *et al.*, 1995). Acredita-se que as alterações renais possam ser tanto efeito direto do vírus, quanto por alterações hemodinâmicas provocadas pela infecção viral sistêmica crônica (ASPRONI *et al.*, 2012, TOZON; PISTELLO; POLI, 2012), mas o exato mecanismo pelo qual o FIV causa a lesão renal ainda permanece incerto.

Desordens neurológicas são manifestações importantes na infecção por FIV. Gatos afetados podem apresentar tanto envolvimento do sistema nervoso central (SNC) quanto do periférico (MILLER *et al.*, 2018). A doença neurológica parece ser dependente da cepa, e cerca de 5% dos gatos sintomáticos têm essa característica clínica como predominante (HARTMANN, 2012b). As alterações neuropatológicas na infecção por FIV incluem: gliose difusa envolvendo micróglia e ativação de astrócitos, presença de nódulos microgliais,

infiltrado perivascular mononuclear e vacuolização de substância branca (RYAN *et al.*, 2005, POWER, 2017). Geralmente o declínio na função do SNC é gradual, com poucos sinais evidentes até entre 5 e 8 anos. Apesar de alterações patológicas terem sido descritas em gatos assintomáticos, a infecção parece ser paralela à progressão geral da doença e ao declínio na razão CD4/CD8 (MEEKER; HUDSON, 2017).

Gatos infectados com FIV têm cerca de cinco vezes mais chances de desenvolver linfoma ou leucemia do que gatos não infectados (SHELTON *et al.*, 1990). Dentre todas as doenças associadas à infecção por FIV, o linfoma é uma das principais doenças em que estudos têm demonstrado uma forte correlação e os possíveis mecanismos envolvidos (POLI *et al.*, 1996, BEATTY *et al.*, 1998a, GABOR *et al.*, 2001b, KAYE *et al.*, 2016, MURPHY *et al.*, 2018). No Brasil já foi observado que 21,6% dos gatos com linfoma apresentam também infecção por FIV (LEITE-FILHO *et al.*, 2020). Na Austrália, a qual apresenta uma das maiores frequências, o FIV foi observado em 50% dos casos de linfoma, não encontrando-se diferença de média de idade (9 anos) entre gatos infectados e não infectados (GABOR *et al.*, 2001b). Após a infecção natural por FIV foi relatado o surgimento de linfoma em gatos com idades entre 5 e 13 anos (MAGDEN; QUACKENBUSH; VANDEWOUDE, 2011). Os linfomas relacionados a FIV foram frequentemente descritos como de linfócitos B, e subtipos centroblásticos ou imunoblásticos, e de localização frequentemente extranodal envolvem lugares incomuns (HUTSON; RIDEOUT; PEDERSEN, 1991, ENGLISH *et al.*, 1994, CALLANAN *et al.*, 1996, BEATTY *et al.*, 1998a, BEATTY *et al.*, 1998b, GABOR *et al.*, 2001b). Outras neoplasias como o carcinoma de células escamosa, o fibrossarcoma e o mastocitoma também foram diagnosticadas em gatos infectados por FIV (HUTSON; RIDEOUT; PEDERSEN, 1991, BARR *et al.*, 1993, HARTMANN *et al.*, 2012b). O papel do FIV no surgimento de neoplasias ainda permanece controverso, sendo propostos tanto mecanismos diretos quanto indiretos. Apesar do papel direto ter sido relacionado à oncogênese, ele parece ocorrer raramente. Os mecanismos diretos podem estar associados a perda de genes supressores tumorais e a ativação de oncogenes (KAYE *et al.*, 2016). Entretanto, a maioria dos estudos sugere a via indireta como principal meio para indução de neoplasias relacionadas a FIV. Esse mecanismo envolve a estimulação antigênica crônica de linfócitos, além de imunovigilância mediada por células defeituosas, auxiliando na transformação de clones de células linfoides e interferindo em sua eliminação (WHITE; STICKNEY; NORRIS, 2011).

3 ARTIGO

Nesse item é apresentado o artigo intitulado:

Doenças associadas à infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) e pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV): um estudo retrospectivo de 1470 gatos necropsiados (2010–2020).

INTRODUÇÃO

O vírus da leucemia felina (FeLV) e o vírus da imunodeficiência felina (FIV) são retrovírus de dispersão mundial, que apresentam diferentes potenciais de causar doenças em gatos domésticos (HARTMANN, 2012). A infecção pelo FeLV ocorre principalmente pela exposição oronasal de gatos suscetíveis a secreções contaminadas de gatos virêmicos mediante contato íntimo, como a lambedura mútua (HARDY *et al.*, 1974, WILLETT; HOSIE, 2013). De outra forma, a principal via de transmissão do FIV ocorre através da inoculação parenteral do vírus presente na saliva de gatos infectados por mordidas (LITSTER, 2014).

A prevalência de infecção por FeLV e FIV varia de maneira considerável conforme o país, região geográfica e as características das populações estudadas e podem ultrapassar 50% para o FeLV (ARJONA *et al.*, 2000, GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009, BURLING *et al.*, 2017, ORTEGA *et al.*, 2020). Desde as décadas de 1970 e 1980, diversos países ao redor do mundo relataram queda acentuada de infecção por FeLV, a qual é principalmente relacionada à implementação de programas de vacinação e erradicação deste vírus (LEVY *et al.*, 2008, LITTLE *et al.*, 2009, GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009, BURLING *et al.*, 2017, STUDER *et al.*, 2019). Estudos recentes de prevalência relatam uma variação de 2,3 a 3,1% para o FeLV e 3,6% a 5,5% para o FIV na América do Norte; de 0,0% a 15,6% para o FeLV e 3,2% a 13,8% para o FIV na Europa; 0,0% a 24,5% para o FeLV e 10,0% a 31,3% para o FIV na Ásia (ARJONA *et al.*, 2000, LEVY *et al.*, 2006, GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009, RAVI *et al.*, 2010, BANDE *et al.*, 2012, BURLING *et al.*, 2017, SIVAGURUNATHAN; ATWA; LOBETTI, 2018, STUDER *et al.*, 2019, CAPOZZA *et al.*, 2021). No Brasil, considerando a vasta extensão territorial, é possível encontrar prevalências que variam de 0,33% a 42,6% para o FeLV e de 5,63% a 23,3% para o FIV (SOBRINHO *et al.*, 2011, ROCHA *et al.*, 2019, FEITOSA *et al.*, 2021, GONÇALVES *et al.*, 2021).

O desfecho da infecção por FeLV é altamente variável, e está relacionado a interações complexas que envolvem o hospedeiro e o vírus. Atualmente, os diferentes cursos da infecção são definidos como: progressivo, regressivo, abortivo, e atípico ou focal (raro). Após a exposição ao vírus, a maioria dos gatos desenvolve a infecção regressiva, com viremia transitória ou indetectável (infecção “latente’’) e integração vitalícia de DNA proviral exógeno nas células progenitoras da medula óssea. Cerca de um terço dos gatos expostos se tornam progressivamente infectados, e apresentam viremia/antigenemia (p27) persistente associada a falta de resposta imune celular e humoral específicas ao vírus (FLYNN *et al.*, 2002, HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2015, LITTLE *et al.*, 2020, HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020). Gatos com infecção progressiva, em geral, exibem uma expectativa mais

curta de vida devido ao desenvolvimento de doenças relacionadas ao FeLV, com sobrevida média de três anos após o diagnóstico (ADDIE *et al.*, 2000, LUTZ *et al.*, 2009, HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2015).

A infecção por FIV é caracterizada por uma transição gradual entres as fases aguda (primária), subclínica (assintomática), e terminal, também chamada "síndrome da imunodeficiência adquirida felina" (HARTMANN, 2012). A fase terminal é caracterizada principalmente por imunodeficiência severa, associada à diminuição dos anticorpos circulantes e ao aumento da carga viral. Nessa fase as doenças clínicas geralmente são mais evidentes (ENGLISH *et al*., 1994, TANIWAKI; FIGUEIREDO; ARAUJO JUNIOR, 2013). Apesar de existirem inúmeras variáveis relacionadas ao desfecho da doença, em contraste ao observado na infecção por FeLV, muitos gatos infectados com FIV apresentam uma expectativa de vida similar à de gatos não infectados (ECKSTRAND; SPARGER; MURPHY, 2017).

Ambos os vírus podem induzir, por meio de mecanismos diferentes, o desenvolvimento de distúrbios hematológicos, neoplasias (principalmente linfoma e leucemia), imunodepressão com infecções oportunistas secundárias, gengivoestomatite crônica e doenças imunomediadas (SHELTON *et al.*, 1990, TENORIO *et al.*, 1991, LINENBERGER; ABKOWITZ, 1995, CARMICHAEL *et al.*, 2002, WHITE; STICKNEY; NORRIS, 2011, HARTMANN, 2012, MILLER *et al.*, 2018, ROSSI *et al.*, 2019).

À medida que a prevalência do FeLV diminuiu em diversas partes do mundo, também foi relatada queda significativa da associação deste vírus a doenças que eram frequentemente relacionadas à infecção por FeLV. A maioria dos estudos que abordam causas de morte em gatos infectados por FeLV foram realizados nos anos 80 (REINACHER, 1989). Dessa forma, atualmente, poucos estudos comparam a prevalência de doenças em gatos infectados e não infectados pelo FeLV e FIV (HARTMANN, 2021, KOKKINAKI *et al.*, 2021). O objetivo do trabalho é determinar a prevalência e características epidemiológicas da infecção por FeLV e/ou FIV em gatos enviados para necropsia; definir a prevalência das condições médicas relacionadas à infecção por ambos os vírus; e avaliar a chance dessas doenças ocorrem em gatos infectados por FeLV e /ou FIV em comparação aos gatos não infectados.

MATERIAIS E MÉTODOS

1. Coleta de dados

Foram revisados os arquivos de necropsias de gatos do Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (SPV-UFRGS) entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020. Os dados referentes ao diagnóstico, idade (anos), sexo e raça foram compilados.

Os gatos necropsiados foram advindos de diferentes clínicas da Região Metropolitana de Porto Alegre, Sul do Brasil, e as quais atendem tutores com poder aquisitivo diverso. O perfil da população estudada foi heterogêneo e inclui gatos domiciliados, errantes, oriundos de abrigos e criadouros.

2. *Status* viral

Inicialmente, quando informado pelo clínico no histórico, foram utilizados os dados referentes aos *status* viral para FIV e FeLV. Por se tratar de um estudo retrospectivo não foi possível determinar a marca comercial dos *kits* de teste rápido para FIV/FeLV utilizados.

A imuno-histoquímica (IHQ) foi utilizada para determinar os *status* FIV e FeLV dos casos em que essa informação não constava no histórico. A técnica de IHQ foi aplicada em secções histológicas de tecidos linfoides (linfonodo mesentérico) e medula óssea fixadas em formalina e embebidos em parafina (FFPE). Esses dois órgãos foram escolhidos por serem locais de detecção viral em comum entre o FIV e FeLV (KIPAR *et al.*, 2000, ECKSTRAND; SPARGER; MURPHY, 2017).

A IHQ foi realizada conforme a técnica descrita por Leite-Filho *et al.* (2020). As secções histológicas foram incubadas utilizando-se anticorpos monoclonais anti-FeLV gp70 e anti-FIV p24gag (Custom Monoclonals Int., Sacramento, CA, USA) nas concentrações 1:500 e 1:600, respetivamente. Como sistema de detecção foi utilizado o *kit MACH 4 Universal HRP-Polymer* (BioCare Medical, CA, USA). Os produtos da reação foram visualizados com o cromógeno AEC (3-amino-9-etilcarbazol; BioCare Medical, CA, USA) e contracorados com hematoxilina de Harris. Foram incluídos cortes histológicos de linfonodo de animais previamente testados para ambos os vírus como controles positivos (LEITE-FILHO *et al*, 2020). Foi aplicado "soro de controle negativo Universal" (BioCare Medical, CA, USA) em substituição do anticorpo primário como controle negativo.

3. Separação de grupos e categorização dos diagnósticos

Para fins comparativos baseado no *status* FIV/FeLV, os gatos foram divididos em quatro grupos: "FeLV", "FIV", "FeLV+FIV" (infecção concomitante) e "Controle" (gatos negativos para ambos os vírus).

De acordo com diagnóstico principal informado nos laudos de necropsia, as doenças foram agrupadas em categorias definidas com base em estudos prévios (HOFFMAN; CREEVY; PROMISLOW, 2013, TOGNI *et al.*, 2018, WITHOEFT *et al.*, 2019). Os diagnósticos foram categorizados em: doenças neoplásicas; doenças infecciosas, as quais foram subdivididas em virais, bacterianas e fúngicas; doenças parasitárias; doenças degenerativas; doenças imunomediadas; doenças metabólicas/endócrinas; doenças nutricionais; distúrbios iatrogênicos; doenças tóxicas; doenças congênitas e malformações; trauma; inconclusivo; outros. Foram alocados na categoria "trauma" os casos em que a causa de morte foi derivada de injúrias traumáticas (*eg.* atropelamentos, ataque de cães e arma de fogo). Casos foram definidos na categoria "inconclusivo" quando não foi possível definir a causa da morte, e em "outros" foram incluídas doenças que não puderam ser alocadas em nenhum outro grupo.

4. Análise estatística

Os resultados foram tabulados para posterior análise estatística utilizando *software* comercial (IBM SPSS *Statistics*, versão 22.0, IBM Corp. Armonk, 2013). O nível de significância escolhido foi 5% para todos os testes de hipóteses realizados.

A variável contínua idade foi submetida a análise de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade, sendo posteriormente comparada entre os grupos utilizando ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis, para dados paramétricos ou não paramétricos, respectivamente. As categorias das variáveis nominais sexo (machos e fêmeas) e raça [*pedigree* ou sem raça definida (SRD)] foram comparadas entre os grupos utilizando o teste de Qui-quadrado de Pearson. Da mesma forma, as causas de morte (população com óbito por causa específica/população com óbito por outras causas) foram comparadas usando teste Qui-quadrado de Pearson, exceto em variáveis nos quais se observou 25% das células da tabela de contingência com um número esperado de observações menor que 5 (doenças fúngicas e doenças parasitárias), sendo então utilizado o teste Exato de Fisher. O teste Z Pareado com correção de Bonferroni foi utilizado para discriminar as diferenças entre grupos em que o teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher foram significativos.

A razão de chances (*odds ratio*, OR) e o intervalo de confiança (IC) de todas as causas de morte foi calculada a partir da chance de que um caso foi exposto pela chance de que um controle foi exposto utilizando regressão binária logística com correções para as variáveis sexo, idade e presença de raça.

RESULTADOS

No período do estudo foram necropsiados 1470 gatos, 750 machos e 720 fêmeas. A idade dos gatos variou de 15 dias a 28 anos (mediana 5 anos; média 6,5 anos). Do total de felinos, foram classificados 50,41% no grupo Controle (n=741), 26,94% no grupo FeLV (n=396), 13,54% no grupo FIV (n=199) e 9,11% no grupo FeLV+FIV (n=134).

O *status* viral foi obtido através da IHQ em 71% (1043/1470) de todos os casos e em 86,4% do grupo FIV (172/199), 82,8% do grupo FeLV+FIV (111/134), 72,3% do grupo Controle (536/741) e 56,6% do grupo FeLV (224/396). O *status* viral foi definido pelo método de ELISA em 29,0% (427/1470) dos gatos e em 43,4% do grupo FeLV (172/134), 27,7% do grupo Controle (205/741), 17,2% do grupo FeLV+FIV (23/134) e 13,6% do grupo FIV (27/199).

Os grupos apresentaram uma diferença significativa na distribuição de idade (Figura 1). Em comparação aos gatos não infectados (mediana: 8 anos), foi observado mediana de idade menor em infectados por FeLV (3 anos; $p<0,001$), coinfectados por FeLV e FIV (4 anos; $p<0,001$) e infectados por FIV (6 anos; $p=0,029$).

Em relação ao sexo, os grupos FIV e FeLV+FIV também apresentaram um número maior ($p<0,001$) de machos que fêmeas em comparação ao grupo Controle (Figura 2), enquanto no grupo FeLV não foi observada diferença estatística entre os sexos. Quanto à presença de raça, somente o grupo FeLV diferiu do Controle ($p=0,001$), apresentando uma maior proporção de animais SRD (Figura 2).

A distribuição dos casos em categorias e subcategorias nos grupos FeLV, FeLV+FIV, FIV e Controle, bem como a mediana de idades podem ser observadas na Tabela 1.

No grupo FeLV, as categorias mais prevalentes foram as neoplásicas (47,2%) e as infecciosas (24,5%), representando juntas o total de 71,7% das doenças neste grupo. Dentre as doenças neoplásicas, o linfoma (56,2%) e a leucemia (33,2%) foram os principais diagnósticos. Na categoria de doenças infecciosas, 65,0% eram virais, 29,9% eram bacterianas e 5,1% eram fúngicas. A peritonite infecciosa felina (PIF) foi a principal doença infecciosa, abrangendo 81% das doenças virais.

No grupo FeLV+FIV, as categorias mais prevalentes também foram as neoplásicas (34,3%) e infecciosas (29,9%), representando juntas o total de 64,2% das doenças desse grupo. O linfoma (43,5%) e a leucemia (43,5%) foram as principais doenças neoplásicas diagnosticadas. Na categoria de doenças infecciosas, 60,0% eram bacterianas, 32,5% eram virais e 7,5% eram fúngicas.

No grupo FIV as doenças neoplásicas (20,6%) e infecciosas (16,6%), primeira e terceira categorias prevalentes, respectivamente, totalizaram 37,2% dos diagnósticos. O linfoma (51,2%) foi a principal doença neoplásica diagnosticada. Dentre as doenças infecciosas, 54,5% eram bacterianas, 33,3% eram virais e 12,1% eram fúngicas. Na categoria "outros", segunda mais prevalente (17,6%), os dois principais diagnósticos foram de doença do trato urinário inferior felino (31,4%) e de peritonite associada a úlcera gástrica e/ou duodenal perfurada (17,1%).

A PIF totalizou cerca de 52,6% das doenças infecciosas e 81,0% das doenças virais no grupo FeLV. Nos grupos FeLV+FIV e FIV a PIF foi descrita em respectivamente 53,8% e 45,4% dos diagnósticos virais. As pneumonias por coinfecção com calicivírus felino (FCV) e/ou herpesvírus felino tipo 1 (FeHV-1) foram as doenças virais mais frequentes depois da PIF, com o total de 45,4%, 38,4% e 11,1% das causas virais nos grupos FIV, FeLV+FIV e FeLV, respectivamente.

As infecções bacterianas foram localizadas principalmente no trato respiratório inferior (*eg.* pneumonias, broncopneumonias, pleurites, pleuropneumonias) nos grupos FIV, FeLV+FIV e FeLV, e com o total de 55,5%, 41,6% e 41,4% das doenças bacterianas, respectivamente.

Na categoria de doenças fúngicas no grupo FeLV (n=5) foram descritos dois casos de criptococose, além de somente um caso de esporotricose, pneumonia fúngica e histoplasmose. No grupo FIV (n=4) foram observados 3 casos de criptococose e um de esporotricose. No grupo FeLV+FIV (n=3) foi observado um caso de criptococose, esporotricose e feohifomicose.

No grupo controle as principais categorias foram as de doenças neoplásicas (32,3%) e degenerativas (16,1%). As principais doenças neoplásicas foram o linfoma (56,1%), carcinomas mamários (15,8%) e pulmonares (15,1%). As doenças infecciosas, abrangeram 13,8% dos diagnósticos nesse grupo. Dentre as doenças infecciosas 49% eram bacterianas, 46,1% virais e 4,9% fúngicas. Nas doenças bacterianas o trato respiratório inferior foi afetado em 44,0% dos casos. Depois da PIF (72,3%) a panleucopenia felina (12,7%) foi a principal doença viral. Das doenças fúngicas 60,0% eram aspergiloses.

Felinos com FeLV, FIV ou FeLV+FIV apresentaram proporções diferentes de mortes em algumas das categorias de doenças analisadas, assim como em condições específicas (Figura 3). A proporção de mortes por causas traumáticas (p=0,085), parasitárias (p=0,665), fúngicas (p=0,138), virais (excetuada PIF; p=0,213), iatrogênicas (p=0,741), imunomediadas (p=0,584), malformações/congênitas (p=0,524), nutricionais (p=0,651), tóxicas (p=0,741), e assim como nos diagnósticos inconclusivos (p=0,149) não diferiram do grupo Controle. Foi observado uma

proporção menor de mortes por causas degenerativas (p<0,001) no grupo FeLV+FIV, metabólicas (p=0,002) nos FeLV e FeLV+FIV, neoplásicas no grupo FIV (p<0,001) e nas doenças da categoria "outros" (p<0,001) no grupo FeLV.

Gatos com FeLV apresentaram 3,4 vezes mais chance de serem diagnosticados com doenças neoplásicas quando comparados ao Controle. Além disso, a chance para apresentação de leucemia e linfoma nesse grupo foi 19,4 e 3,9 vezes maior, respectivamente. Aumento semelhante da chance de leucemia foi observado nos coinfectados por FeLV e FIV (OR:19,3). Lesões tumorais apresentaram uma chance menor de ocorrência em felinos diagnosticados por FIV (OR:0,6). O OR e IC 95% de todas as categorias investigadas podem ser observadas na Figura 4.

As doenças infecciosas, de forma geral, também apresentaram uma chance maior de ocorrer no grupo FeLV (OR:1,6) e FeLV+FIV (OR:2,1) quando comparados ao grupo Controle. Especificamente, o óbito por doenças bacterianas teve mais chance de ocorrer no grupo FeLV+FIV (OR:2,8), enquanto as causas de morte por infecções virais foram, de modo geral, associadas ao FeLV (OR:2,0). Também foi observada maior chance de ocorrência de PIF no grupo FeLV (OR:2,2). Nos grupos de gatos infectados os óbitos por outras doenças viras (excluída a PIF) não diferiram do Controle. Nas categorias restantes não foi observado em nenhum dos grupos chance maior de ocorrência em relação ao Controle.

DISCUSSÃO

Cerca de metade dos gatos necropsiados no presente estudo apresentaram infecções retrovirais. As prevalências relatadas para esses vírus podem variar amplamente conforme o país, a região geográfica e as características clínicas das populações estudadas. O *status* de saúde é um fator importante a ser considerado, visto que gatos doentes apresentam prevalências maiores de FIV e FeLV que gatos saudáveis (ARJONA *et al.*, 2000, GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009, CHHETRI *et al.*, 2013, CHHETRI *et al.*, 2015, BURLING *et al.*, 2017). Dessa forma, a alta prevalência de infecções retrovirais encontrada pode estar relacionada ao predomínio de gatos doentes neste estudo. Em estudos similares, no entanto, são observadas prevalências menores de infecção por FeLV e FIV, com uma variação de 9% (SUNTZ *et al.*, 2010) a 16% (REINACHER, 1989) de infecção por FeLV e 6% por FIV (HOLZNAGEL *et al.*, 1997) em gatos necropsiados.

Em relação a estudos epidemiológicos realizados no Brasil, observa-se na região sul, altas taxas de infecção por FeLV em populações hospitalares, com prevalências de 28,4% e 30,1% que são levemente mais altas do que as encontradas nos gatos necropsiados e aqui

avaliados. Já as prevalências de FIV descritas como 7,6% e 10,1% nesses mesmos estudos foram menores que as observadas no presente estudo, assim como a prevalência de coinfectados (4,4% e 1,4%) (COSTA *et al.*, 2017, BIEZUS *et al.*, 2019). A alta prevalência dessas infecções retrovirais no sul do Brasil é associada principalmente a baixas taxas de vacinação, grande quantidade de felinos com acesso à rua e residências com múltiplos gatos (BIEZUS *et al.*, 2019). Entretanto, em razão da colheita das informações ter sido baseada em casos pregressos, esses fatores não puderam ser confirmados. Em comparação ao Brasil, países desenvolvidos apresentam uma taxa de infecção menor para esses retrovírus, com prevalências relatadas para o FeLV e o FIV, respectivamente, de 2,3% e 2,5% nos EUA (LEVY *et al.*, 2006), 3,4% e 4,3% no Canadá (LITTLE *et al.*, 2009) e 3,6% e 3,2% na Alemanha (GLEICH *et al.*, 2009).

Apesar de estudos recentes terem demonstrado um risco maior de infecção por FeLV em machos (LEVY *et al.*, 2006, GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009, LITTLE *et al.*, 2009, BIEZUS *et al.*, 2019) a associação de sexo e infecção por FeLV não foi observada. Da mesma forma, outras investigações também não observaram essa associação (MUIRDEN *et al.*, 2002, LEE *et al.*, 2002, COSTA *et al.*, 2017). A transmissão do FeLV ocorre principalmente em relações amigáveis através do contato íntimo, apesar de também ocorrer como consequência de relações antagônicas (mordidas) comuns em machos (LITTLE *et al.*, 2009). Em razão disso, a discordância entre esses estudos provavelmente se deve a variação de fatores regionais desconhecidos que influenciam a dinâmica de transmissão do FeLV. O sexo é amplamente relatado como fator de risco para infecção por FIV, e, assim como foi observado, machos tendem a ser mais afetados que fêmeas (RAVI *et al.*, 2010, LIEM *et al.*, 2013, STAVISKY; DEAN; MOLLOY, 2017, KOKKINAKI *et al.*, 2021, BIEZUS *et al.*, 2019). Machos podem ser mais afetados devido à agressividade e a comportamentos de territorialidade, dado que a transmissão do FIV ocorre principalmente por inoculação do vírus através de mordidas (MEDEIROS *et al.*, 2012, LITSTER, 2014). No grupo de gatos infectados por ambos os vírus, a proporção maior de gatos machos provavelmente se deva a fatores relacionados ao FIV, uma vez que não foi observada associação de sexo e infecção por FeLV.

No presente estudo, foi observado que a infecção por FeLV afetou proporcionalmente mais gatos de raças mistas do que raças puras. Apesar da predisposição de raça não ser relatada na infecção por FeLV, é descrito um risco de infecção menor em gatos com *pedigree* quando comparado a gatos sem *pedigree*. Possivelmente, gatos de raças puras sejam menos afetados devido a um maior controle dos criadores em manter as instalações livres de FeLV, aliado a testagens desses filhotes e ao fato de que gatos de raças puras usualmente são mantidos sem acesso à rua (STUDER *et al.*, 2019, HARTMANN; HOFMANN-LEHMANN, 2020).

A mediana de idade dos gatos FeLV infectados foi de três anos, similar ao que foi previamente descrito (GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009). Em comparação aos gatos infectados por FIV e aos não infectados, a idade dos gatos necropsiados com FeLV foi significativamente menor. Tal achado é esperado, dado que outros estudos relatam que gatos infectados progressivamente por FeLV apresentam um risco de morte maior, além de um tempo de sobrevivência menor em comparação aos gatos infectados por FIV e aos não infectados (ADDIE *et al.*, 2000, HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2015, SPADA *et al.*, 2018). Além disso, a susceptibilidade dos gatos ao FeLV parece ser dependente da idade, com diminuição gradativa conforme os gatos ficam mais velhos. No entanto, apesar de gatos jovens serem proporcionalmente mais afetados, a infecção também pode ocorrer em adultos (HOOVER *et al.*, 1976, GRANT *et al.*, 1980).

Ao contrário do FeLV, a infecção por FIV é mais prevalente em animais mais velhos, com propensão quatro vezes maior de infecção em gatos com idade superior a cinco anos (LIEM *et al.*, 2013). Estudos recentes indicam que geralmente gatos infectados por FIV apresentam uma expectativa de vida aparentemente normal, com taxas de sobrevivência comparáveis a gatos não infectados (GLEICH; KRIEGER; HARTMANN, 2009, RAVI *et al.*, 2010, LIEM *et al.*, 2013, SPADA *et al.*, 2018). Entretanto, ao contrário do observado nesses estudos, o grupo de gatos infectados por FIV apresentou uma mediana de idade menor que o grupo controle, indicando possivelmente uma morte mais prematura que gatos não infectados. Diversos fatores podem contribuir para esse resultado, a exemplo, é observado sobrevida menor em gatos alojados juntos em casas com grande quantidade de gatos (BECZKOWSKI *et al.*, 2015). Ademais, um estudo relatou que apesar da infecção por FIV não afetar a sobrevivência dos gatos, uma proporção significativa de gatos foi eutanasiada prematuramente após teste positivo para o FIV (RAVI *et al.*, 2010). Infelizmente, devido à natureza retrospectiva do estudo, esse dado não pode ser avaliado, pois nem todos os gatos apresentavam essa informação no histórico.

Gatos infectados por FeLV apresentaram 3,4 vezes mais chance de serem diagnosticados com doenças neoplásicas que o grupo controle. Essa condição foi a principal causa de morte no grupo FeLV e abrangeu um total de 47,2% dos diagnósticos. De maneira semelhante, um estudo sobre o tempo de sobrevivência e variáveis preditoras para FIV e FeLV demonstrou que as neoplasias foram a causa de morte em 55% dos gatos infectados por FeLV (SPADA *et al.*, 2018). Em gatos necropsiados com FeLV na Europa, o desenvolvimento de tumores foi constatado em apenas 23% dos animais analisados. Semelhante ao observado neste estudo, apenas 4% dessas neoplasias não eram linfomas e leucemias (REINACHER, 1989). O

potencial oncogênico do FeLV pode estar ligado de maneira direta à ativação de proto-oncogenes por promotores virais através de transdução e mutagênese insercional (NEIL *et al.*, 1984, FUJINO; OHNO; TSUJIMOTO, 2008); ou ainda de maneira indireta por meio da imunossupressão causada por esse vírus (BEATY, 2014).

O linfoma e a leucemia são os principais diagnósticos relacionados ao FeLV, especialmente em gatos com viremia persistente. Apesar de menos frequente, o desenvolvimento de linfoma também pode ser visto após reativação viral de gatos regressivos (HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2010, HELFER-HUNGERBUEHLER *et al.*, 2015). O risco relativo para o desenvolvimento de linfoma/leucemia já foi descrito como cerca 62 e 77 vezes maior em gatos infectados por FeLV e coinfectados por FIV e FeLV, respectivamente (SHELTON *et al.*,1990). Em nosso estudo a chance para o diagnóstico dessas neoplasias também foi maior nos gatos infectados por FeLV e coinfectados por FIV e FeLV, com chance de ocorrência de leucemia (OR 19) maior que a de linfoma (OR 3,9 e 1,9, respectivamente). A avaliação em separado das neoplasias é um fator limitante para a comparação com o estudo anterior. Além disso, características temporais, geográficas e populacionais podem ser um fator contribuinte para as diferenças de resultado.

Tumores hematopoiéticos somaram dois terços do total de neoplasia dos gatos estudados, dos quais 46,9% e 68,8% dos linfomas e leucemias relacionadas ao FeLV respectivamente. A alta associação entre esses tumores e a infecção por FeLV é esperada em populações com alta frequência deste vírus. Em dois estudos, também realizados na Região Sul do Brasil, foi observado que em 56,6% dos linfomas e 78,4% de leucemias de gatos necropsiados eram antígeno positivo para o FeLV (CRISTO *et al.*, 2019a, CRISTO *et al.*, 2019b). As leucemias associadas a FeLV são mais frequentemente agudas e principalmente de origem mieloide (CRISTO *et al.*, 2019b). Os linfomas relacionados à infecção persistente por FeLV, assim como foi observado, acometem mais frequentemente gatos jovens com menos de quatro anos. Enquanto os gatos negativos com linfoma tendem a ser mais velhos, e com mediana de idade superior aos 10 anos (GABOR *et al.*, 2001a, MEICHNER *et al.*, 2012, STÜTZER *et al.*, 2011, CRISTO *et al.*, 2019a, LEITE-FILHO *et al.*, 2020). O FeLV tem forte correlação com desenvolvimento de linfoma mediastinal, e baixa prevalência em linfomas alimentares (STÜTZER *et al.*, 2011, CRISTO *et al.*, 2019a, LEITE-FILHO *et al.*, 2020). Em contraste, países desenvolvidos relatam um declínio de linfomas antígenos positivos para o FeLV. A prevalência desse vírus já foi observada em 2% de gatos com linfomas identificados por testes imunoenzimáticos para o antígeno p27 (GABOR *et al.*, 2001a) e em 16% através da detecção imuno-histoquímica da proteína viral gp70 nos tecidos neoplásicos (WEISS;

KLOPFLEISCH; GRUBER, 2010). Entretanto, foi observado que 22% (GABOR *et al.*, 2001a) e 52% (WEISS; KLOPFLEISCH; GRUBER, 2010) dos linfomas eram positivos para o DNA proviral (infecção regressiva) e negativos para o antígeno do FeLV. Essa associação entre a infecção regressiva e o desenvolvimento de linfomas provavelmente se deve a mutagênese insercional, no qual somente o DNA viral integrado é suficiente para ter ação oncogênica, sem necessidade de replicação viral (FUJINO; OHNO; TSUJIMOTO, 2008). Como os casos não foram submetidos ao PCR para detecção de DNA pró-viral é possível que uma proporção dos linfomas em gatos negativos para o antígeno possa estar associada a infecção regressiva (latente) por FeLV.

Os gatos infectados por FIV demonstraram uma diminuição nas chances de morrerem por neoplasia quando comparados ao grupo controle. A chance de óbito por leucemia e linfoma em gatos com FIV não apresentou diferença quando comparados ao grupo controle. Esse resultado é o oposto do esperado, visto que dentre todas as doenças associadas à infecção por FIV, o linfoma é uma das principais doenças em que estudos demonstram a forte correlação e os mecanismos envolvidos (POLI *et al.*, 1994, BEATTY *et al.*, 1998, GABOR *et al.*, 2001b, KAYE *et al.*, 2016, MURPHY *et al.*, 2018). Ademais, foi descrito em gatos infectados por FIV um risco cinco vezes maior de desenvolver linfoma e leucemia (SHELTON *et al.*, 1990). No entanto, esse dado não pode ser comparado diretamente ao encontrado no presente estudo. A diferença principal, é que no estudo anterior foi investigado o risco de gatos infectados por FIV desenvolverem linfoma e leucemia (SHELTON *et al.*, 1990), enquanto os nossos resultados são relativos à chance de um gato com FIV morrer por essas neoplasias. Entre o desenvolvimento da neoplasia, o diagnóstico e a morte certamente ficam lacunas inexploradas, como o efeito de tratamentos administrados e outras causas de morte que podem se sobrepor às lesões neoplásicas iniciais. Essa hipótese é suportada por fatores como o acesso à rua, que predispõem à infecção por FIV (CHHETRI *et al.*, 2015) também podem predispor a outras causas de morte, como trauma, predação e envenenamento (TAN; STELLATO; NIEL, 2020). Nessas, os animais apresentaram idade mediana menor que aqueles com linfoma no momento da morte.

Apenas 9,4% dos gatos estudados com linfomas estavam infectados por FIV. Essa prevalência é menor quando comparada a estudos previamente publicados. Em nosso laboratório, no período de 2004 a 2016, 21,6% dos gatos diagnosticados com linfoma estavam infectados por FIV (LEITE-FILHO *et al.*, 2020). Na Austrália, 50% dos gatos diagnosticados com linfoma eram infectados por FIV (GABOR *et al.*, 2001b). Assim, características temporais e geográficas da população podem ser uma explicação para a discrepância evidente entre as frequências, além de outros aspectos metodológicos dos estudos. Essas características também

poderiam impactar indiretamente a razão de chance obtida. Essa aparente dualidade de apresentação encontrada na relação FIV-linfoma também é evidente no estudo publicado por Beczkowski *et al.* (2015), em que um grupo de felinos FIV positivos que conviviam irrestritamente apresentou alta frequência de linfoma, enquanto outros animais FIV positivos mantidos em diferentes lares não foram afetados da mesma forma. Dessa forma, os autores sugeriram que o manejo e as condições de habitação também poderiam influenciar na progressão da doença.

O desenvolvimento de doenças infecciosas foi a principal causa de morte não-neoplásica relacionada à infecção por FeLV nos gatos estudados. A coinfecção com outros patógenos (*eg*. vírus, bactérias, fungos e protozoários) é descrita com frequência em infectados por FeLV, e está relacionada ao aspecto imunossupressor que esse vírus exerce principalmente em infecções progressivas. Entretanto, existem poucos estudos que comprovam uma frequência maior da infecção por esses patógenos em gatos FeLV positivos do que em negativos (ESSEX *et al.*, 1975, HARDY, 1982, OGILVIE; TOMPKINS; TOMPKINS, 1988, HARTMANN, 2012, BIEZUS *et al.*, 2019, KOKKINAKI *et al.*, 2021). No presente estudo, os gatos infectados por FeLV tiveram uma chance 1,6 vezes maior de serem diagnosticados com doenças infecciosas, e uma ocorrência 2,2 vezes maior de peritonite infecciosa felina (PIF) em relação a gatos não infectados. A PIF é frequentemente relatada em gatos com FeLV, e assim como o observado neste estudo, é descrita como uma das doenças infecciosas mais prevalentes em gatos necropsiados infectados por FeLV (ESSEX *et al.*, 1975, ESSEX *et al.*, 1977, REINACHER, 1989, SUNTZ *et al.*, 2010).

A PIF é causada por uma mutação do coronavírus felino (FCoV) para um biótipo altamente virulento, e a qual se sugere que ocorra no hospedeiro (VENNEMA *et al.*, 1998, BROWN *et al.*, 2009). Apesar de o FCoV ser comum em gatos, apenas 5% a 12% dos gatos expostos desenvolvem PIF (ADDIE; JARRETT, 1992, DRECHSLER *et al.*, 2011). Entretanto, gatos infectados por FeLV apresentam susceptibilidade maior para o desenvolvimento de PIF, já que condições imunossupressoras podem levar a níveis altos de replicação do FCoV, favorecendo o surgimento de mutações (HARDY, 1982, POLAND *et al.*, 1996, PEDERSEN; ALLEN; LYONS; 2008). Adicionalmente, a infecção por FeLV pode desencadear uma reativação da infecção em gatos que apresentam o vírus da PIF sob a forma latente ou sequestrada (PEDERSEN, 1987). Todos esses fatores podem contribuir para um aumento dessa doença, assim como foi observado neste estudo, em que aproximadamente metade dos gatos com PIF estavam infectados por FeLV. Entretanto, em países com baixa prevalência de FeLV, menos de 10% dos casos de PIF são associados a esse vírus (PEDERSEN, 2009). Apesar do

estágio terminal da infecção por FIV também predispor ao desenvolvimento da PIF (POLAND *et al.*, 1996), no presente estudo os gatos infectados por esse vírus não apresentaram risco maior de desenvolver PIF.

A PIF afeta principalmente os gatos jovens, e em cerca de metade dos casos os gatos têm menos de dois anos. Além disso, relata-se que a maioria das mortes por PIF ocorre antes de 1,3 anos de idade (NORRIS *et al.*, 2005, PEDERSEN, 2009, RIEMER *et al.*, 2016), de forma similar ao observado no presente estudo, em que a mediana de idade foi de um ano para gatos infectados por FIV, coinfectados por FeLV e FIV e não infectados, e ligeiramente maior nos gatos infectados por FeLV (1,5 anos).

A disfunção imunológica é uma das principais características da infecção pelo FIV (HARTMANN, 2012), mas poucos estudos demonstram a magnitude dos riscos. Segundo nossos resultados, gatos com FIV não apresentam uma chance maior de morrer por infecções virais. A maioria dos óbitos de origem infecciosa no grupo FIV corresponderam a pneumonias associadas a coinfecção por FCV e/ou FeHV-1. Embora esses vírus possam ser isolados de gatos saudáveis, estudos anteriores relatam que a coinfecção entre FIV, FCV e FeHV-1 é mais prevalente em gatos com doenças do trato respiratório superior (BINNS; DAWSON, 1995, NAJAFI *et al.*, 2014). O FIV já foi relatado em 24% das pneumonias fatais em gatos infectados concomitantemente por outros patógenos (SLAVIERO *et al.*, 2021). No entanto, embora o aspecto imunossupressor FIV possa ter contribuído para o agravamento dessas doenças secundárias, assim como o observado neste estudo, a coinfecção do FIV com outros agentes virais não necessariamente está associada a uma chance maior de morte em relação a gatos não infectados.

Gatos coinfectados por FeLV e FIV tiveram uma chance 2,8 vezes maior de óbito por doenças bacterianas, enquanto não foi observado risco semelhante quando a infecção ocorreu separadamente. A coinfecção por esses vírus pode ter sido associada a uma gravidade maior das doenças bacterianas, uma vez que o impacto no sistema imunológico desses gatos é mais severo do que em infecções por FIV e FeLV isoladas (PEDERSEN *et al.*, 1990, HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 1995, HOFMANN-LEHMANN *et al.*, 1997).

As doenças fúngicas e parasitárias não foram associadas a chance maior de óbitos em nenhum dos grupos (FeLV, FIV e FeLV+FIV) em relação aos gatos não infectados. De maneira geral, retroviroses por si só não parecem predispor de maneira importante ao desenvolvimento de doenças fúngicas como dermatofitoses, blastomicoses, criptococoses e coccidioidomicoses (GREENE; TROY, 1995, GIONFRIDDO, 2000, SIERRA *et al.*, 2000, O'BRIEN *et al.*, 2004, MORIELLO *et al.*, 2017). Além disso, a infecção por FeLV e FIV está relacionada a um

prognóstico variável conforme a doença fúngica. Enquanto na criptococose a infecção por FeLV ou FIV está relacionada a um pior prognóstico, na esporotricose estudos indicam não haver associação entre a infecção por esses vírus e resultado do tratamento (JACOBS *et al.*, 1997, GREMIÃO *et al.*, 2015, SOUZA *et al.*, 2018). Adicionalmente, apesar de ter sido registrado uma alta prevalência de infecção por FeLV (28%) em estudo amplo de histoplasmose felina (AULAKH; AULAKH; TROY, 2012), essa doença fúngica foi infrequente nos gatos do presente estudo. No entanto, é preciso ressaltar que um possível viés devido ao baixo número de gatos diagnosticados tanto com doenças fúngicas quanto parasitárias neste estudo.

Embora o *status* viral tenha sido definido por meio da técnica de IHQ na maioria dos gatos, em cerca de 20% dos casos o *status* foi estabelecido através de testes imunocromatográficos rápidos para FIV e FeLV. Essa diferença de testagem é um dos principais aspectos limitantes do presente estudo. Os principais testes comerciais disponíveis e avaliados no Brasil, apresentam para FIV sensibilidade e a especificidade superior a 96,15% e 98,68% respectivamente, e para FeLV sensibilidade e a especificidade superior a 90,70% e 96,30% respectivamente (MEDEIROS *et al.*, 2019). De maneira geral, os *kits* de testes imunocromatográficos são realizados a partir do sangue, soro ou plasma, e detectam o antígeno p27 do FeLV e anticorpos para diferentes antígenos do FIV (p15, p24, gp40) variando conforme a marca comercial (WESTMAN *et al.*, 2015, WESTMAN *et al.*, 2017). Falso-positivos para FIV podem ocorrer em filhotes devido à reação cruzada com anticorpos maternos que podem persistir por até seis meses (ARJONA *et al.*, 2007). No presente estudo, a detecção viral foi realizada através de IHQ em todos os gatos classificados com FIV e menores de 8 meses. Apesar de resultados falso-positivos serem comuns em gatos vacinados com FIV (WESTMAN *et al.*, 2015), até o momento no Brasil não existem vacinas licenciadas para FIV. Resultado falso positivos para FeLV ocorrem mais em gatos mais velhos (WESTMAN *et al.*, 2017). A técnica imuno-histoquímica detecta nos tecidos o antígeno viral, os quais foram no presente estudo o gp70 para FeLV e p24 para FIV. Até o momento, não existem dados relativos à sensibilidade e especificidade da IHQ para os dois anticorpos empregados neste estudo. O exame imuno-histoquímico para esses retrovírus identifica antígenos virais presentes em infecções produtivas, e os quais estão ausentes na infecção improdutiva ("latente") por FeLV (SUNTZ *et al.*, 2010). Apesar de antígenos do FeLV serem identificados principalmente na infecção progressiva, a detecção também pode ocorrer em gatos regressivos na fase inicial da viremia transitória (LITTLE *et al.*, 2020). A característica retrospectiva desse estudo, também é um fator limitante importante, dado que informações epidemiológicas e clínicas relevantes são perdidas, dentre

essas citam-se: tipo de morte (espontânea ou eutanásia), *status* vacinal, condições de alojamento, acesso à rua, castração, contato com outros gatos e tratamentos.

CONCLUSÃO

A infecção por FeLV e/ou FIV foram detectadas em cerca de metade dos gatos necropsiados, com maior prevalência de FeLV. Os gatos infectados por ambos os retrovírus morreram mais jovens em comparação aos não infectados. Adicionalmente, gatos infectados por FeLV tiveram idades menores do que os coinfectados por FIV e FeLV e os infectados por FIV. Enquanto o FIV foi mais observado em machos, a infecção por FeLV afetou uma proporção maior de gatos sem raça definida. A infecção por FeLV foi associada a chance maior de desenvolvimento de doenças neoplásicas, dado destacado pelo linfoma e a leucemia, além de uma maior ocorrência de doenças infecciosas como a PIF. Gatos coinfectados por FIV e FeLV apresentaram maior chance de apresentarem doenças bacterianas. Na infecção por FIV não foi observado uma chance maior para o óbito por doenças neoplásicas, incluindo linfoma e leucemia, assim como para as doenças infecciosas.

REFERÊNCIAS

ADDIE, D. D. *et al.* Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus. **Veterinary Record**, v. 146, n. 15, p. 419-424, 2000. https://doi.org/10.1136/vr.146.15.419.

ADDIE, D. D.; JARRETT, O. A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens. **Veterinary Record**, v. 130, n. 7, p. 133-137, 1992. https://doi.org/10.1136/vr.130.7.133.

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**, [S.l.], v. 38, n. 9, p. 3448-3449, 2000. http://dx.doi.org/10.1128/jcm.38.9.3448-3449.2000.

ARJONA, A.; BARQUERO, N.; DOMÉNECH, A.; TEJERIZO, G.; COLLADO, V. M.; TOURAL, C.; MARTÍN, D.; GOMEZ-LUCIA, E. Evaluation of a novel nested PCR for the routine diagnosis of feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 9, n. 1, p. 14-22, 2007. http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2006.05.009.

AULAKH, H. K.; AULAKH, K. S.; TROY, G. C. Feline Histoplasmosis: a retrospective study of 22 cases (1986–2009). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, n. 3, p. 182-187, 2012. http://dx.doi.org/10.5326/jaaha-ms-5758.

BANDE, F. *et al.* Prevalence and risk factors of feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus in peninsular Malaysia. **Bmc Veterinary Research**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 1-6, 2012. http://dx.doi.org/10.1186/1746-6148-8-33.

BEATTY, J. A.; CALLANAN, J. J.; TERRY, A.; JARRETT, O.; NEIL, J. C. Molecular and Immunophenotypical Characterization of a Feline Immunodeficiency Virus (FIV)-Associated Lymphoma: a direct role for fiv in b-lymphocyte transformation?. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 72, n. 1, p. 767-771, 1998. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.72.1.767-771.1998.

BEATTY, J. Viral causes of feline lymphoma: retroviruses and beyond: Retroviruses and beyond. **The Veterinary Journal**, [S.l.], v. 201, n. 2, p. 174-180, ago. 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.05.026.

BĘCZKOWSK, P. M.; LITSTER, A.; LIN T. L.; MELLOR, D. J.; WILLETT, B. J.; HOSIE, M. J. Contrasting clinical outcomes in two cohorts of cats naturally infected with feline immunodeficiency virus (FIV). **Veterinary Microbiology**, v. 176, n. 1-2, p. 50-60, 2015. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.12.023.

BIEZUS, G. *et al.* Prevalence of and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) in cats of the state of Santa Catarina, Brazil. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, [S.l.], v. 63, p. 17-21, 2019. http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2018.12.004.

BINNS, S.; DAWSON, S. Feline infectious upper respiratory disease. **In Practice**, [S.l.], v. 17, n. 10, p. 458-461, 1995. http://dx.doi.org/10.1136/inpract.17.10.458.

BROWN, M. A.; TROYER, J. L.; PECON-SLATTERY, J.; ROELKE, M. E.; O'BRIEN, S. J. Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. **Emerging infectious diseases**, v. 15, n. 9, p. 1445-1452, 2009. https://doi.org/10.3201/eid1509.081573.

BURLING, A. N. *et al.* Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection in cats in the United States and Canada and risk factors for seropositivity. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [S.l.], v. 251, n. 2, p. 187-194, 15 jul. 2017. http://dx.doi.org/10.2460/javma.251.2.187.

CAPOZZA, P. *et al.* Feline leukemia virus in owned cats in Southeast Asia and Taiwan. **Veterinary microbiology**, v. 254, p. 109008, 2021. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109008.

CARMICHAEL, K. P.; BIENZLE, D.; MCDONNELL, J. J. Feline Leukemia Virus-associated Myelopathy in Cats. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 39, n. 5, p. 536-545, 2002. http://dx.doi.org/10.1354/vp.39-5-536.

CHHETRI, B. K. *et al.* Comparison of risk factors for seropositivity to feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus among cats: a case-case study. **Bmc Veterinary Research**, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2015. http://dx.doi.org/10.1186/s12917-015-0339-3.

CHHETRI, B. K. *et al.* Comparison of the geographical distribution of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections in the United States of America (2000–2011). **Bmc Veterinary Research**, v. 9, n. 1, p. 1-6, 2013. http://dx.doi.org/10.1186/1746-6148-9-2.

COSTA, F. V. A. *et al.* Hematological findings and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) positivity in cats from southern Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 12, p. 1531-1536, 2017. http://dx.doi.org/10.1590/s0100-736x2017001200028.

CRISTO, T. G. *et al.* Feline Leukaemia Virus Associated with Leukaemia in Cats in Santa Catarina, Brazil. **Journal of Comparative Pathology**, v. 170, p. 10-21, 2019b. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.05.002.

CRISTO, T. G. *et al.* Feline Lymphoma and a High Correlation with Feline Leukaemia Virus Infection in Brazil. **Journal of Comparative Pathology**, [S.l.], v. 166, p. 20-28, 2019a. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.10.171.

DRECHSLER, Y.; ALCARAZ, A.; BOSSONG, F. J.; COLLISSON, E. W.; DINIZ, P. P. V. P. Feline Coronavirus in Multicat Environments. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 6, p. 1133-1169, 2011. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.08.004.

ECKSTRAND, C. D.; SPARGER, E. E.; MURPHY, B. G. Central and peripheral reservoirs of feline immunodeficiency virus in cats: a review. **Journal of General Virology**, [S.l.], v. 98, n. 8, p. 1985-1996, 2017. http://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.000866.

ENGLISH, R.; NELSON, P.; JOHNSON, C. M.; NASISSE, M.; TOMPKINS, W. A.; TOMPKINS, M. B. Development of Clinical Disease in Cats Experimentally Infected with Feline Immunodeficiency Virus. **Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 170, n. 3, p. 543-552, 1994. http://dx.doi.org/10.1093/infdis/170.3.543.

ESSEX, M. *et al.* Feline oncornavirus-associated cell membrane antigen. IV. Antibody titers in cats with naturally occurring leukemia, lymphoma, and other diseases. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 55, n. 2, p. 463-467, 1975. https://doi.org/10.1093/jnci/55.2.463.

ESSEX, M.; COTTER, S. M.; SLISKI, A. H.; HARDY, W. D.; STEPHENSON, J. R.; AARONSON, S. A.; JARRETT, O. Horizontal transmission of feline leukemia virus under natural conditions in a feline leukemia cluster household. **International Journal of Cancer**, v. 19, n. 1, p. 90-96, 1977. https://doi.org/10.1002/ijc.2910190113.

FEITOSA, T. F. *et al.* High rate of feline immunodeficiency virus infection in cats in the Brazilian semiarid region: Occurrence, associated factors and coinfection with Toxoplasma gondii and feline leukemia vírus. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases,** v. 79, p. 1-5, 2021. https://doi.org/10.1016/j.cimid.2021.101718.

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. https://doi.org/10.1128/jvi.76.5.2306-2315.2002.

FUJINO, Y.; OHNO, K.; TSUJIMOTO, H. Molecular pathogenesis of feline leukemia virus-induced malignancies: insertional mutagenesis: Insertional mutagenesis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 123, n. 1-2, p. 138-143, 2008. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.019.

GABOR, L. J.; JACKSON, M. L.; TRASK, B.; MALIK, R.; CANFIELD, P. J. Feline leukaemia virus status of Australian cats with lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal.** v. 79, n. 7, p. 476-481, 2001a. https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2001.tb13017.x.

GABOR, L. J.; LOVE, D.; MALIK, R.; CANFIELD, P. J. Feline immunodeficiency virus status of Australian cats with lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal**, [S.l.], v. 79, n. 8, p. 540-545, 2001b. http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-0813.2001.tb10742.x

GIONFRIDDO, J. R. Feline Systemic Fungal Infections. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 5, p. 1029-1050, 2000. https://doi.org/10.1016/S0195-5616(00)05005-1.

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 and Surgery**, [S.l.], v. 11, n. 12, p. 985-992, 2009. http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.019.

GONÇALVES, H. J. *et al.* Prevalência de Leucemia Viral Felina (FeLV) e principais alterações hematológicas em felinos domésticos em Vila Velha, Espírito Santo. **Research, Society and Development**, [S.l.], v. 10, n. 6, p. 1-10, 2021. http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15694.

GRANT, C. K.; ESSEX, M.; GARDNER, M. B.; HARDY, W. D. Natural feline leukemia virus infection and the immune response of cats of different ages. **Cancer Research**, v. 40, n. 3, p. 823-829, 1980.

GREENE, R. T.; TROY, G. C. Coccidioidomycosis in 48 Cats: a retrospective study (1984–1993). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 9, n. 2, p. 86-91, 1995. http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03277.x.

GREMIÃO, I. D. F. *et al.* Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, v. 53, n. 1, p. 15-21, 2015. https://doi.org/10.1093/mmy/myu061.

HARDY, W. D. *et al.* Horizontal Transmission of Feline Leukemia Virus in Cats. **Comparative Leukemia Research, 1973,** p. 67-74, 1974. http://dx.doi.org/10.1159/000397519.

HARDY, W. D. Immunopathology induced by the feline leukemia virus. **Springer Seminars in Immunopathology**, v. 5, n. 1, p. 75-106, 1982. https://doi.org/10.1007/BF00201958.

HARTMANN, K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. **Viruses**, [S.l.], v. 4, n. 11, p. 2684-2710, 2012. http://dx.doi.org/10.3390/v4112684.

HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R. What's New in Feline Leukemia Virus Infection. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice,** v. 50, n. 5, p. 1013-1036, 2020. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.05.006.

HELFER-HUNGERBUEHLER, A K. *et al.* Dominance of highly divergent feline leukemia virus A progeny variants in a cat with recurrent viremia and fatal lymphoma. **Retrovirology**, v. 7, n. 1, p. 1-17, 2010. http://dx.doi.org/10.1186/1742-4690-7-14.

HELFER-HUNGERBUEHLER, A. K. *et al.* Long-term follow up of feline leukemia virus infection and characterization of viral RNA loads using molecular methods in tissues of cats with different infection outcomes. **Virus Research**, [S.l.], v. 197, p. 137-150, 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2014.12.025.

HOFFMAN, J. M.; CREEVY, K. E.; PROMISLOW, D. E. L. Reproductive capability is associated with lifespan and cause of death in companion dogs. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. e61082, 2013. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061082.

HOFMANN-LEHMANN, R.; HOLZNAGEL, E.; AUBERT, A.; OSSENT, P.; REINACHER, M.; LUTZ, H. Recombinant FeLV vaccine: long-term protection and effect on course and outcome of FIV infection. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 46, n. 1, p. 127-137, 1995. https://doi.org/10.1016/0165-2427(94)07012-v.

HOFMANN-LEHMANN, R.; HOLZNAGEL, E.; OSSENT, P.; LUTZ, H. 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. https://doi.org/10.1128/cdli.4.1.33-42.1997.

HOLZNAGEL, E. *et al.* Feline immunodeficiency virus (FIV) infection in cats at necropsy: a serological study. **Journal of Comparative Pathology**, v. 116, n. 4, p. 339-352, 1997. https://doi.org/10.1016/S0021-9975(97)80051-5.

HOOVER, E. A. *et al.* Feline Leukemia Virus Infection: Age-Related Variation in Response of Cats to Experimental Infection. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 57, n. 2, p. 365-369, 1976. https://doi.org/10.1093/jnci/57.2.365.

JACOBS, G. J.; MEDLEAU, L.; CALVERT, C.; BROWN, J. Cryptococcal infection in cats: factors influencing treatment outcome, and results of sequential serum antigen titers in 35 cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v. 11, n. 1, p. 1-4, 1997. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00064.x.

KAYE, S. *et al.* Immunodeficiency Virus in Lymphomagenesis—Going Alone or Colluding? **Ilar Journal**, [S.l.], v. 57, n. 1, p. 24-33, 2016. http://dx.doi.org/10.1093/ilar/ilv047.

KIPAR, A.; KREMENDAHL, J.; GRANT, C. K.; VON BOTHMER, I.; REINACHER, M. Expression of Viral Proteins in Feline Leukemia Virus-associated Enteritis. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 37, n. 2, p. 129-136, 2000. http://dx.doi.org/10.1354/vp.37-2-129.

KOKKINAKI, K.G. *et al.* A prospective epidemiological, clinical, and clinicopathologic study of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection in 435 cats from Greece. **Comparative Immunology, Microbiology, and Infectious Diseases**, [S.l.], v. 78, p. 101687, 2021. http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2021.101687.

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**, [S.l.], v. 220, n. 5, p. 620-622, 2002. http://dx.doi.org/10.2460/javma.2002.220.620.

LEITE-FILHO, R. V.; PANZIERA, W.; BANDINELLI, M. B.; HENKER, L. C.; MONTEIRO, K. C.; CORBELLINI, L. G.; DRIEMEIER, D.; SONNE, L.; PAVARINI, S. P. Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in Southern Brazil. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 18, n. 2, p. 224-230, 2020. http://dx.doi.org/10.1111/vco.12535.

LEVY, J. K.; SCOTT, H. M.; LACHTARA, J. L.; CRAWFORD, P. C. 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**, [S.l.], v. 228, n. 3, p. 371-376, 2006. http://dx.doi.org/10.2460/javma.228.3.371.

LEVY, J.; CRAWFORD, C.; HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R.; LITTLE, S.; SUNDAHL, E.; THAYER, V. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 3, p. 300-316, 2008. https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.03.002.

LIEM, B. P. *et al.* Clinical Findings and Survival in Cats Naturally Infected with Feline Immunodeficiency Virus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 27, n. 4, p. 798-805, 2013. http://dx.doi.org/10.1111/jvim.12120.

LINENBERGER, M. L.; ABKOWITZ, J. L. Haematological disorders associated with feline retrovirus infections. **Bailliere's clinical haematology**, v. 8, n. 1, p. 73-112, 1995. https://doi.org/10.1016/s0950-3536(05)80233-1.

LITSTER, A. L. Transmission of feline immunodeficiency virus (FIV) among cohabiting cats in two cat rescue shelters. **The Veterinary Journal**, [S.l.], v. 201, n. 2, p. 184-188, 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.02.030.

LITTLE, S. *et al.* 2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 22, n. 1, p.5-30, 2020. http://dx.doi.org/10.1177/1098612x19895940.

LITTLE, S.; SEARS, W.; LACHTARA, J.; BIENZLE, D. Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in Canada. **Canadian Veterinary Journal**, v. 50, n. 6, p. 644-648, 2009.

LUTZ, H. *et al*. Feline Leukaemia: ABCD Guidelines on Prevention and Management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 11, n. 7, p. 565-574, 2009. http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.005.

MEDEIROS, S. O. *et al.* Natural transmission of feline immunodeficiency virus from infected queen to kitten. **Virology Journal**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 1-7, 2012. http://dx.doi.org/10.1186/1743-422x-9-99.

MEDEIROS, S. O.; SILVA, B.J.A.; CARNEIRO, A.L.; FERREIRA JÚNIOR, O.C.; TANURI, A. Avaliação de dois testes sorológicos comerciais para diagnóstico das infecções pelo FIV e pelo FeLV. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, [S.l.], v. 71, n. 2, p. 447-454, 2019. http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-10111.

MEICHNER, K.; KRUSE, B. D.; HIRSCHBERGER, J.; HARTMANN, K. Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. **Veterinary Record**, v. 171, n. 14, p. 348-348, 2012. https://doi.org/10.1136/vr.100813.

MILLER, C.; ABDO, Z.; ERICSSON, A.; ELDER, J.; VANDEWOUDE, S. Applications of the FIV Model to Study HIV Pathogenesis. **Viruses**, [S.l.], v. 10, n. 4, p. 206, 2018. http://dx.doi.org/10.3390/v10040206.

MORIELLO, K. A.; COYNER, K.; PATERSON, S.; MIGNON, B. Diagnosis and treatment of dermatophytosis in dogs and cats.: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 3, p. 266-268, 2017. https://doi.org/10.1111/vde.12440.

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**, [S.l.], v. 150, n. 20, p. 621-625, 2002. http://dx.doi.org/10.1136/vr.150.20.621.

MURPHY, B. G. *et al.* Multiple, independent T cell lymphomas arising in an experimentally FIV-infected cat during the terminal stage of infection. **Viruses**, v. 10, n. 6, p. 280, 2018. https://doi.org/10.3390/v10060280.

NAJAFI, H. Molecular and clinical study on prevalence of feline herpesvirus type 1 and calicivirus in correlation with feline leukemia and immunodeficiency viruses. **Veterinary research forum: an international quarterly journal,** v. 5, n. 4, p. 255-261, 2014.

NEIL, J. C. *et al.* Transduction and rearrangement of the myc gene by feline leukaemia virus in naturally occurring T-cell leukaemias. **Nature**. v. 308, p. 814-820, 1984. https://doi.org/10.1038/308814a0.

NORRIS, J. M. *et al.* Clinicopathological findings associated with feline infectious peritonitis in Sydney, Australia: 42 cases (1990–2002). **Australian Veterinary Journal**, v. 83, n. 11, p. 666-673, 2005. https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2005.tb13044.x.

O'BRIEN, C. R.; KROCKENBERGER, M. B.; WIGNEY, D. I.; MARTIN, P.; MALIK, R. Retrospective study of feline and canine cryptococcosis in Australia from 1981 to 2001: 195 cases. **Medical Mycology**, v. 42, n. 5, p. 449-460, 2004. http://dx.doi.org/10.1080/13693780310001624547.

OGILVIE, G. K.; TOMPKINS, M. B.; TOMPKINS, W. A. F. Clinical and immunologic aspects of FeLV-induced immunosuppression. **Veterinary Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 287-296, 1988. https://doi.org/10.1016/0378-1135(88)90070-3.

ORTEGA, C.; VALENCIA, A. C.; DUQUE-VALENCIA, J.; RUIZ-SAENZ, J. Prevalence and genomic diversity of feline leukemia virus in privately owned and shelter cats in Aburrá Valley, Colombia. **Viruses**, v. 12, n. 4, p. 464, 2020. https://doi.org/10.3390/v12040464.

PEDERSEN, N. C. Virologic and immunologic aspects of feline infectious peritonitis virus infection. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 218, p. 529-550, 1987. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-1280-2_69.

PEDERSEN, N. C. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 4, p. 225-258, 2009. https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.09.008.

PEDERSEN, N. C.; ALLEN, C. E.; LYONS, L. A. Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 6, p. 529-541, 2008. https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.02.006.

PEDERSEN, N. C. *et al.* Feline leukemia virus infection as a potentiating cofactor for the primary and secondary stages of experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. **Journal of Virology**, v. 64, n. 2, p. 598-606, 1990. https://doi.org/10.1128/jvi.64.2.598-606.1990.

POLAND, A. M.; VENNEMA, H.; FOLEY, J. E.; PEDERSEN, N. C. Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 34, n. 12, p. 3180-3184, 1996. https://doi.org/10.1128/jcm.34.12.3180-3184.1996.

POLI, A.; ABRAMO, F.; BALDINOTTI, F.; PISTELLO, M.; PRATO, L. da; BENDINELLI, M. Malignant lymphoma associated with experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. **Journal of Comparative Pathology**, [S.l.], v. 110, n. 4, p. 319-328, 1994. http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9975(08)80309-x.

RAVI, M. *et al.* Naturally Acquired Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Infection in Cats from Western Canada: Prevalence, Disease Associations, and Survival Analysis. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 51, n. 3, p. 271-276, 2010.

REINACHER, M. Diseases associated with spontaneous feline leukemia virus (FeLV) infection in cats. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 21, n. 1, p.85-95, 1989. http://dx.doi.org/10.1016/0165-2427(89)90132-3.

RIEMER, F.; KUEHNER, K. A.; RITZ, S.; SAUTER-LOUIS, C.; HARTMANN, K. Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis – a retrospective study of 231 confirmed cases (2000–2010). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 4, p. 348-356, 2016. https://doi.org/10.1177/1098612X15586209.

ROCHA, M. A. *et al.* Seroprevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus in domestic cats of Fortaleza, Ceará. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 56, n. 1, p. 1-7, 2019. http://dx.doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2019.146687.

ROSSI, F. *et al.* Immune-complex glomerulonephritis in cats: a retrospective study based on clinico-pathological data, histopathology and ultrastructural features. **Bmc Veterinary Research**, [S.l.], v. 15, n. 1, p.1-0, 2019. http://dx.doi.org/10.1186/s12917-019-2046-y.

SHELTON, G. H. *et al.* Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections and their relationships to lymphoid malignancies in cats: a retrospective study (1968–1988). **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 3, n. 6, p. 623-630, 1990.

SCHRENZEL, M. D. *et al.* Type C retroviral expression. In spontaneous feline olfactory neuroblastomas. **Acta neuropathologica**, v. 80, p. 547-553, 1990. https://doi.org/10.1007/BF00294617.

SIERRA, P.; GUILLOT, J.; JACOB, H., BUSSIÉRAS S, CHERMETTE R. Fungal flora on cutaneous and mucosal surfaces of cats infected with feline immunodeficiency virus or feline leukemia virus. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n. 2, p. 158-161, 2000. https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.158.

SIVAGURUNATHAN, A.; ATWA, A. M; LOBETTI, R. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection in Malaysia: a retrospective study. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 205511691775258, 2018. http://dx.doi.org/10.1177/2055116917752587.

SLAVIERO, M. *et al.* Causes and Lesions of Fatal Pneumonia in Domestic Cats. **Journal of Comparative Pathology**, v. 189, p. 59-71, 2021. https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2021.09.005.

SOBRINHO, L. S. V., *et al.* Serofrequency of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus in cats of Araçatuba, São Paulo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 48, n. 5, p. 378-383, 2011. https://doi.org/10.11606/S1413-95962011000500004.

SOUZA, E. W. *et al.* Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by Sporothrix brasiliensis. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2018. https://doi.org/10.1038/s41598-018-27447-5.

SPADA, E.; PEREGO, R.; SGAMMA, E. A.; PROVERBIO, D. Survival time and effect of selected predictor variables on survival in owned pet cats seropositive for feline immunodeficiency and leukemia virus attending a referral clinic in northern Italy. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 150, p. 38-46, 2018. http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.12.001.

STAVISKY, J.; DEAN, R. S.; MOLLOY, M. H. Prevalence of and risk factors for FIV and FeLV infection in two shelters in the United Kingdom (2011–2012). **Veterinary Record**, [S.l.], v. 181, n. 17, p. 451-451, 2017. http://dx.doi.org/10.1136/vr.103857.

STUDER, N. *et al.* Pan-European Study on the Prevalence of the Feline Leukaemia Virus Infection – Reported by the European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD Europe). **Viruses,** v. 11, n. 11, p. 1-27, 2019. https://doi.org/10.3390/v11110993.

STÜTZER, B. *et al.* Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 13, n. 2, p. 81-87, 2011. https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.09.015.

SUNTZ, M. *et al.* High prevalence of non-productive FeLV infection in necropsied cats and significant association with pathological findings. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 136, n. 1-2, p. 71-80, 2010. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.02.014.

TAN, S. M. L.; STELLATO, A. C.; NIEL, L. Uncontrolled outdoor access for cats: An assessment of risks and benefits. **Animals**, v. 10, n. 2, p. 258, 2020. https://doi.org/10.3390/ani10020258.

TANIWAKI, S. A.; FIGUEIREDO, A. S.; ARAUJO JUNIOR, J. P. Virus–host interaction in feline immunodeficiency virus (FIV) infection. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, [S.l.], v. 36, n. 6, p. 549-557, 2013. http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2013.07.001.

TENORIO, A. P.; FRANTI, C. E.; MADEWELL, B R.; PEDERSEN, N. C. Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 29, n. 1-2, p. 1-14, 1991. http://dx.doi.org/10.1016/0165-2427(91)90048-h.

TOGNI, M. *et al.* Causas de morte e razões para eutanásia em gatos na Região Central do Rio Grande do Sul (1964–2013). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, p. 741-750, 2018. https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5075.

VENNEMA, H.; POLAND, A.; FOLEY, J.; PEDERSEN, N. C. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. **Virology**, v. 243, n. 1, p. 150-157, 1998. https://doi.org/10.1006/viro.1998.9045.

WEISS, A. T. A.; KLOPFLEISCH, R.; GRUBER, A. D. Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. **Journal of Feline Medicine and Surgery.** v. 12, n. 12, p. 929-35, 2010. https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.07.006.

WESTMAN, M. E.; MALIK, R.; HALL, E.; SHEEHY, P. A.; NORRIS, J. M. Determining the feline immunodeficiency virus (FIV) status of FIV-vaccinated cats using point-of-care antibody kits. Comparative Immunology, **Microbiology and Infectious Diseases**, [S.l.], v. 42, p. 43-52, 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2015.07.004.

WESTMAN, M. E.; MALIK, R.; HALL, E.; SHEEHY, P. A.; NORRIS, J. M. Comparison of three feline leukaemia virus (FeLV) point-of-care antigen test kits using blood and saliva. **Comparative Immunology**, **Microbiology and Infectious Diseases**, [S.l.], v. 50, p. 88-96, 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2016.11.014.

WHITE, J.; STICKNEY, A.; NORRIS, J. M. Feline Immunodeficiency Virus: disease association versus causation in domestic and nondomestic felids. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [S.l.], v. 41, n. 6, p. 1197-1208, 2011. http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.07.003.

WILLETT, B. J.; HOSIE, M. J. Feline leukaemia virus: Half a century since its discovery. **The Veterinary Journal**, v. 195, n. 1, p. 16-23, 2013. http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.07.004.

WITHOEFT, J. A. *et al.* Causes of death and euthanasia in domestic cats in the Santa Catarina plateau (1995–2015). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 39, p. 192-200, 2019. https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5814.

Tabela 1 – Causas de morte e idade mediana[1] (variação; tamanho da amostra) dos gatos submetidos a necropsia de acordo com os grupos controle, FeLV, FIV e FeLV+FIV.

Condições	Grupos (n=1470)			
	Controle (n=741)	**FeLV** (n=396)	**FIV** (n=199)	**FeLV + FIV** (n=134)
Neoplásticas (n=513)	12,0 (0,8-28,0; 239)	3,0 (0,3-19,0; 187)	11,8 (1,0-19,0; 41)	4,0 (0,5-15,0; 46)
Leucemia (n=90)	9,0 (1,0-18,0; 7)	4,0 (0,3-12,0; 62)	14,0 (14,0-14,0; 1)	3,8 (0,5-15,0; 20)
Linfoma (n=224)	12,0 (1,0-20,0; 78)	2,0 (0,5-17,0; 105)	11,8 (1,0-19,0; 21)	4,0 (1,0-13,0; 20)
Infecciosas (n=272)	2,1 (0,0-21,0; 102)	2,0 (0,1-14,0; 97)	3,0 (0,1-16,0; 33)	3,3 (0,2-16,5; 40)
Bacterianas (n=121)	3,5 (0,1-15,0; 50)	4,0 (0,1-14,0; 29)	6,5 (0,4-16,0; 18)	3,3 (0,2-15,0; 24)
Fúngicas (n=17)	5,0 (3,0-16,0; 5)	5,0 (1,4-11,0; 5)	5,0 (3,0-13,0; 4)	10,0 (3,0-15,0; 3)
Virais (n=134)	1,0 (0,0-21,0; 47)	1 (0,1-13,0; 63)	1 (0,1-6,0; 11)	2 (0,2-16,5; 13)
PIF[2] (n=97)	1,0 (0,2-21,0; 34)	1,5 (0,3-12,0; 51)	1,0 (0,3-6,0; 5)	1,0 (0,7-9,0; 7)
Virais sem PIF[2] (n=37)	1,0 (0,0-17,0; 13)	0,9 (0,1-13,0; 12)	0,6 (0,1-5,0; 6)	5,0 (0,2-16,5; 6)
Parasitária (n=15)	0,2 (0,1-4,0; 7)	5 (1,8-6,0; 3)	2 (0,1-8,0; 3)	5,5 (5,0-6,0; 2)
Traumáticas (n=76)	2 (0,1-17,0; 38)	3 (0,3-18,0; 13)	2 (0,3-8,0; 15)	1,8 (0,2-8,0; 10)
Degenerativas (n=177)	10 (0,2-19,0; 122)	5 (0,3-15,0; 22)	7 (2,0-17,0; 27)	7,5 (4,0-12,0; 6)
Iatrogênicas (n=11)	5,0 (0,7-14,0; 7)	0,7 (0,4-1,0; 2)	2 (1,0-3,0; 2)	(n=0)
Imunomediadas (n=56)	6,0 (0,1-23,0; 26)	3 (0,6-15,0; 13)	6,5 (1,5-15,0; 10)	7 (0,2-13,0; 7)
Malformações/congênitas (n=15)	0,6 (0,1-12,0; 10)	0,8 (0,6-1,0; 2)	0,3 (0,2-0,5; 3)	(n=0)
Intoxicação (n=11)	1 (0,3-5,0; 7)	1 (1,0-1,0; 2)	10,5 (5,0-16,0; 2)	(n=0)
Metabólicas/endócrinas (n=47)	6,3 (2,0-15,0; 34)	11 (8,0-15,5; 3)	5 (1,5-17,0; 9)	3 (3,0-3,0; 1)
Nutricionais (n=5)	2 (0,3-5,0; 3)	0,3 (0,3-0,3; 1)	(n=0)	2 (2,0-2,0; 1)
Outros (n=183)	4 (0,1-19,0; 106)	5 (0,3-15,0; 30)	2 (0,1-16,0; 35)	2,8 (0,3-7,0; 12)
Inconclusivas (n=89)	2,5 (0,1-16,0; 40)	2,0 (0,3-12,0; 21)	2,0 (0,5-17,0; 19)	2,0 (0,1-13,0; 9)

[1] Anos
[2] Peritonite infecciosa felina (PIF)

Figura 1 - Comparações múltiplas da idade (mediana e faixa interquartil) de gatos submetidos a necropsia de acordo com os grupos controle, FeLV, FIV e FeLV+FIV (*p* valor: Dunn-Bonferroni).

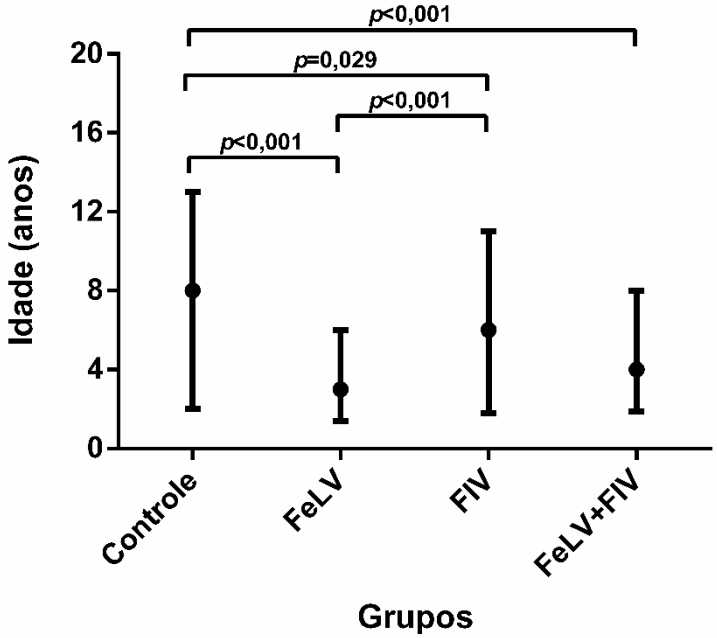


Figura 2 - Comparação das proporções de gatos machos e fêmeas, e com raça definida submetidos a necropsia de acordo com os grupos controle, FeLV, FIV e FeLV+FIV (*p* valor: Qui-quadrado). Letras distintas denotam diferenças entre as colunas (Teste Z pareado).

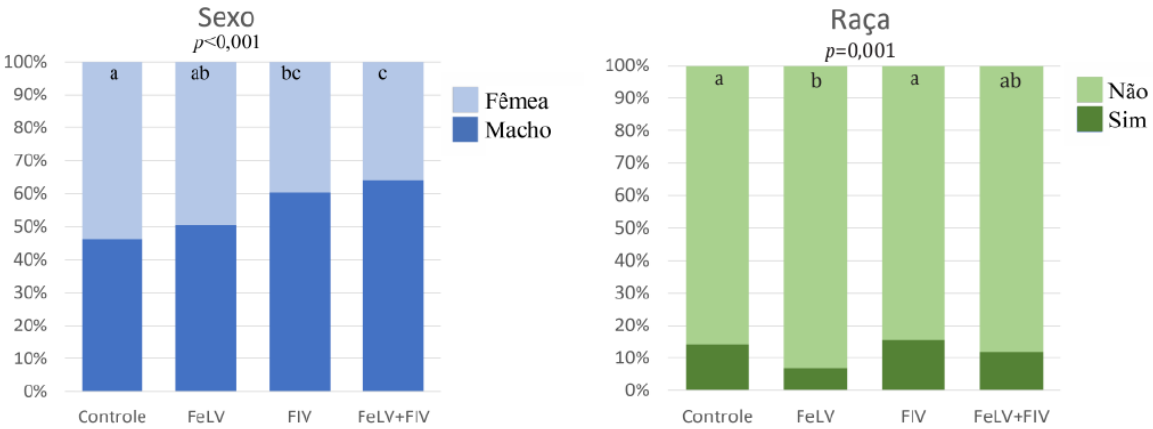
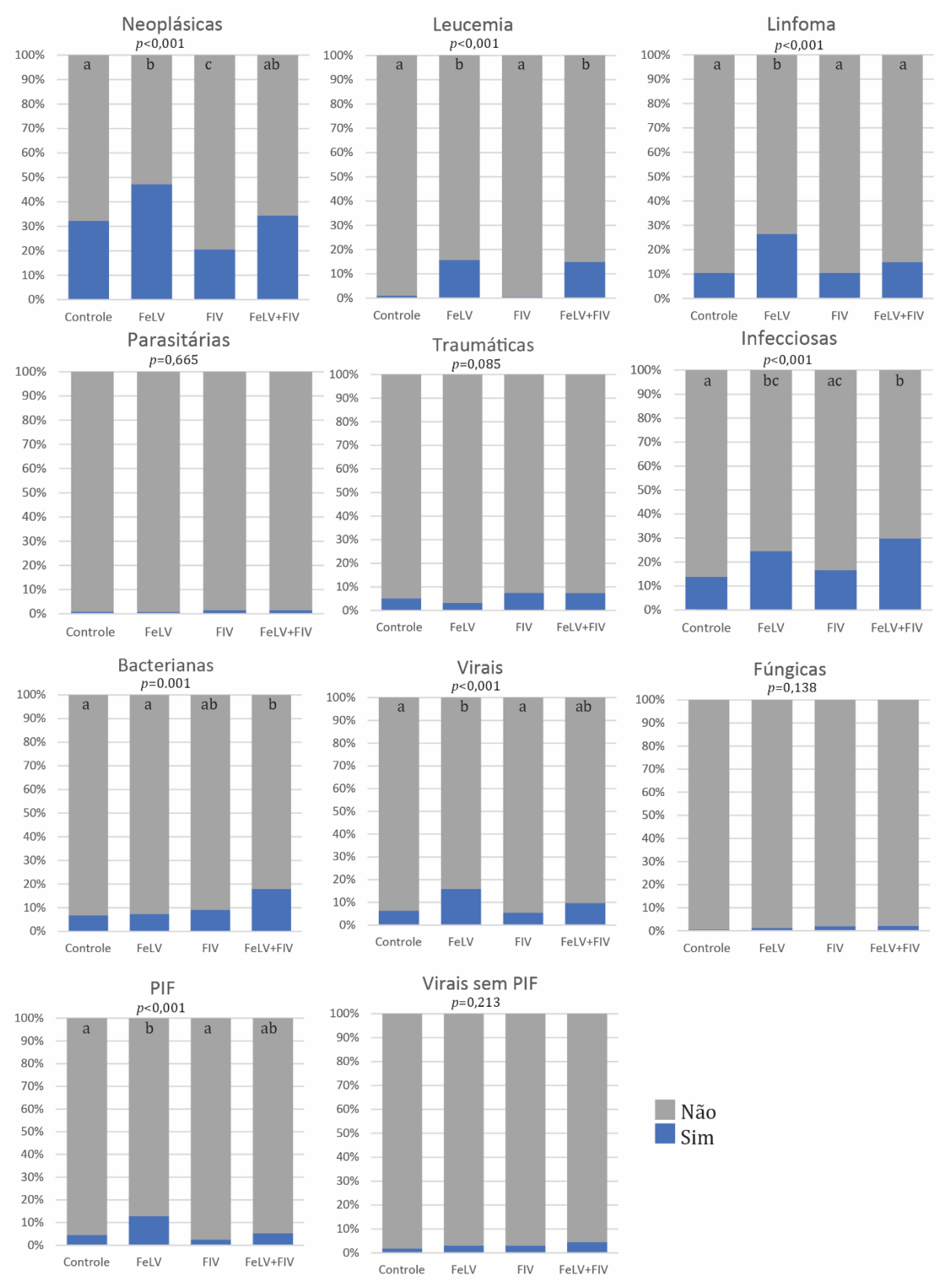


Figura 3 - Comparação das proporções de causas de morte (categorias e doenças) entre os grupos controle, FeLV, FIV e FeLV+FIV (*p* valor: Qui-quadrado). Letras distintas denotam diferenças entre as colunas (Teste Z pareado).

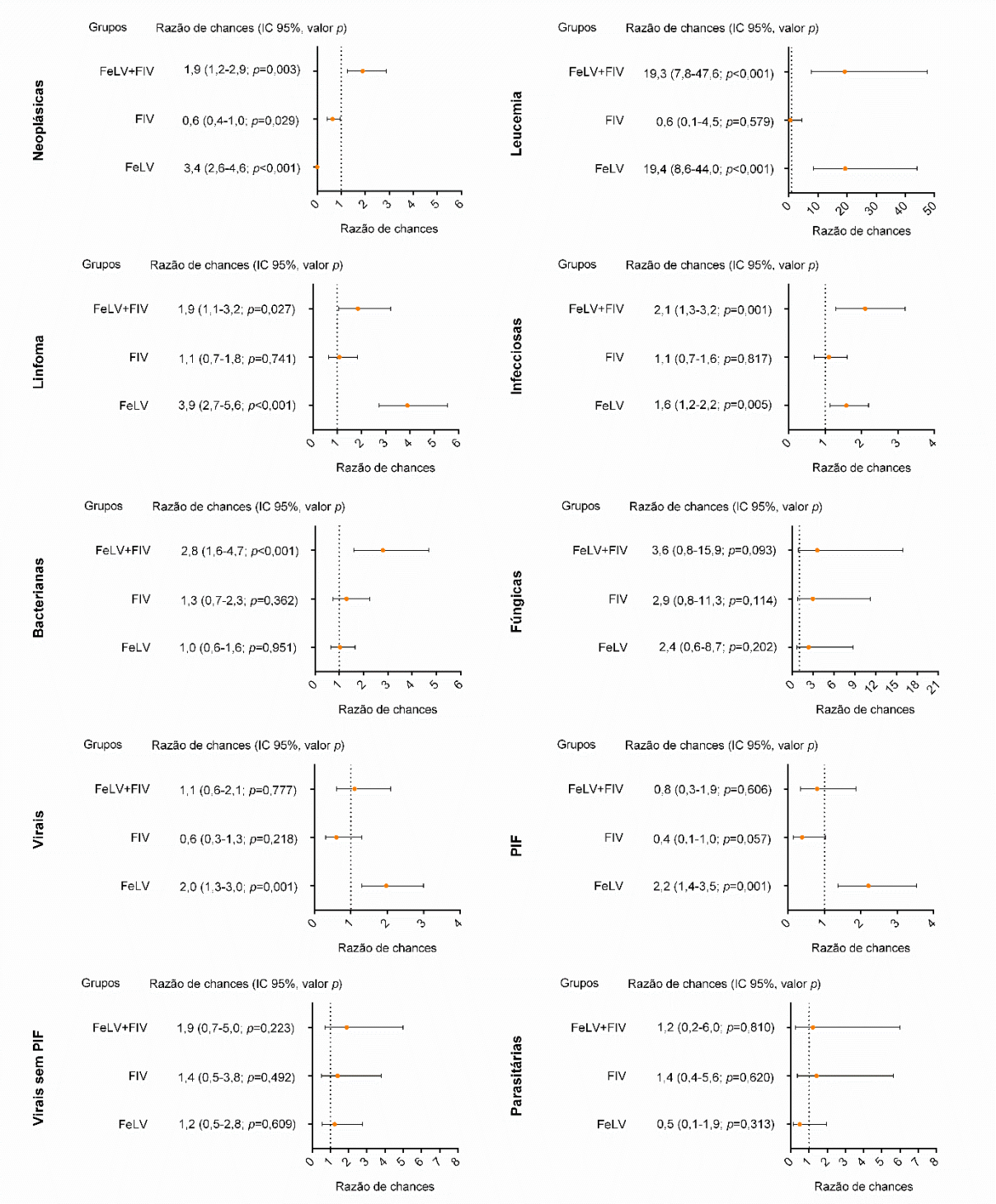


Continua na próxima página

Figura 3 - Comparação das proporções de causas de morte (categorias e doenças) entre os grupos controle, FeLV, FIV e FeLV+FIV (*p* valor: Qui-quadrado). Letras distintas denotam diferenças entre as colunas (Teste Z pareado).

Continuação

Figura 4 - *Odds ratio* com intervalo de confiança das causas de morte de acordo com os grupos FeLV FeLV+FIV e FIV utilizando o grupo controle como referência (*p* valor: regressão binária logística).



Continua na próxima página

Figura 4 - *Odds ratio* com intervalo de confiança das causas de morte de acordo com os grupos FeLV FeLV+FIV e FIV utilizando o grupo controle como referência (*p* valor: regressão binária logística).

Continuação

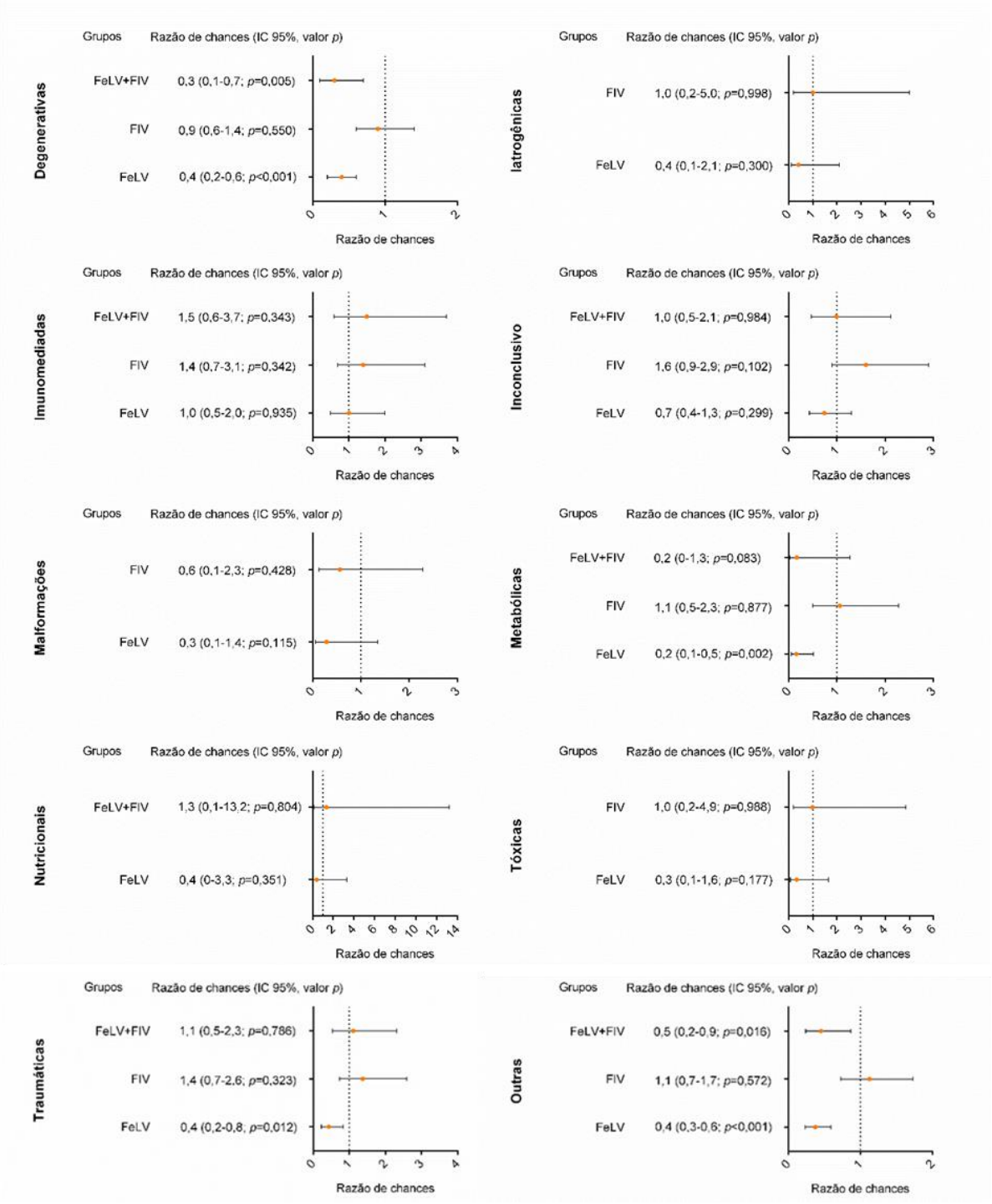


Tabela suplementar 1 - *Odds ratio* com intervalo de confiança das categorias raça definida, sexo e idade (*p* valor: regressão binária logística).

Condição	Raça definida		Sexo		Idade (anos)
	Sim*	Não	Macho*	Fêmea	
Neoplásicas	-	1,69 (1,14-2,49; *p*=0,009)	-	1,42 (1,12-1,79; *p*=0,003)	1,15 (1,12-1,18; *p*<0,001)
Leucemia	-	1,37 (0,57-3,31; *p*=0,480)	-	1,30 (0,83-2,04; *p*=0,253)	1,00 (0,95-1,06; *p*=0,986)
Linfoma	-	1,83 (1,04-3,20; *p*=0,035)	-	1,00 (0,75-1,35; *p*=0,977)	1,07 (1,04-1,10; *p*<0,001)
Infecciosas	-	0,65 (0,44-0,96; *p*=0,029)	-	0,72 (0,55-0,95; *p*=0,022)	0,91 (0,88-0,94; *p*<0,001)
Bacterianas	-	0,78 (0,45-1,33; *p*=0,354)	-	1,01 (0,69-1,47; *p*=0,976)	0,96 (0,93-1,00; *p*=0,064)
Fúngicas	-	0,62 (0,17-2,22 *p*=0,464)	-	0,46 (0,16-1,34; *p*=0,155)	1,06 (0,96-1,16; *p*=0,233)
Virais	-	0,61 (0,36-1,03; *p*=0,063)	-	0,60 (0,41-0,88; *p*=0,009)	0,83 (0,78-0,87; *p*<0,001)
PIF[1]	-	0,53 (0,29-0,97; *p*=0,038)	-	0,63 (0,41-0,98; *p*=0,042)	0,82 (0,77-0,88; *p*<0,001)
Virais sem PIF[1]	-	0,92 (0,34-2,44; *p*=0,862)	-	0,58 (0,29-1,17; *p*=0,128)	0,86 (0,78-0,94; *p*=0,001)
Parasitárias	-	1,03 (0,22-4,74; *p*=0,971)	-	2,01 (0,70-5,76; *p*=0,195)	0,78 (0,66-0,93; *p*=0,006)
Traumáticas	-	2,40 (0,94-6,09; *p*=0,066)	-	0,86 (0,53-1,38; *p*=0,520)	0,89 (0,84-0,94; *p*<0,001)
Degenerativas	-	0,86 (0,55-1,37; *p*=0,530)	-	0,99 (0,71-1,37; *p*=0,952)	1,07 (1,04-1,10; *p*<0,001)
Iatrogênicas	-	0,40 (0,10-1,48; *p*=0,163)	-	3,24 (0,84-12,51; *p*=0,089)	0,89 (0,78-1,02; *p*=0,089)
Imunomediadas	-	1,90 (0,72-5,36; *p*=0,221)	-	072 (0,41-1,25; *p*=0,238)	1,03 (0,97-1,08; *p*=0,344)
Malformações/congênitas	-	0,19 (0,07-0,58; *p*=0,003)	-	0,34 (0,09-1,24; *p*=0,101)	0,63 (0,46-0,86; *p*=0,004)
Tóxicas	-	1,61 (0,20-12,93; *p*=0,656)	-	2,10 (0,60-7,32; *p*=0,243)	0,82 (0,70-0,97; *p*=0,022)
Metabólicas/endócrinas	-	0,89 (0,39-2,02; *p*=0,773)	-	2,04 (1,09-3,81; *p*=0,026)	0,99 (0,93-1,04; *p*=0,614)
Nutricionais	-	⸸	-	1,98 (0,32-12,13; *p*=0,461)	0,70 (0,47-1,05; *p*=0,082)
Outros	-	1,06 (0,66-1,70; *p*=0,815)	-	0,74 (0,54-1,02; *p*=0,065)	0,93 (0,90-0,96; *p*<0,001)
Inconclusivos	-	0,80 (0,43-1,46; *p*=0,463)	-	0,93 (0,60-1,44; *p*=0,734)	0,90 (0,86-0,95; *p*<0,001)

*Referência. ⸸, nenhum gato de raça pura morreu devido a condições nutricionais.
[1]Peritonite infecciosa felina (PIF)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção retroviral foi constatada em 49,6% dos gatos necropsiados. O FeLV foi o mais prevalente, observado exclusivamente em 26,9% dos casos e em 9,1% quando associado ao FIV.

Os gatos infectados por ambos os retrovírus morreram mais jovens em comparação aos não infectados. Os machos foram mais afetados pelo FIV do que as fêmeas. A infecção por FeLV afetou uma proporção maior de gatos sem raça definida.

As doenças neoplásicas foram a principal categoria associada a morte em todos os grupos (não infectados, FeLV, FIV e FeLV, FIV). Somente os gatos com FeLV e com FIV e FeLV apresentaram maiores chances de serem diagnosticados com neoplasias.

O linfoma foi a principal neoplasia em todos os gatos com infecções retrovirais. Os gatos infectados por FeLV e coinfectados por FIV e FeLV apresentaram mais chances de apresentarem linfoma e leucemia. A infecção por FeLV e coinfecção por FIV e FeLV foi associada a 91,1% das leucemias.

As doenças infecciosas foram a segunda principal categoria associada à morte de gatos infectados por FeLV e coinfectados por FIV e FeLV. Ambas as infecções foram relacionadas a maiores chances de óbito por essas doenças.

Gatos coinfectados por FIV e FeLV tiveram chance maior de óbito por doenças bacterianas, enquanto os infectados por FeLV apresentaram maior chance de apresentarem doenças virais, com ocorrência maior de PIF.

Os gatos com infecções retrovirais não apresentaram maiores chances de desenvolverem doenças fúngicas e parasitárias.

A infecção por FIV não foi associada a uma chance maior de óbito por doenças neoplásicas, incluindo linfoma e leucemia, assim como para as doenças infecciosas.

REFERÊNCIAS

ABDOLLAHI-PIRBAZARI, M., *et al.* Comparative measurement of FeLV load in hemolymphatic tissues of cats with hematologic cytopenias. **Bmc Veterinary Research**, [S.l.], v. 15, n. 1, p. 1-14, dez. 2019. http://dx.doi.org/10.1186/s12917-019-2208-y

ABUJAMRA, A. L. *et al.* Leukemia virus long terminal repeat activates NFκB pathway by a TLR3-dependent mechanism. **Virology**, [S.l.], v. 345, n. 2, p. 390-403, fev. 2006. https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.10.003.

ADDIE, D. D. *et al.* Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency vírus. **Veterinary Record**, v. 146, n. 15, p. 419-424, 2000. https://doi.org/10.1136/vr.146.15.419.

ANAI, Y. *et al.* Infectious Endogenous Retroviruses in Cats and Emergence of Recombinant Viruses. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 86, n. 16, p.8634-8644, 2012. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00280-12.

ANDERSON, M. M. *et al.* Identification of a Cellular Cofactor Required for Infection by Feline Leukemia Virus. **Science**, [S.l.], v. 287, n. 5459, p. 1828-1830, 10 mar. 2000. http://dx.doi.org/10.1126/science.287.5459.1828.

ANDERSON, M. M. *et al.* Feline Pit2 Functions as a Receptor for Subgroup B Feline Leukemia Viruses. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 75, n. 22, p. 10563-10572, 15 nov. 2001. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.75.22.10563-10572.2001.

ANTUNES, T. A. *et al.* Frequência do Vírus da Leucemia Felina (VLFe) em felinos domésticos (Felis catus) semidomiciliados nos municípios de Pelotas e Rio Grande. **Ciência Animal Brasileira**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 90-93, 2010. http://dx.doi.org/10.5216/cab.v11i1.438.

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**, [S.l.], v. 38, n. 9, p. 3448-3449, 2000. http://dx.doi.org/10.1128/jcm.38.9.3448-3449.2000.

ASPRONI, P.; ABRAMO, F.; MILLANTA, F.; LORENZI, Davide; POLI, A. Amyloidosis in association with spontaneous feline immunodeficiency virus infection. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 15, n. 4, p. 300-306, 21 nov. 2012. http://dx.doi.org/10.1177/1098612x12467997.

ATHAS, G. B. *et al.* Genetic Determinants of Feline Leukemia Virus-Induced Multicentric Lymphomas. **Virology**, [S.l.], v. 214, n. 2, p. 431-438, dez. 1995. http://dx.doi.org/10.1006/viro.1995.0053.

BANDE, F. *et al.* Prevalence and risk factors of feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus in peninsular Malaysia. **Bmc Veterinary Research**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 1-6, 2012. http://dx.doi.org/10.1186/1746-6148-8-33.

BARR, M. C. *et al.* Spinal lymphosarcoma and disseminated mastocytoma associated with feline immunodeficiency virus infection in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [S.l.], v. 202, n. 12, p. 1978-1980, 1993.

BARRE-SINOUSSI, F. *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, [S.l.], v. 220, n. 4599, p. 868-871, 20 maio 1983. http://dx.doi.org/10.1126/science.6189183.

BAXTER, K.J.; LEVY, J.K.; EDINBORO, C.H.; VADEN, S.L.; TOMPKINS, M.B. Renal Disease in Cats Infected with Feline Immunodeficiency Virus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 26, n. 2, p. 238-243, 23 jan. 2012. http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00871.x.

BEATTY, J. A.; CALLANAN, J. J.; TERRY, A.; JARRETT, O.; NEIL, J. C. Molecular and Immunophenotypical Characterization of a Feline Immunodeficiency Virus (FIV)-Associated Lymphoma: a direct role for fiv in b-lymphocyte transformation?. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 72, n. 1, p. 767-771, jan. 1998a. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.72.1.767-771.1998.

BEATTY, J. A; LAWRENCE, C.E; CALLANAN, J.J; GRANT, C.K; GAULT, E.A; NEIL, J.C; JARRETT, O. Feline immunodeficiency virus (FIV)-associated lymphoma: a potential role for immune dysfunction in tumourigenesis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 65, n. 2-4, p. 309-322, out. 1998b. http://dx.doi.org/10.1016/s0165-2427(98)00164-0.

BEATTY, J. Viral causes of feline lymphoma: retroviruses and beyond: Retroviruses and beyond. **The Veterinary Journal**, [S.l.], v. 201, n. 2, p. 174-180, ago. 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.05.026.

BENDINELLI, M. *et al.* Feline immunodeficiency virus: an interesting model for aids studies and an important cat pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 87-112, jan. 1995. http://dx.doi.org/10.1128/cmr.8.1.87.

BENVENISTE, R. E.; TODARO, G. J. Homology Between Type-C Viruses of Various Species as Determined by Molecular Hybridization. **Proceedings of The National Academy of Sciences**, [S.l.], v. 70, n. 12, p. 3316-3320, 1 dez. 1973. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.70.12.3316.

BENVENISTE, R.; SHERR, C.; TODARO, G. Evolution of type C viral genes: origin of feline leukemia virus: origin of feline leukemia virus. **Science**, [S.l.], v. 190, n. 4217, p. 886-888, 28 nov. 1975. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.70.12.3316.

BIEZUS, G. *et al.* Prevalence of and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) in cats of the state of Santa Catarina, Brazil. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, [S.l.], v. 63, p. 17-21, abr. 2019. http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2018.12.004.

BLANCO, K.; PRENDAS, J.; CORTES, R.; JIMENEZ, C.; DOLZ, G. Seroprevalence of Viral Infections in Domestic Cats in Costa Rice. **Journal of Veterinary Medical Science**, [S.l.], v. 71, n. 5, p. 661-663, 2009. http://dx.doi.org/10.1292/jvms.71.661.

BOENZLI, E. *et al.* Detection of Antibodies to the Feline Leukemia Virus (FeLV) Transmembrane Protein p15E: an alternative approach for serological felv detection based on antibodies to p15e.: an Alternative Approach for Serological FeLV Detection Based on Antibodies to p15E. **Journal of Clinical Microbiology**, [S.l.], v. 52, n. 6, p. 2046-2052, 2 abr. 2014. http://dx.doi.org/10.1128/jcm.02584-13.

BOLIN, L. L.; LEVY, L. S. Viral Determinants of FeLV Infection and Pathogenesis: Lessons Learned from Analysis of a Natural Cohort. **Viruses**, [S.l.], v. 3, n. 9, p.1681-1698, 9 set. 2011. http://dx.doi.org/10.3390/v3091681.

BOLIN, L. L. *et al.* The Surface Glycoprotein of Feline Leukemia Virus Isolate FeLV-945 Is a Determinant of Altered Pathogenesis in the Presence or Absence of the Unique Viral Long Terminal Repeat. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 87, n. 19, p.10874-10883, 2013. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01130-13.

BRIGHTMAN, A. H.; OGILVIE, G. K., TOMPKINS, M. Ocular disease in FeLV-positive cats: 11 cases (1981-1986). **Journal of American Veterinary Medicine Association.** v.198, n.6, p.1049-51, 1991.

BROWN, M. A. *et al.* Genetic Characterization of Feline Leukemia Virus from Florida Panthers. **Emerging Infectious Diseases**, [S.l.], v. 14, n. 2, p. 252-259, 2008. http://dx.doi.org/10.3201/eid1402.070981.

BURLING, A. N. *et al.* Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection in cats in the United States and Canada and risk factors for seropositivity. **Journal of The American Veterinary Medical Association**, [S.l.], v. 251, n. 2, p. 187-194, 2017. http://dx.doi.org/10.2460/javma.251.2.187.

CALDAS, A. P. F.; LEAL, E. S.; SILVA, E. F. A.; RAVAZZOLO, A. P. Detecção do provírus da Imunodeficiência Felina em gatos domésticos pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.l.], v. 20, n. 1, p. 20-25, mar. 2000. http://dx.doi.org/10.1590/s0100-736x2000000100002.

CALLANAN, J. J. *et al.*, Histologic Classification and Immunophenotype of Lymphosarcomas in Cats with Naturally and Experimentally Acquired Feline Immunodeficiency Virus Infections. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 33, n. 3, p. 264-272, maio 1996. http://dx.doi.org/10.1177/030098589603300302.

CANO-ORTIZ, L. *et al.* Phylodynamics of the Brazilian feline immunodeficiency virus. Infection, **Genetics and Evolution**, [S.l.], v. 55, p. 166-171, nov. 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2017.09.011.

CARMICHAEL, K. P.; BIENZLE, D.; MCDONNELL, J. J. Feline Leukemia Virus-associated Myelopathy in Cats. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 39, n. 5, p.536-545, set. 2002. http://dx.doi.org/10.1354/vp.39-5-536.

CATTORI, V. *et al.* The kinetics of feline leukaemia virus shedding in experimentally infected cats are associated with infection outcome. **Veterinary Microbiology**, [S.l.], v. 133, n. 3, p.292-296, 2009. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.07.001.

CATTORI, V.; WEIBEL, B.; LUTZ, H. Inhibition of Feline leukemia virus replication by the integrase inhibitor Raltegravir. **Veterinary Microbiology**, [S.l.], v. 152, n. 1-2, p. 165-168, ago. 2011. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.03.039.

CAXITO, F. A.; COELHO, F. M.; OLIVEIRA, M. E.; RESENDE, M. Feline Immunodeficiency Virus Subtype B in Domestic Cats in Minas Gerais, Brazil. **Veterinary Research Communications**, [S.l.], v. 30, n. 8, p. 953-956, nov. 2006. http://dx.doi.org/10.1007/s11259-006-3363-8.

CHALMERS, S.; SCHICK, R. O.; JEFFERS, J. Demodicosis in two cats seropositive for feline immunodeficiency virus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 194, p.256-257, 1989.

CHANDHASIN, C. *et al.* Unique Long Terminal Repeat and Surface Glycoprotein Gene Sequences of Feline Leukemia Virus as Determinants of Disease Outcome. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 79, n. 9, p. 5278-5287, 2005. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.79.9.5278-5287.2005.

CHARREYRE, C.; PEDERSEN, N. C. Study of feline leukemia virus immunity. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.199, n.10, p.1316-1324, 1991.

CHENG, H. H.; ANDERSON, M. M.; OVERBAUGH, J. Feline leukemia virus T entry is dependent on both expression levels and specific interactions between cofactor and receptor. **Virology**, [S.l.], v. 359, n. 1, p. 170-178, mar. 2007. http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2006.09.004.

CHHETRI, B. K. *et al.* Comparison of the geographical distribution of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections in the United States of America (2000–2011). **Bmc Veterinary Research**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 2, 2013. http://dx.doi.org/10.1186/1746-6148-9-2.

CHHETRI, B. K. *et al.* Comparison of risk factors for seropositivity to feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus among cats: a case-case study. **Bmc Veterinary Research**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 30, 2015. http://dx.doi.org/10.1186/s12917-015-0339-3.

CHIU, E.; HOOVER, E.; VANDEWOUDE, S. A Retrospective Examination of Feline Leukemia Subgroup Characterization: Viral Interference Assays to Deep Sequencing. **Viruses**, [S.l.], v. 10, n. 1, p.1-12, 2018. http://dx.doi.org/10.3390/v10010029.

CLAVEL, F. *et al.*, Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. **Science**, [S.l.], v. 233, n. 4761, p. 343-346, 18 jul. 1986. http://dx.doi.org/10.1126/science.2425430.

COLITZ, C. M. H. Feline Uveitis: diagnosis and treatment. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, [S.l.], v. 20, n. 2, p. 117-120, 2005. http://dx.doi.org/10.1053/j.ctsap.2004.12.016.

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**, [S.l.], v. 02, n. 01, p. 13-20, 2012. http://dx.doi.org/10.4236/ojvm.2012.21003.

CONG, W.; MENG, Q.; BLAGA, R.; VILLENA, I.; ZHU, X.; QIAN, A. Toxoplasma gondii, Dirofilaria immitis, feline immunodeficiency virus (FIV), and feline leukemia virus (FeLV) infections in stray and pet cats (Felis catus) in northwest China: co-infections and risk factors. **Parasitology Research**, [S.l.], v. 115, n. 1, p. 217-223, 2015. http://dx.doi.org/10.1007/s00436-015-4738-y.

COSTA, F. V. A. *et al.* Hematological findings and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) positivity in cats from southern

Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.l.], v. 37, n. 12, p.1531-1536, dez. 2017. http://dx.doi.org/10.1590/s0100-736x2017001200028.

COTTER, S. M.; HARDY, W. D.; ESSEX, M. Association of feline leukemia virus with lymphosarcoma and other disorders in the cat. Journal of the American Veterinary Medical Association, [S.l.], v. 166, n.5, p. 449-454, 1975.

COTTER, S. M. Feline Leukemia Virus: pathophysiology, prevention, and treatment. **Cancer Investigation**, [S.l.], v.10, n.2, p.173-181, 1992. http://dx.doi.org/10.3109/07357909209032778

CRISTO, T. G. *et al.* Feline Lymphoma and a High Correlation with Feline Leukaemia Virus Infection in Brazil. **Journal of Comparative Pathology**, [S.l.], v. 166, p. 20-28, 2019a. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.10.171.

CRISTO, T. G. *et al.* Feline Leukaemia Virus Associated with Leukaemia in Cats in Santa Catarina, Brazil. **Journal of Comparative Pathology**, [S.l.], v. 170, p.10-21, 2019b. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.05.002.

CUNNINGHAM, M. W., *et al.* Epizootiology and management of feline leukemia virus in the Florida puma. **Journal of Wildlife Diseases**, [S.l.], v. 44, n. 3, p. 537-552, jul. 2008. http://dx.doi.org/10.7589/0090-3558-44.3.537.

DAVIDSON, M. G., *et al.* Feline immunodeficiency virus predisposes cats to acute generalized toxoplasmosis. **The American Journal of Pathology**, v. 143, n. 5, p. 1486-1497, 1993.

DONAHUE, P. R. *et al.* Viral genetic determinants of T-cell killing and immunodeficiency disease induction by the feline leukemia virus FeLV-FAIDS. **Journal of Virolology,** v. 65, p.4461-4469, 1991.

DUARTE, A.; TAVARES, L. Phylogenetic analysis of Portuguese Feline Immunodeficiency Virus sequences reveals high genetic diversity. **Veterinary Microbiology**, [S.l.], v. 114, n. 1-2, p. 25-33, 16 abr. 2006. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.11.056.

ECKSTRAND, C. D.; SPARGER, E. E.; MURPHY, B. G. Central and peripheral reservoirs of feline immunodeficiency virus in cats: a review. **Journal of General Virology**, [S.l.], v. 98, n. 8, p. 1985-1996, 1 ago. 2017. http://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.000866.

ENGLERT, T., *et al.* Survey of the feline leukemia virus infection status of cats in Southern Germany. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 14, n. 6, p. 392-398, 8 mar. 2012. http://dx.doi.org/10.1177/1098612x12440531.

ENGLISH, R.; NELSON, P.; JOHNSON, C. M.; NASISSE, M.; TOMPKINS, W. A.; TOMPKINS, M. B. Development of clinical disease in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. **Journal of Infectious Diseases**, [S.l.], v. 170, n. 3, p. 543-552, 1 set. 1994. http://dx.doi.org/10.1093/infdis/170.3.543.

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**, [S.l.], v. 3, n. 3, p. 179-191, 1997. http://dx.doi.org/10.3109/13550289709018292.

FEITOSA, T. F. *et al.* High rate of feline immunodeficiency virus infection in cats in the Brazilian semiarid region: occurrence, associated factors and coinfection with toxoplasma gondii and feline leukemia virus. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases,** [S.l.], v. 79, p. 101718, dez. 2021. http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2021.101718.

FINSTAD, S. L. *et al.* Regulation of FeLV-945 by c-Myb binding and CBP recruitment to the LTR. **Virology Journal**, [S.l.], v. 1, n. 1, p. 1-10, 2004. http://dx.doi.org/10.1186/1743-422x-1-3.

FLYNN, J. N. *et al.* Longitudinal Analysis of Feline Leukemia Virus-Specific Cytotoxic T Lymphocytes: Correlation with Recovery from Infection. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 76, n. 5, p.2306-2315, 1 mar. 2002. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.76.5.2306-2315.2002

FRANCIS, D. P. *et al.*, Comparison of virus-positive and virus-negative cases of feline leukemia and lymphoma. **Cancer Research.** v.39, p. 866e70, 1979.

FRANCIS, D. P.; ESSEX, M.; GAYZAGIAN, D. Feline leukemia virus: survival. under home and laboratory conditions. **Journal of clinical microbiology**, v.9, n. 1, p.15-56, 1979.

FRIEND, S. *et al.* Feline immunodeficiency virus: prevalence, disease associations and isolation. **Australian Veterinary Journal**, [S.l.], v. 67, n. 7, p. 237-243, jul. 1990. http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-0813.1990.tb07776.x.

FROMONT, E. *et al.* Infection strategies of retroviruses and social grouping of domestic cats. **Canadian Journal of Zoology**, [S.l.], v. 75, n. 12, p. 1994-2002, 1 dez. 1997. http://dx.doi.org/10.1139/z97-832.

FUJINO, Y.; OHNO, K.; TSUJIMOTO, H. Molecular pathogenesis of feline leukemia virus-induced malignancies: insertional mutagenesis: Insertional mutagenesis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 123, n. 1-2, p. 138-143, maio 2008. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.019.

FUJINO, Y. *et al.* Prevalence of hematological abnormalities and detection of infected bone marrow cells in asymptomatic cats with feline immunodeficiency virus infection. **Veterinary Microbiology**, [S.l.], v. 136, n. 3-4, p. 217-225, maio 2009. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.11.007.

GABOR, L. J.; CANFIELD, PJ; MALIK, R. Immunophenotypic and histological characterisation of 109 cases of feline lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal**, [S.l.], v. 77, n. 7, p. 436-441, jul. 1999. http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-0813.1999.tb12085.x.

GABOR, L. J. *et al.* Feline leukaemia virus status of Australian cats with lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal**, [S.l.], v. 79, n. 7, p. 476-481, 2001a. http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-0813.2001.tb13017.x.

GABOR, L. J. *et al.* Feline immunodeficiency virus status of Australian cats with lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal**, [S.l.], v. 79, n. 8, p. 540-545, ago. 2001b. http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-0813.2001.tb10742.x.

GARIGLIANY, M.; JOLLY, S.; DIVE, M.; BAYROU, C.; BERTHEMIN, S.; ROBIN, P.; GODENIR, R.; PETRY, J.; DAHOUT, S.; CASSART, D. Risk factors and effect of selective

removal on retroviral infections prevalence in Belgian stray cats. **Veterinary Record**, [S.l.], v. 178, n. 2, p. 45-45, jan. 2016. http://dx.doi.org/10.1136/vr.103314.

GELAIN, M. E. *et al.* Chronic eosinophilic leukemia in a cat: cytochemical and immunophenotypical features: cytochemical and immunophenotypical features. **Veterinary Clinical Pathology**, [S.l.], v. 35, n. 4, p. 454-459, dez. 2006. http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-165x.2006.tb00164.x.

GLEICH, S.; HARTMANN, K. Hematology and Serum Biochemistry of Feline Immunodeficiency Virus-Infected and Feline Leukemia Virus-Infected Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 23, n. 3, p.552-558, maio 2009. http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0303.x.

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 and Surgery**, [S.l.], v. 11, n. 12, p. 985-992, dez. 2009. http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.019.

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. http://dx.doi.org/10.1128/jcm.44.3.916-922.2006.

GOMES-KELLER, M. A. *et al.* Fecal shedding of infectious feline leukemia virus and its nucleic acids: A transmission potential. **Veterinary Microbiology**, v.34, n. 3-4, p.208-217, 2009. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.08.011.

GONÇALVES, H. J. *et al.* Prevalência de Leucemia Viral Felina (FeLV) e principais alterações hematológicas em felinos domésticos em Vila Velha, Espírito Santo. **Research, Society and Development**, [S.l.], v. 10, n. 6, p. 1-10, 2021. http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15694.

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

GRANT, C. K. *et al.* Improved health and survival of FIV-infected cats is associated with the presence of autoantibodies to the primary receptor, CD134. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S.l.], v. 106, n. 47, p. 19980-19985, 9 nov. 2009. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0911307106.

GREGGS, W. M. *et al.* Broadening the use of antiretroviral therapy: the case for feline leukemia virus. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, [S.l.], p. 115-122, mar. 2011. http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s17731.

GUNN-MOORE, D. A. Feline Mycobacterial Infections. **The Veterinary Journal**, v. 201, n. 2, p. 230-238, 2014. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.02.014.

HARDY, W. D. *et al.* Horizontal Transmission of Feline Leukemia Virus in Cats. **Comparative Leukemia Research,** 1973**,** p.67-74, 1974. http://dx.doi.org/10.1159/000397519.

HARDY, W. D. *et al.* Biology of feline leukemia virus in the natural environment, **Cancer Research**, v.36, p.582-588, 1976.

HARDY, W. D. Hematopoietic tumors of cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, New York, v. 17, n. 6, p. 921-940, 1981.

HARTMANN, K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. Veterinary Immunology and Immunopathology, [S.l.], v. 143, n. 3-4, p. 190-201, out. 2011. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.06.003.

HARTMANN, K. Feline leukemia virus infection. *In:* GREENE, C. E (ed). **Infectious Diseases of the Dog and Cat**, 4 ed., St Louis: Sounders Elsevier, cap. 11, 2012a.

HARTMANN, K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. **Viruses**, [S.l.], v. 4, n. 11, p.2684-2710, 31 out. 2012b. http://dx.doi.org/10.3390/v4112684.

HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R. What's New in Feline Leukemia Virus Infection. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [S.l.], v. 50, n. 5, p. 1013-1036, set. 2020. http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.05.006.

HAYES, K. *et al.* Atypical localized viral expression in a cat with feline leukaemia. **Veterinary Record,** [S.l.], v. 124, n. 13, p.344-346, 1989. http://dx.doi.org/10.1136/vr.124.13.344.

HAYWARD, J. J.; RODRIGO, A. G. Recombination in feline immunodeficiency virus from feral and companion domestic cats. **Virology Journal**, [S.l.], v. 5, n. 1, p. 76, 2008. http://dx.doi.org/10.1186/1743-422x-5-76.

HAYWARD, J. J.; RODRIGO, A. G. Molecular epidemiology of feline immunodeficiency virus in the domestic cat (Felis catus). **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 134, n. 1-2, p. 68-74, mar. 2010. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.10.011.

HELFER-HUNGERBUEHLER, A K. *et al.* Dominance of highly divergent feline leukemia virus A progeny variants in a cat with recurrent viremia and fatal lymphoma. **Retrovirology**, v. 7, n. 1, p.1-17, 2010. http://dx.doi.org/10.1186/1742-4690-7-14.

HELFER-HUNGERBUEHLER, A. K. *et al.* Quantification and molecular characterization of the feline leukemia virus A receptor. **Infection, Genetics and Evolution**, [S.l.], v. 11, n. 8, p. 1940-1950, dez. 2011. http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2011.08.015.

HELFER-HUNGERBUEHLER, A. K. *et al.* Long-term follow up of feline leukemia virus infection and characterization of viral RNA loads using molecular methods in tissues of cats with different infection outcomes. **Virus Research**, [S.l.], v. 197, p.137-150, 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2014.12.025.

HERRING, I. P. *et al.* Feline leukemia virus detection in corneal tissues of cats by polymerase chain reaction and immunohistochemistry. **Veterinary Ophthalmology**, v. 4, n. 2, p.119-126, 2001. http://dx.doi.org/10.1046/j.1463-5224.2001.00187.x.

HOFMANN-LEHMANN, R.; HOLZNAGEL, E; OSSENT, P; LUTZ, H. 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 Diagnostic Laboratory Immunology**, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 33-42, jan. 1997. http://dx.doi.org/10.1128/cdli.4.1.33-42.1997.

HOFMANN-LEHMANN, R. *et al.* Feline leukaemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats. **Journal of General Virology**, [S.l.], v. 82, n. 7, p. 1589-1596, 1 jul. 2001. http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-82-7-1589.

HOFMANN-LEHMANN, R. *et al.* How molecular methods change our views of FeLV infection and vaccination. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 123, n. 1-2, p.119-123, maio 2008. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.017.

HOFMANN-LEHMANN, R.; HARTMANN, K. Feline leukaemia virus infection: a practical approach to diagnosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 22, n. 9, p. 831-846, 26 ago. 2020. http://dx.doi.org/10.1177/1098612x20941785.

HOKANSON, R. M *et al.* Dose response studies of acute feline immunodeficiency virus PPR strain infection in cats. **Veterinary Microbiology**, [S.l.], v. 76, n. 4, p. 311-327, out. 2000. http://dx.doi.org/10.1016/s0378-1135(00)00263-7.

HOLZNAGEL, E. *et al.* Feline immunodeficiency virus (FIV) infection in cats at necropsy: a serological study. **Journal of Comparative Pathology**, [S.l.], v. 116, n. 4, p. 339-352, 1997. http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9975(97)80051-5.

HOOVER, E. A. *et al.* Feline leukemia virus infection: age-related variation in response of cats to experimental infection. **Journal of the National Cancer Institute.** v.57, n.2, p.365-9, 1976.

HOOVER, E. A. *et al.* Experimental transmission and pathogenesis of immunodeficiency syndrome in cats. **Blood.** v. 70, p.1880-1892, 1987.

HOSIE, Margaret J *et al.* Feline Immunodeficiency: abcd guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 11, n. 7, p. 575-584, jul. 2009. http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.006.

HUGHES, M. S., *et al.* Disseminated Mycobacterium genavense infection in a FIV-positive cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 1, n. 1, p. 23-29, 1999. https://doi.org/10.1016/S1098-612X(99)90006-2.

HUTSON, C. A.; RIDEOUT, B. A.; PEDERSEN, N. C. Neoplasia associated with feline immunodeficiency virus infection in cats of southern California. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 199, n.10, p. 1357-1362, 1991.

ICTVdB Management. 00.061.1.06. Lentivirus. In: ICTVdB – **The Universal Virus Database**, version 4; 2006.

ITO, J. *et al.* Refrex-1, a Soluble Restriction Factor against Feline Endogenous and Exogenous Retroviruses. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 87, n. 22, p. 12029-12040, 21 ago. 2013**.** http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01267-13.

JACKSON, M. L., *et al.* Feline leukemia virus detection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue from cats with lymphosarcoma. **Canadian journal of veterinary research,** v. 57, n.4, p. 269-276, 1993.

JACOBS G. J., MEDLEAU L., CALVERT C., BROWN J. Cryptococcal infection in cats: factors influencing treatment outcome, and results of sequential serum antigen titers in 35 cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, n. 1, p. 1-4, 1997. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00064.x

JARRETT, O. *et al.* The frequency of occurrence of feline leukaemia virus subgroups in cats. **International Journal of Cancer**, [S.l.], v. 21, n. 3, p. 334-337, 15 mar. 1978. http://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910210314.

JORDAN, Holly L. *et al.* Horizontal transmission of feline immunodeficiency virus with semen from seropositive cats. **Journal of Reproductive Immunology**, [S.l.], v. 41, n. 1-2, p. 341-357, nov. 1998. http://dx.doi.org/10.1016/s0165-0378(98)00070-9.

JORGE, J. J.; FERREIRA, F.; HAGIWARA, M. K. Fatores de risco da leucemia viral felina em São Paulo, Brazil. Brazilian **Journal of Veterinary Research and Animal Science**, [S.l.], v. 48, n. 5, p. 392, 1 out. 2011. http://dx.doi.org/10.11606/s1413-95962011000500006.

KAYE, S. *et al.* Immunodeficiency Virus in Lymphomagenesis—Going Alone or Colluding? **Ilar Journal**, [S.l.], v. 57, n. 1, p. 24-33, 31 mar. 2016. http://dx.doi.org/10.1093/ilar/ilv047.

KIPAR, A. *et al.* Comparative Examination of Cats with Feline Leukemia Virus-associated Enteritis and Other Relevant Forms of Feline Enteritis. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 38, n. 4, p.359-371, jul. 2001. http://dx.doi.org/10.1354/vp.38-4-359.

KIPAR, A. *et al.* Expression of Viral Proteins in Feline Leukemia Virus-associated Enteritis. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 37, n. 2, p. 129-136, mar. 2000. http://dx.doi.org/10.1354/vp.37-2-129.

KOHMOTO, M. *et al.* Eight-Year Observation and Comparative Study of Specific Pathogen-Free Cats Experimentally Infected with Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Subtypes A and B: Terminal Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Cat Infected with FIV Petaluma Strain. **Journal of Veterinary Medical Science**, [S.l.], v. 60, n. 3, p. 315-321, 1998. http://dx.doi.org/10.1292/jvms.60.315.

KOKKINAKI, K.G. *et al.* A prospective epidemiological, clinical, and clinicopathologic study of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection in 435 cats from Greece. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, [S.l.], v. 78, p. 101687, out. 2021. http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2021.101687.

KOLENDA-ROBERTS, Holly M. *et al.* Immunopathogenesis of feline immunodeficiency virus infection in the fetal and neonatal cat. **Frontiers in Bioscience**, [S.l.], v. 12, n. 8-12, p. 3668, 2007. http://dx.doi.org/10.2741/2343.

LACERDA, L.C. *et al.* Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus: frequency and associated factors in cats in northeastern Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v.16, n.2, p.1-10, 2017. http://dx.doi.org/10.4238/gmr16029633.

LACROIX, N. C. Ocular Manifestations of Systemic Disease in Cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, [S.l.], v. 20, n. 2, p. 121-128, maio 2005. http://dx.doi.org/10.1053/j.ctsap.2004.12.017.

LARA, V. M.; TANIWAKI, S. A.; ARAÚJO JÚNIOR, J. P. Occurrence of feline immunodeficiency virus infection in cats. **Ciência Rural**, [S.l.], v. 38, n. 8, p. 2245-2249, nov. 2008. http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84782008000800024.

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**, [S.l.], v. 76, n. 16, p. 8069-8078, 15 ago. 2002. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.76.16.8069-8078.2002.

LEE, D. B.; VERSTRAETE, Frank J.M.; ARZI, Boaz. An Update on Feline Chronic Gingivostomatitis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice,** [S.l.], v. 50, n. 5, p. 973-982, set. 2020. http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.04.002.

LEITE-FILHO, R. V. *et al.* Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in Southern Brazil. **Veterinary and Comparative Oncology**, [S.l.], v. 18, n. 2, p. 224-230, 2020. http://dx.doi.org/10.1111/vco.12535.

LEVY, J.; CRAWFORD, C.; HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R.; LITTLE, S.; SUNDAHL, E.; THAYER, V. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 3, p. 300-316, 2008. https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.03.002.

LEVY, L. S. Advances in understanding molecular determinants in FeLV pathology. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 123, n. 1-2, p.14-22, 2008. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.008.

LEVY, J.; CRAWFORD, C.; HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R.; LITTLE, S.; SUNDAHL, E.; THAYER, V. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 3, p. 300-316, 2008. https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.03.002.

LIEM, B.P. *et al.* Clinical Findings and Survival in Cats Naturally Infected with Feline Immunodeficiency Virus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 27, n. 4, p. 798-805, 4 jun. 2013. http://dx.doi.org/10.1111/jvim.12120.

LITSTER, A. L. Transmission of feline immunodeficiency virus (FIV) among cohabiting cats in two cat rescue shelters. **The Veterinary Journal**, [S.l.], v. 201, n. 2, p. 184-188, ago. 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.02.030.

LITTLE, S.; SEARS, W.; LACHTARA, J.; BIENZLE, D. Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in Canada. **Canadian Veterinary Journal**, v. 50, n. 6, p. 644-8, 2009.

LITTLE, S. *et al.* 2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 22, n. 1, p.5-30, 2020. http://dx.doi.org/10.1177/1098612x19895940.

LOUWERENS, M. *et al.* Feline Lymphoma in the Post–Feline Leukemia Virus Era. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 19, n. 3, p. 329-340, 2005. http://dx.doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19[329:flitpl]2.0.co;2.

LUACES, I., *et al.* Detection of Feline Leukemia Virus in the Endangered Iberian Lynx (*Lynx Pardinus)*. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, [S.l.], v. 20, n. 3, p. 381-385, maio 2008. http://dx.doi.org/10.1177/104063870802000325.

LUCKMAN, C.; GATES, M C. Epidemiology and clinical outcomes of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus in client-owned cats in New Zealand. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, [S.l.], v. 3, n. 2, p. 205511691772931, jul. 2017. http://dx.doi.org/10.1177/2055116917729311.

LUDWICK, K.; CLYMER, J. W. Comparative meta-analysis of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus seroprevalence correlated with GDP per capita around the globe. **Research in Veterinary Science**, [S.l.], v. 125, p.89-93, ago. 2019. http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.05.013.

LUTZ, H.; PEDERSEN, N. C.; THEILEN G. H. Course of feline leukemia virus infection and its detection by enzyme-linked immunosorbent assay and monoclonal antibodies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 44, p. 2054-59, 1983.

LUTZ, H. *et al.* Feline Leukaemia: ABCD Guidelines on Prevention and Management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 11, n. 7, p.565-574, 2009. http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.005.

MACLACHLAN, N.J., DUBOVI, E.J., FENNER F. *Retroviridae*. *In*: MACLACHLAN, N.J. & DUBOVI E.J. (org). **Fenner's veterinary virology.** 4 ed. London: Elsevier/Academic Press, 2011, cap. 14.

MAGDEN, Elizabeth; QUACKENBUSH, Sandra L.; VANDEWOUDE, Sue. FIV associated neoplasms—A mini-review. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 143, n. 3-4, p. 227-234, out. 2011. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.06.016.

MAJOR, A. *et al.* Exposure of cats to low doses of FeLV: seroconversion as the sole parameter of infection. **Veterinary Research**, [S.l.], v. 41, n. 2, p.1-10, 2010. http://dx.doi.org/10.1051/vetres/2009065.

MANCIANTI, F. *et al.* Mycological findings in feline immunodeficiency virus-infected cats. **Medical Mycology**, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 257-259, jan. 1992. http://dx.doi.org/10.1080/02681219280000321.

MEDEIROS, S. O. *et al.* Natural transmission of feline immunodeficiency virus from infected queen to kitten. **Virology Journal**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 1-7, 25 maio 2012. http://dx.doi.org/10.1186/1743-422x-9-99.

MEEKER, R.; HUDSON, L. Feline Immunodeficiency Virus Neuropathogenesis: a model for hiv-induced cns inflammation and neurodegeneration. **Veterinary Sciences**, [S.l.], v. 4, n. 4, p. 14, 6 mar. 2017. http://dx.doi.org/10.3390/vetsci4010014.

MELI, M. L., *et al.* Feline Leukemia Virus and Other Pathogens as Important Threats to the Survival of the Critically Endangered Iberian Lynx (Lynx pardinus). **Plos One**, [S.l.], v. 4, n. 3, p.e4744, 2009. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0004744.

MENDOZA, R.; MILLER, A. D.; OVERBAUGH, J. Disruption of Thiamine Uptake and Growth of Cells by Feline Leukemia Virus Subgroup A. **Journal of Virology**, v. 87, n. 5, p.2412-2419, 2012. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.03203-12.

MILLER, Craig *et al.* Pathogenesis of oral FIV infection. **Plos One**, [S.l.], v. 12, n. 9, p. 1-24, 21 set. 2017. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0185138.

MILLER, C.; ABDO, Z.; ERICSSON, A.; ELDER, J.; VANDEWOUDE, S. Applications of the FIV Model to Study HIV Pathogenesis. **Viruses**, [S.l.], v. 10, n. 4, p. 206, 20 abr. 2018. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/v10040206.

MITCHELL, T. W *et al.* FeLV Envelope Protein (gp70) Variable Region 5 Causes Alterations in Calcium Homeostasis and Toxicity of Neurons. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology**, [S.l.], v. 14, n. 4, p. 307-320, abr. 1997. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1097/00042560-199704010-00002.

MIYAKE, A. *et al.* Novel Feline Leukemia Virus Interference Group Based on the *env* Gene. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 90, n. 9, p. 4832-4837, 17 fev. 2016.. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.03229-15.

MIYAKE, A. *et al.* Reduced Folate Carrier: an entry receptor for a novel feline leukemia virus variant: an Entry Receptor for a Novel Feline Leukemia Virus Variant. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 93, n. 13, p. 1-18, 17 abr. 2019. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00269-19.

MIYAZAWA, T.; TOMONAGA, K.; KAWAGUCHI, Y.; MIKAMI, T. The genome of feline immunodeficiency virus. **Archives of Virology**, [S.l.], v. 134, n. 3-4, p. 221-234, set. 1994. http://dx.doi.org/10.1007/bf01310563.

MIYAZAWA, Takayuki. Infections of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. **Frontiers in Bioscience**, [S.l.], v. 7, n. 4, p. 504-518, 2002. http://dx.doi.org/10.2741/a791.

MULLINS, J. I. *et al.* FeLV-FAIDS-induced immunodeficiency syndrome in cats. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 21, n. 1, p.25-37, 1989. http://dx.doi.org/10.1016/0165-2427(89)90127-x.

MURPHY, B. G. *et al.* Multiple, independent T cell lymphomas arising in an experimentally FIV-infected cat during the terminal stage of infection. **Viruses**, v. 10, n. 6, p. 280, 2018. https://doi.org/10.3390/v10060280.

NAJAFI, H. *et al.* Molecular and clinical study on prevalence of feline herpesvirus type 1 and calicivirus in correlation with feline leukemia and immunodeficiency viruses. **Veterinary research forum: an international quarterly journal,** v.5, n.4, p.255-261, 2014.

NAKAMURA, Y. *el al*. An Updated Nation-Wide Epidemiological Survey of Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Infection in Japan. **Journal of Veterinary Medical Science,** [S.l.], v. 72, n. 8, p. 1051-1056, 2010. http://dx.doi.org/10.1292/jvms.09-0574.

NEIL, J. C. *et al.* Transduction and rearrangement of the myc gene by feline leukaemia virus in naturally occurring T-cell leukaemias. **Nature**, [S.l.], v. 308, n. 5962, p.814-820, abr. 1984. http://dx.doi.org/10.1038/308814a0.

NESINA, S. *et al.* Retroviral DNA-the silent winner: blood transfusion containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naïve recipient cats. **Retrovirology**, [S.l.], v. 12, n. 1, p.1-18, 2015. http://dx.doi.org/10.1186/s12977-015-0231-z.

NORRIS, J. M. *et al.* Prevalence of feline immunodeficiency virus infection in domesticated and feral cats in eastern Australia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 9, n. 4, p. 300-308, ago. 2007. http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2007.01.007.

O'NEIL, Lynne L. *et al.* Vertical Transmission of Feline Immunodeficiency Virus. **Aids Research and Human Retroviruses**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 171-182, jan. 1995. Mary Ann Liebert Inc. http://dx.doi.org/10.1089/aid.1995.11.171.

OVERBAUGH, J *et al.* Molecular cloning of a feline leukemia virus that induces fatal immunodeficiency disease in cats. **Science**, [S.l.], v. 239, n. 4842, p.906-910, 1988a. http://dx.doi.org/10.1126/science.2893454.

OVERBAUGH, J. *et al.* Transduction of endogenous envelope genes by feline leukaemia virus in vitro. **Nature**, [S.l.], v. 332, n. 6166, p.731-734, 1988b. http://dx.doi.org/10.1038/332731a0.

PACITTI, A.; JARRETT, O.; HAY, D. Transmission of feline leukaemia virus in the milk of a non-viraemic cat. **Veterinary Record**, [S.l.], v. 118, n. 14, p.381-384, 5 abr. 1986. BMJ. http://dx.doi.org/10.1136/vr.118.14.381.

PEDERSEN, N.; HO, E. W.; BROWN, M.; YAMAMOTO, J. Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. **Science**, [S.l.], v. 235, n. 4790, p. 790-793, 13 fev. 1987. http://dx.doi.org/10.1126/science.3643650.

PEDERSEN, N. C.; POOL, R. R.; O'BRIEN, T. Feline chronic progressive polyarthritis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 41, p. 522-535, 1980.

PEREIRA, P. R. *et al.* Facial nerve ganglioneuroblastoma in a feline leukemia virus-positive cat. **Ciência Rural**, v. 47, n. 42, p. 1-5, 2017. https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20160675.

PHILLIPS, T. Feline Immunodeficiency Virus. In: BRUYETTE, David S. (Ed.). **Clinical Small Animal Internal Medicine**. 1. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2020. v. 2, p. 883-885.

PHIPPS, A. J.; CHEN, H.; HAYES, K. A.; ROY-BURMAN, P.; MATHES, L. E. Differential Pathogenicity of Two Feline Leukemia Virus Subgroup a Molecular Clones, pFRA and pF6A. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 74, n. 13, p. 5796-5801, jul. 2000. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.74.13.5796-5801.2000.

POLANI, S. *et al.* Evolutionary dynamics of endogenous feline leukemia virus proliferation among species of the domestic cat lineage. **Virology**, [S.l.], v. 405, n. 2, p.397-407, set. 2010. http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2010.06.010.

POLI, A.; ABRAMO, F.; BALDINOTTI, F.; PISTELLO, M.; PRATO, L. da; BENDINELLI, M. Malignant lymphoma associated with experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. **Journal of Comparative Pathology**, [S.l.], v. 110, n. 4, p. 319-328, maio 1994. http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9975(08)80309-x.

POLI, A.; ABRAMO, F.; MATTEUCCI, D.; BALDINOTTI, F.; PISTELLO, M.; LOMBARDI, S.; BARSOTTI, P.; BENDINELLI, M. Renal involvement in feline immunodeficiency virus infection: p24 antigen detection, virus isolation and pcr analysis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 46, n. 1-2, p. 13-20, maio 1995. http://dx.doi.org/10.1016/0165-2427(94)07002-o.

POLI, A.; TOZON, N.; GUIDI, G.; PISTELLO, M. Renal Alterations in Feline Immunodeficiency Virus (FIV)-Infected Cats: a natural model of lentivirus-induced renal disease changes. **Viruses**, [S.l.], v. 4, n. 9, p. 1372-1389, 27 ago. 2012. http://dx.doi.org/10.3390/v4091372.

PONTIUS, J. U., *et al.*. Initial sequence and comparative analysis of the cat genome. **Genome Research**, [S.l.], v. 17, n. 11, p. 1675-1689, 2007. http://dx.doi.org/10.1101/gr.6380007.

POWER, C. Neurologic disease in feline immunodeficiency virus infection: disease mechanisms and therapeutic interventions for neuroaids. **Journal of Neurovirology**, [S.l.], v. 24, n. 2, p. 220-228, 15 dez. 2017. http://dx.doi.org/10.1007/s13365-017-0593-1.

POWERS, J. A. *et al*.. Feline Leukemia Virus (FeLV) Disease Outcomes in a Domestic Cat Breeding Colony: relationship to endogenous FeLV and other chronic viral infections. Journal Of Virology, [S.L.], v. 92, n. 18, p. e00649-18, 2018. **American Society for Microbiology**. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00649-18.

PRABHU, S.; LOBELLE-RICH, P.A.; LEVY, L.S. The FeLV-945 LTR Confers a Replicative Advantage Dependent on the Presence of a Tandem Triplication. **Virology**, v. 263, n. 2, p.460-470, 1999. http://dx.doi.org/10.1006/viro.1999.9974.

QUIGLEY, J. G., *et al.* Cloning of the cellular receptor for feline leukemia virus subgroup C (FeLV-C), a retrovirus that induces red cell aplasia. **Blood**, [S.l.], v. 95, n. 3, p. 1093-1099, 1 2000. http://dx.doi.org/10.1182/blood.v95.3.1093.003k01_1093_1099.

RAVI, M. *et al.* Naturally Acquired Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Infection in Cats from Western Canada: Prevalence, Disease Associations, and Survival Analysis. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 51, n. 3, p. 271-276, 2010.

REINACHER, M. Diseases associated with spontaneous feline leukemia virus (FeLV) infection in cats. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 21, n. 1, p.85-95, 1989. http://dx.doi.org/10.1016/0165-2427(89)90132-3.

REINACHER, M. Feline Leukemia Virus-associated Enteritis - A Condition with Features of Feline Panleukopenia. **Veterinary Pathology**, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 1-4, jan. 1987. http://dx.doi.org/10.1177/030098588702400101.

REINACHER, M.; THEILEN G. Frequency and significance of feline leukemia virus infection in necropsied cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 48, n.6, p.939-45, 1987.

REIS, M. O. *et al.* Osteochondroma in a young cat infected by feline leukemia vírus. **Ciência Rural**, v. 46, n. 1, p. 2016. https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20151558.

ROCA, A. L.; PECON-SLATTERY, J.; O'BRIEN, S. J. Genomically Intact Endogenous Feline Leukemia Viruses of Recent Origin. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 78, n. 8, p. 4370-4375, 15 abr. 2004. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.78.8.4370-4375.2004.

ROCHA, M. A. *et al.* Seroprevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus in domestic cats of Fortaleza, Ceará. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 56, n. 1, p.1-7, 1 jul. 2019. http://dx.doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2019.146687

ROJKO, J. L. *et al.* Detection of Feline Paraffin Embedding Leukemia Virus in Tissues of Cats by a Paraffin Embedding Immunofluorescence Procedure. **Journal of the National Cancer Institute**, [S.l.], v. 61, n. 5, p.1315-1321, 1978. http://dx.doi.org/10.1093/jnci/61.5.1315.

ROJKO, J. L.; OLSEN, R. G. The immunobiology of the feline leukemia virus. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 6, n. 1-2, p.107-165, 1984. http://dx.doi.org/10.1016/0165-2427(84)90050-3.

ROLIM, V. M. *et al*. Clinical, pathological, immunohistochemical and molecular characterization of feline chronic gingivostomatitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 403-409, 2016. http://dx.doi.org/10.1177/1098612x16628578.

ROSSI, F. *et al.* Immune-complex glomerulonephritis in cats: a retrospective study based on clinico-pathological data, histopathology and ultrastructural features. **Bmc Veterinary Research**, [S.l.], v. 15, n. 1, p.1-0, 2019. http://dx.doi.org/10.1186/s12917-019-2046-y.

ROY-BURMAN, P. Endogenous *env* elements: partners in generation of pathogenic feline leukemia viruses: Partners in generation of pathogenic feline leukemia viruses. **Virus Genes**, [S.l.], v. 11, n. 2-3, p. 147-161, jun. 1995. http://dx.doi.org/10.1007/bf01728655.

RYAN, G. *et al.* Neuropathology associated with feline immunodeficiency virus infection highlights prominent lymphocyte trafficking through both the blood-brain and blood-choroid plexus barriers. **Journal of Neurovirology**, [S.l.], v. 11, n. 4, p. 337-345, jan. 2005. http://dx.doi.org/10.1080/13550280500186445.

SAKAGUCHI, S. *et al.* A soluble envelope protein of endogenous retrovirus (FeLIX) present in serum of domestic cats mediates infection of a pathogenic variant of feline leukemia virus. **Journal of General Virology**, [S.l.], v. 96, n. 3, p. 681-687, 1 mar. 2015. http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.071688-0.

SCHRENZEL, M. D. *et al.* Type C retroviral expression in spontaneous feline olfactory neuroblastomas. **Acta neuropathologica**, v. 80, p. 547-553, 1990. https://doi.org/10.1007/BF00294617.

SHELTON, G. H. *et al.* Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections and their relationships to lymphoid malignancies in cats: a retrospective study (1968-1988). **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 3, n. 6, p. 623-630, 1990.

SHELTON, Grady H. *et al.* Prospective hematologic and clinicopathologic study of asymptomatic cats with naturally acquired feline immunodeficiency virus infection. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 9, n. 3, p. 133-140, maio 1995. http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03286.x.

SHIMODA, T *et al.* Chronic Myelomonocytic Leukemia in a Cat. **Journal of Veterinary Medical Science**, [S.l.], v. 62, n. 2, p. 195-197, 2000. http://dx.doi.org/10.1292/jvms.62.195.

SIERRA, P.; GUILLOT, J.; JACOB, H.; BUSSIÉRAS, S.; CHERMETTE, R. Fungal flora on cutaneous and mucosal surfaces of cats infected with feline immunodeficiency virus or feline leukemia virus. **American Journal of Veterinary Research**, [S.l.], v. 61, n. 2, p. 158-161, fev. 2000. http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.158.

SIVAGURUNATHAN, A.; ATWA, A. M; LOBETTI, R. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection in Malaysia: a retrospective study. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 205511691775258, jan. 2018. http://dx.doi.org/10.1177/2055116917752587.

SPADA, E.; PEREGO, R.; SGAMMA, E. A.; PROVERBIO, D. Survival time and effect of selected predictor variables on survival in owned pet cats seropositive for feline immunodeficiency and leukemia virus attending a referral clinic in northern Italy. **Preventive Veterinary Medicine**, [S.l.], v. 150, p. 38-46, fev. 2018. http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.12.001.

SPARKES, A. H.; HOPPER, C. D.; MILLARD, W. G.; GRUFFYDD-JONES, T. J.; HARBOUR, D. A. Feline Immunodeficiency Virus Infection Clinicopathologic Findings in 90 Naturally Occurring Cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 7, n. 2, p. 85-90, mar. 1993. http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.1993.tb03174.x.

STEWART, M. A. *et al.* Nucleotide sequences of a feline leukemia virus subgroup A envelope gene and long terminal repeat and evidence for the recombinational origin of subgroup B viruses. **Journal of Virology.** n.58, p.825–834, 1986.

STEWART, H.; JARRETT, O.; HOSIE, M.J.; WILLETT, B.J. Are endogenous feline leukemia viruses really endogenous?. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 143, n. 3-4, p. 325-331, out. 2011. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.06.011.

STÜTZER, B. *et al.* Role of Latent Feline Leukemia Virus Infection in Nonregenerative Cytopenias of Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 24, n. 1, p.192-197, 2010. http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0417.x.

STÜTZER, B. *et al.* Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 13, n. 2, p.81-87, 2011. http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2010.09.015.

SUKHUMAVASI, W. *et al.* Serological survey of Toxoplasma gondii, Dirofilaria immitis, Feline Immunodeficiency Virus (FIV) and Feline Leukemia Virus (FeLV) infections in pet cats in Bangkok and vicinities, Thailand. **Veterinary Parasitology**, v.188, n.1-2, p.25-30, 2012.http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.02.021.

SYKES, J. E.; HARTMANN, K. Feline Leukemia Virus Infection. **Canine and Feline Infectious Diseases**, [S.l.], p. 224-238, 2014. http://dx.doi.org/10.1016/b978-1-4377-0795-3.00022-3.

SYKES, J. E. Feline Immunodeficiency Virus Infection. **Canine and Feline Infectious Diseases**, [S.l.], p. 209-223, 2014. http://dx.doi.org/10.1016/b978-1-4377-0795-3.00021-1.

SZILASI, A. *et al.* Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus in domestic cats in Hungary. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, [S.l.], v. 5, n. 2, p. 205511691989209, jul. 2019. http://dx.doi.org/10.1177/2055116919892094.

TAILOR C.S.: WILLETT B. J.; KABAT D. A putative cell surface receptor for anemia-inducing feline leukemia virus subgroup C is a member of a transporter superfamily. **Journal of Virology, v.** 73, p. 6500 – 6505, 1999.

TANDON, R. *et al.* Quantitation of feline leukaemia virus viral and proviral loads by TaqMan® real-time polymerase chain reaction. **Journal Of Virological Methods**, [S.L.], v. 130, n. 1-2, p. 124-132, 2005. http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2005.06.017.

TANDON, R. *et al.* Copy number polymorphism of endogenous feline leukemia virus-like sequences. **Molecular and Cellular Probes**, [S.l.], v. 21, n. 4, p.257-266, ago. 2007. http://dx.doi.org/10.1016/j.mcp.2007.01.003.

TANDON, R. *et al.* Quantification of endogenous and exogenous feline leukemia virus sequences by real-time PCR assays. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 123, n. 1-2, p.129-133, 2008. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.027.

TANIWAKI, S. A.; FIGUEIREDO, A. S.; ARAUJO JUNIOR, J. P. Virus–host interaction in feline immunodeficiency virus (FIV) infection. Comparative Immunology, **Microbiology and Infectious Diseases**, [S.l.], v. 36, n. 6, p. 549-557, dez. 2013. http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2013.07.001.

TANIWAKI, S. A. *et al.* Near-Complete Genome Sequence of Feline Immunodeficiency Virus from Colombia. **Microbiology Resource Announcements**, [S.l.], v. 9, n. 33, p. 1-3, 13 ago. 2020. http://dx.doi.org/10.1128/mra.00754-20 .

TENORIO, A. P.; FRANTI, C. E.; MADEWELL, B. R.; PEDERSEN, N. C. Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses. Veterinary Immunology and Immunopathology, [S.l.], v. 29, n. 1-2, p. 1-14, ago. 1991. http://dx.doi.org/10.1016/0165-2427(91)90048-h.

TIZARD, I. R. Secondary Immunological Defects. *In*._____. **Veterinary Immunology**. 9. ed. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier, 2013. cap. 38, p. 451-466.

TOMPKINS, M. B.; TOMPKINS, W. A. Lentivirus-induced immune dysregulation. Veterinary Immunology and Immunopathology, [S.l.], v. 123, n. 1-2, p. 45-55, maio 2008. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.011.

TORRES, A. N.; MATHIASON, C. K.; HOOVER, E. A. Re-examination of feline leukemia virus: host relationships using real-time PCR. **Virology**, [S.l.], v. 332, n. 1, p.272-283, 2005. http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2004.10.050.

TORRES, A. N *et al.* Development and application of a quantitative real-time PCR assay to detect feline leukemia virus RNA. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, [S.l.], v. 123, n. 1-2, p.81-89, 2008. http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.013.

TOZON, Natasa; PISTELLO, Mauro; POLI, Alessandro. Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Infection in Cats: a possible cause of renal pathological changes. **Immunodeficiency**, [S.l.], p. 1-10, 10 out. 2012. http://dx.doi.org/10.5772/51534.

TROYER, J. L. *et al.* Seroprevalence and Genomic Divergence of Circulating Strains of Feline Immunodeficiency Virus among Felidae and Hyaenidae Species. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 79, n. 13, p. 8282-8294, 2005. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.79.13.8282-8294.2005 .

TSATSANIS, C. *et al.* Genetic determinants of feline leukemia virus-induced lymphoid tumors: patterns of proviral insertion and gene rearrangement. **Journal of Virology**, [S.l.], v. 68, n. 12, p. 8296-8303, 1994. http://dx.doi.org/10.1128/jvi.68.12.8296-8303.1994.

VAIL, D. M. *et al.* Feline Lymphoma (145 Cases): proliferation indices, cluster of differentiation 3 immunoreactivity, and their association with prognosis in 90 cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 12, n. 5, p. 349-354, 1998. http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02134.x.

VOGT, A. H. *et al.* AAFP-AAHA: feline life stage guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 43-54, jan. 2010. http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2009.12.006.

WALKER, C.; CANFIELD, P. C. Haematological findings in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. **Comparative Hematology International**, v. 6, p. 77– 85, 1996.

WATANABE, S. *et al.* Phylogenetic and Structural Diversity in the Feline Leukemia Virus *Env* Gene. **Plos One**, v. 8, n. 4, p.1-16, 2013. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0061009.

WEISS, R. A. The discovery of endogenous retroviruses. **Retrovirology**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 1-11, 3 out. 2006. http://dx.doi.org/10.1186/1742-4690-3-67.

WESTMAN, M. E. *et al.* Seroprevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus in Australia: risk factors for infection and geographical influences (2011-2013). **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 1-11, 2016. http://dx.doi.org/10.1177/2055116916646388.

WESTMAN, M. E.; MALIK, R; NORRIS, J. M. Diagnosing feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukaemia virus (FeLV) infection: an update for clinicians. **Australian Veterinary Journal**, [S.l.], v. 97, n. 3, p. 47-55, 2019. http://dx.doi.org/10.1111/avj.12781.

WHITE, J. D.; MALIK, R.; NORRIS, J. M.; MALIKIDES, N. Association between naturally occurring chronic kidney disease and feline immunodeficiency virus infection status in cats. **Journal of The American Veterinary Medical Association**, [S.l.], v. 236, n. 4, p. 424-429, 2010. http://dx.doi.org/10.2460/javma.236.4.424.

WHITE, J.; STICKNEY, A.; NORRIS, J. M. Feline Immunodeficiency Virus: disease association versus causation in domestic and nondomestic felids. Veterinary Clinics of North America: **Small Animal Practice**, [S.l.], v. 41, n. 6, p. 1197-1208, nov. 2011. http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.07.003.

WILLETT, B. J.; HOSIE, M. J. Feline leukaemia virus: Half a century since its discovery. **The Veterinary Journal**, v. 195, n. 1, p.16-23, 2013a. http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.07.004.

WILLETT, B. J.; HOSIE, M. J. The virus–receptor interaction in the replication of feline immunodeficiency virus (FIV). **Current Opinion in Virology**, [S.l.], v. 3, n. 6, p. 670-675, 2013b. http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2013.08.003.

WILLIS, A. M. Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus**. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [S.l.], v. 30, n. 5, p. 971-986, set. 2000. http://dx.doi.org/10.1016/s0195-5616(00)05001-4.

WINER, J. N.; ARZI, B.; VERSTRAETE, F. J. M. Therapeutic Management of Feline Chronic Gingivostomatitis: a systematic review of the literature. **Frontiers in Veterinary Science**, [S.l.], v. 3, p. 1-10, 18 jul. 2016. http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2016.00054.

YAMAMOTO, J. K; PU, R.; SATO, E.; HOHDATSU, T. Feline immunodeficiency virus pathogenesis and development of a dual-subtype feline-immunodeficiency-virus vaccine. **Aids**, [S.l.], v. 21, n. 5, p. 547-563, 2007. http://dx.doi.org/10.1097/qad.0b013e328013d88a.

ZANDONÀ, L. *et al.* Cerebral toxoplasmosis in a cat with feline leukemia and feline infectious peritonitis viral infections. **The Canadian veterinary journal.** V.59, n.8, p.860–862, 2018.