



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**ESTUDO DA FREQUÊNCIA DE FIV E FELV EM
GATOS (*Felis catus*) NA ÁREA METROPOLITANA
DE LISBOA**

Dissertação apresentada a provas públicas para a obtenção do grau de
mestre em Medicina Veterinária, orientada por Professora Doutora Adriana
Belas

Patrícia Filipa Melo Dias, n.º 21600021

2024

www.ulusofona.pt



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**ESTUDO DA FREQUÊNCIA DE FIV E FELV EM
GATOS (*Felis catus*) NA ÁREA METROPOLITANA
DE LISBOA**

VERSÃO FINAL

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa, no dia 05/01/2024, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 534/2023, 05 de 01 de 2024, com a seguinte composição:

Presidente: Professor Doutor Eduardo Marcelino

Arguente: Professor Doutor André Meneses

Orientador: Professora Doutora Adriana Belas

Patrícia Filipa Melo Dias, n.º 21600021

2024

Epígrafe

Aqueles que passam por nós não vão sós.
Deixam um pouco de si, levam um pouco de
nós
(Antoine de Saint-Exupery)

Agradecimentos

À Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, por me ter formado tanto a nível profissional como pessoal e pelos momentos felizes e menos felizes que nela vivi.

A todos os Professores da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias por toda a formação, ensinamentos e conhecimentos transmitidos.

Agradeço à minha orientadora Professora Doutora Adriana Belas, por ter aceite orientar esta dissertação e por toda a disponibilidade, orientação, dedicação, prontidão, paciência e ajuda e pela recolha de dados necessários e por me ter elucidado sobre a escrita de um documento científico e seu planeamento.

Agradeço à minha co-orientadora, Sofia Lucas Neto, por toda a disponibilidade, paciência, dedicação, ajuda, incentivo, motivação e inspiração na elaboração da minha dissertação de mestrado.

Agradeço ao Professor Doutor Pedro Almeida pela dedicação a este estudo, disponibilidade, cedência de dados, que sem eles não seria possível a realização do estudo, e toda a ajuda prestada.

Ao Hospital Veterinário da Universidade Lusófona e a toda a sua equipa por me terem recebido tão bem e por me proporcionar um estágio, onde pude fortalecer as minhas aprendizagens, que me ajudaram a crescer como veterinária, acima de tudo por profissionais inacreditáveis que nos mostram e incutem de tudo o que é possível fazer pelos animais. Agradeço de coração todos os ensinamentos, aos médicos, enfermeiros e auxiliares que me proporcionaram um estágio tão construtivo.

Um agradecimento enorme às pessoas de todos os dias, por toda a ajuda, por serem o meu exemplo de vida, os meus pais, por serem o meu pilar em tudo. Pela oportunidade de seguir os meus sonhos. Pelo amor incondicional e por terem feito de mim a pessoa que sou hoje, por todo o orgulho depositado em mim. À minha irmã, pelo amor, ajuda, carinho, incentivo, dedicação, compreensão e inspiração. Um obrigado é pouco. Sem eles nada disto seria possível.

Ao meu Ricardo, por me ter acompanhado desde o início, mesmo nos momentos mais difíceis, e por toda a paciência e persistência que sei ter sido necessária para se manter sempre ao meu lado. Que se tornou uma pessoa tão essencial nesta fase complicada da escrita da dissertação, bem como durante todo o

percurso do curso, sempre de bem para comigo, com um sorriso, positivo e com um abraço sempre na altura certa, tanto quando me sentia perdida e desmotivada. Por ser um pilar da minha vida. O meu companheiro de sempre, por estar sempre presente, nos bons, mas principalmente nos maus momentos. Por me incentivar a seguir os meus sonhos e me mostrar sempre o lado bom. Por me conhecer genuinamente e me continuar a amar incondicionalmente.

Sem ti teria sido bem mais difícil. Obrigado por me fazeres tão feliz no dia a dia e nas rotinas, e sem os dias de descanso e por me fazeres sempre acreditar que consigo.

À Filipa, por ser uma das melhores pessoas que eu conheci neste caminho e porque se tornar uma amiga para vida. Por todos os bons momentos passados, pelas horas de estudo intermináveis, gargalhadas no meio do desespero, pelas espadinhas ao estudo durante as noites. A companheira de todas as horas, de aventuras, de desilusões, de alegrias e vitórias que me acompanhou neste percurso. Obrigada pelas tuas palavras de incentivo e positivismo mesmo quando tínhamos tudo para correr mal. Foi um prazer fazer este percurso na tua companhia.

À D. Fátima, por ser sem dúvida das melhores pessoas que eu conheci e porque se tornou essencial na minha vida. Pela sua dedicação, motivação e apoio incondicional não só ao longo destes seis anos, mas desde que nos conhecemos. Por me ter permitido e incentivado para este curso e pela confiança que depositou em mim, no meu percurso e trabalho. Pela ajuda pessoal e profissionalmente e por ter sido uma amiga gigante. Obrigada por tudo.

À Dra. Maria João Costa pelos ensinamentos, disponibilidade, por me deixar tentar, por promover o meu desenvolvimento e autonomia. Pela paciência e dedicação, por estar sempre disponível para mim e para os meus animais.

À Inês, Dulce e Sofia porque se tornaram, além de parceiras de profissão, amigas que vou guardar para a vida. Pela disponibilidade e apoio constantes, pelos abraços, alegrias e repreensões e por festejarem as minhas vitórias como se das delas se tratasse. Por todos os momentos, pelas dificuldades, mas principalmente por todas as gargalhadas partilhadas. Por me estimularem, me desafiarem a ser melhor e me susterem sempre que precisei, cada uma da sua forma. Por me ajudarem a crescer tanto como pessoa, mas sobretudo como veterinária.

À Rita, auxiliar de veterinária, com quem tive o privilégio de trabalhar, por todos os conhecimentos e experiências transmitidas, que me ajudaram no meu crescimento, intuito de responsabilidade e de fazer sempre melhor.

À minha Maria Inês, porque se que se tornar essencial na minha vida. Companheira de aventuras e principalmente de vida. Foi um prazer fazer parte deste percurso contigo ao meu lado, foste essencial, sabes que agradeço cada palavra e disposição de ajuda tão essencial para mim. Que a distância que poderá vir a existir seja apenas isso, distância.

À minha Maria Dulce, uma das melhores pessoas que conheço, não tenho como agradecer todos os ensinamentos, incentivos, ajuda, chamadas de atenção e sobre tudo alegrias de cada vez que ultrapassava um obstáculo. Que por detrás desse mau feito está uma pessoa muito especial.

Quando for grande quero ser como tu!

À Sofia, uma pessoa que sempre me apoiou e esteve presente durante todo o percurso, sempre um ombro amigo para me apoiar e motivar. Obrigada por toda a ajudar tão essencial neste período.

À Raquel, pela pessoa e amiga que é, por todos os feitos na ajuda para com os animais, pelo incentivo no meu crescimento, principalmente como pessoa, pela ajuda ao próximo, e a pela defesa do nosso mundo que faz dela uma das pessoas essenciais na minha vida.

A todos os animais que fizeram e fazem parte da minha vida. O Oreo e Pandora, em especial porque foram uma das minhas maiores motivações, pela inspiração, angústia, frustração e perda, que faram parte da minha vida, acima de tudo por me terem feito tão feliz. A todos os outros, por me conquistarem e fazerem sorrir todos os dias. São sem dúvida uma presença essencial na minha vida. Porque tudo isto é para vocês e por vocês. Por me terem ensinado a amar estes seres que mesmo não falando, são tão especiais e precisam tanto de nós. Acredito que me acompanham.

Agradeço a todos os amigos da faculdade que, de alguma forma, fizeram a diferença na minha vida. A todos os colegas da faculdade pelo companheirismo e espírito de entreajuda.

Por fim, agradeço ainda, a todas as pessoas, que de uma forma ou outra, contribuíram para esta enorme aventura e me acompanharam ao longo deste percurso, fazendo assim sempre parte da minha história.

Resumo

A família *Retroviridae* tem grande impacto na Medicina Veterinária e no mundo. Esta família abrange dois retrovírus felinos de grande relevância, o vírus da imunodeficiência felina (FIV, do inglês “Feline Immunodeficiency Virus”) e o vírus da leucemia felina (FeLV, do inglês “Feline Leukemia Virus”). São vírus de grande importância na clínica dos animais de companhia, envolvendo diversas patologias, mais frequentemente neoplasias, alterações hematológicas e imunossupressão, comprometendo o bem-estar dos animais infetados. Por serem doenças crônicas, sem cura e de fácil propagação entre populações, é de extrema importância a realização de ações de profilaxia em colónias, gatis e também no gato doméstico, nomeadamente através de programas de esterilização, testagem e vacinação.

O presente estudo teve como principais objetivos caracterizar a população de gatos e determinar a frequência de infeções por FeLV e FIV nas populações referidas anteriormente e a sua possível relação com variáveis epidemiológicas tais como a idade, o sexo, o estado reprodutivo e origem.

Foi avaliada uma amostragem populacional ($n=421$) composta por colónias de gatos errantes, animais de gatis municipais e gatos domésticos da zona metropolitana de Lisboa, através de diferentes técnicas: imunoabsorção enzimática (ELISA), técnica que deteta a presença de antígeno marcado por um anticorpo específico e técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), que permite a realização de várias cópias através de um segmento específico de DNA. O estudo epidemiológico foi realizado no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona, no período compreendido entre janeiro de 2019 e fevereiro de 2022.

Na população estudada a frequência foi de 11.2% ($n= 47/421$) para FeLV, afetando principalmente machos inteiros adultos, uma frequência de 10.5% ($n=44/421$) para FIV, e de 2.14% ($n=9/421$) positivo para ambos, não sendo possível tirar conclusões quanto ao sexo, idade e estado de esterilização dos animais infetados. Sendo necessários estudos de longa duração que utilizem uma amostra populacional maior, para uma avaliação correta da importância real das diversas variáveis epidemiológicas sugeridas em infeções por FIV/FeLV.

Para além do referido, parece existir uma relação entre a positividade de infeção por FIV e as variáveis idade e sexo. Assim, é recomendado implementar medidas profiláticas nesta população e, no futuro, a realização de novos estudos epidemiológicos que avaliem a prevalência da doença e a evolução dos valores de animais infetados por FeLV e FIV.

Palavras-chave: Retrovírus; Felinos; Epidemiológico; ELISA; PCR.

Abstract

The Retroviridae family has a great impact on Veterinary Medicine and the world. This family comprises two highly relevant feline retroviruses, the Feline Immunodeficiency Virus (FIV) and the Feline Leukemia Virus (FeLV). They are viruses of great importance in the clinic of companion animals, involving several pathologies, most often neoplasms, hematological changes and immunosuppression, compromising the well-being of infected animals. Because they are chronic diseases, with no cure and easy to spread between populations, it is extremely important to carry out prophylaxis actions in colonies, catteries and also in domestic cats, namely through sterilization, testing and vaccination programs.

The present study aimed to determine the frequency of infections by FeLV and FIV in these populations and their possible relationship with epidemiological variables such as age, sex, sterilization status and vaccination.

A sample ($n=421$) composed of colonies of wandering cats, animals from municipal catteries and domestic cats in the great area of Lisbon was tested through different techniques: enzymatic immunoabsorption (ELISA), technique for antigen and antibody detection and reaction polymerase chain (PCR) and a multiple copy of a specific region of DNA technique, in vitro. The epidemiological study was carried out at the Veterinary Hospital of the

Lusófona University, in the period between 2019 and February 31, 2022. In the population studied, the prevalence was 11.2% ($n=47/421$) for FeLV, affecting mainly intact adult males, and the prevalence of 10.5% ($44/421$) for FIV, and 2.14% ($n=9/421$) positive for both, not being possible to draw conclusions as to the sex, age and sterilization status of infected animals. It is necessary to perform long-term studies using a larger population sample, for a correct assessment of the real importance of several epidemiological variables suggested in FIV/FeLV infections. In addition to the above, there seems to be a direct relationship between the positivity of FIV infection and the variables age and sex.

So, it is recommended to implement prophylactic measures in this population and, in the future, the accomplishment of new epidemiological studies that evaluate the disease prevalence and evolution of the values of infected animals by FeLV and FIV.

Keywords: Retroviruses; Cats; Epidemiological; ELISA; PCR.

Lista de abreviaturas

ULHT – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Et al. – E outros, da locução latina “*et alli*”

FeLV – Vírus da Leucemia Felina, do inglês “Feline Leukemia Virus”

FIV – Vírus da imunodeficiência felina, do inglês “Feline Immunodeficiency Virus”

PCR – Reação em cadeia da polimerase, do inglês “Polymerase Chain Reaction”

ELISA – Ensaio imunoenzimático, do inglês “Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay”

DNA – Ácido desoxirribonucleico

RNA – Ácido Ribonucleico

CRF – Complexo Respiratório Felino

PIF – Peritonite Infeciosa Felina

POCUS – *Point of Care Ultrasound*

BAL – Lavagem bronco-alveolar

IBD – Doença inflamatória intestinal, do inglês “Inflammatory Bowel Disease”

IFN- α – Interferon alfa humano

AZT – Azidovudina

FCoV – Coronavírus felino

EUA – Estados Unidos da América

FeFV – Vírus espumoso felino, do inglês “Feline Foamy Vírus”

ABCD – *European Advisory Board on Cat Diseases*

AAFP – *American Association of Feline Practitioners*

FAIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Felina

SIDA/AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

FAE – Enterite Associada ao FeLV

RIM – metodologias imunomigração rápida

IFA – Teste de anticorpo por imunofluorescência indireta

Ac – Anticorpo

SNC – Sistema Neurológico Central

SNP – Sistema Neurológico Periférico

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

IFN- γ – interferão gama

IL – Interleucinas

IC – Imunocromatografia)

Índice de Tabelas

Tabela 1- Factores de risco que influenciam a prevalência de FeLV, adaptado de Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R. (2020). What's New in Feline Leukemia Virus Infection. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 50(5), 1013–1 30

Tabela 2- Estágios de infeção pelo vírus da leucemia felina e prováveis resultados aos diferentes testes – Adaptado de Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R. (2020). 33

Tabela 3 – Demonstração de alguns fármacos antivirais e imunomoduladores empregues no tratamento de retrovíroses – Adaptado de Hartmann, K. (2015). Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats. Journal of Feline Medicine and Surgery, 17(11), 925–939 52

Tabela 4- Caracterização da amostra populacional em relação às variáveis intrínsecas, sexo e idade. 60

Tabela 5- Caracterização da amostra populacional em relação às variáveis extrínseca, a origem e o acesso. . 61

Tabela 6 -Relação entre as variáveis da idade dos animais e infeção pelo vírus da leucemia felina e vírus da imunodeficiência felina. 62

Tabela 7- Relação entre as variáveis do sexo dos animais e por uma das infeções, vírus da imunodeficiência felina ou vírus da leucemia felina. 63

Tabela 8 - Relação entre as variáveis do sexo dos animais e infeção pelo vírus da imunodeficiência felina. 63

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação gráfica da casuística dos casos observados em relação à especialidade, entre 1 de setembro 2021 e 31 de janeiro 2022.

..... 11

Figura 2- Representação gráfica da casuística dos casos observados em relação às espécies observadas, entre 1 de setembro 2021 e 31 de janeiro 2022.

..... 14

Figura 3- Anatomia molecular do Vírus da Leucemia Felina - Adaptado de Hartmann 2012;

Hartmann,
2020..... 25

Figura 4- Esquema representativo de transmissão do vírus da leucemia felina – Adaptado de Hartmann K & Hofmann-Lehmann R, 2020

..... 28

Figura 5- Estágios de infeção pelo vírus da leucemia felina e prováveis resultados aos diferentes testes – Adaptado de Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R. (2020).

..... 40

Figura 6- Esquema quantitativo do número de gatos positivos e negativos para o FIV e FeLV em relação ao tipo de teste.

..... 59

Figura 7- Esquema quantitativo do número de gatos positivos, negativos e duvidosos para o FIV e FeLV.

.....

.... 62

Figura 8- Representação gráfica do número de gatos positivos e negativos para o FIV e FeLV e a sua relação com a idade.

..... 62

Índice

Agradecimentos	4
Resumo.....	7
Abstract.....	9
Lista de abreviaturas	11
Índice de Tabelas	12
Índice de Figuras.....	13
Casuística de estágio	16
I. Introdução	20
1. Família Retroviridae.....	22
2. Vírus da Leucemia Felina - FeLV	23
2.1 Introdução ao Vírus da Leucemia Felina	24
2.2 Características do FeLV	26
2.3 Etiologia - Estrutura e classificação viral	26
2.4 Epidemiologia do FeLV - Prevalência e distribuição	29
2.5 Transmissão.....	31
2.6 Fatores de risco	32
2.7 Patogénese e Patologia	34
2.8 Fases de infeção do Vírus da leucemia felina	37
2.9 Sinais Clínicos numa infeção pelo vírus da leucemia felina.....	38
2.10 Doenças associadas ao vírus da leucemia felina	39
2.11 Diagnóstico do vírus da leucemia felina.....	41
3. Vírus da Imunodeficiência Felina - FIV.....	43
3.1 Caracterização do FIV	43
3.2 Etiologia - Estrutura e classificação viral	43
3.3 Epidemiologia - Prevalência e distribuição do FIV.....	44
3.4 Transmissão.....	46
3.5 Fatores de risco	47
3.6 Patogénese e Patologia	48
3.7 Sub grupos de FIV	49
3.8 Sinais clínicos	50
3.9 Estágios da infeção.....	52
3.10 Diagnóstico	54
4. Tratamento e cuidados de Retroviroses.....	57

5.Tratamento sintomático.....	60
6. Prevenção e Controlo	61
7. Estudo Epidemiológico	63
7.1. Objetivos.....	63
II. Material e Métodos.....	63
1. Tipo de estudo	63
1.1. Amostragem populacional	63
1.2. Critérios de inclusão e exclusão.....	63
1.3. Período de estudo.....	64
1.4. Caracterização da amostra populacional	64
1.5. Métodos de diagnóstico	65
1.6. Análise de dados.....	67
III. Resultados	67
1. Caracterização da amostra populacional	67
IV. Discussão	73
V. Conclusão	76
VI. Referências bibliográficas	77

Casuística de estágio

O estágio curricular foi realizado no Hospital Veterinário da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT), com duração de cinco meses (entre 1 de setembro de 2021 e 31 de janeiro de 2022), em regime de horário fixo, com turnos diurnos de 7h30 (das 8h às 16h30 de 2º a 6ª feira) e turnos noturnos rotativos de 10 horas (das 23h às 9h). O hospital tem o serviço de atendimento de urgências permanente durante 24 horas e reúne diversas áreas da medicina veterinária, como consultas de clínica geral, internamento, medicina preventiva, medicina interna e de especialidade, oncologia, imagiologia, cirurgia e análises laboratoriais. Durante a realização deste estágio, ocorreu a oportunidade de assistir e intervir nas reuniões médicas para trocas de turnos, onde diariamente eram discutidos os casos clínicos e abordados outros temas, promovendo a troca e atualização de conhecimentos entre clínicos bem como a participação ativa em todas as rotinas diárias do hospital. No serviço de consultas, ocorreu a possibilidade de assistir e/ou auxiliar nas consultas médicoveterinárias de diversas especialidades.

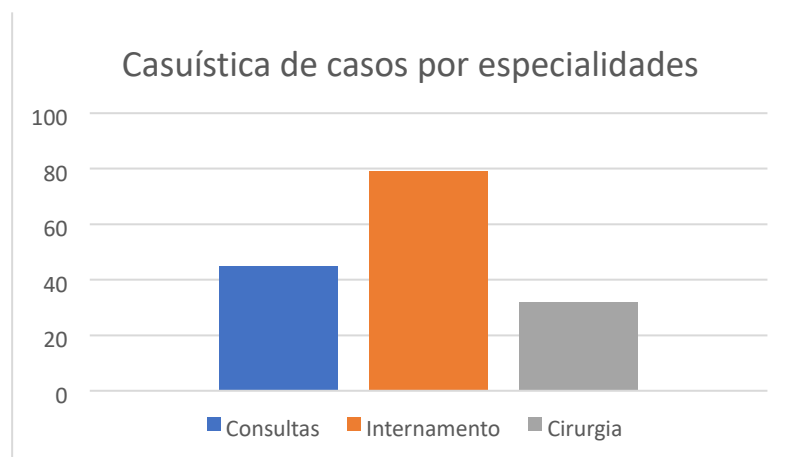


Figura 1 - Representação gráfica da casuística dos casos observados em relação à especialidade, entre 1 de setembro 2021 e 31 de janeiro 2022.

Na figura 1 está descrita, de forma resumida, a casuística dos casos observados, distribuídos por especialidades. A casuística maior foi de consultas de medicina preventiva, seguindo-se a especialidade de infeciologia, neurologia, endocrinologia, nefrologia/urologia e oncologia, respetivamente. A infeciologia foi uma das especialidades com maior casuística, sendo de referir que os casos de panleucopenia felina foram inúmeros e regulares no decorrer do estágio. Também

casos de doenças como Complexo Respiratório Felino (CRF) e Peritonite Infeciosa Felina (PIF),

Infeção pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV, do inglês “Feline Leucemia Vírus”), Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV), foram observados em grande número. O hospital dispõe de uma ala de infecto-contagiosos, onde estão em internamento todos os casos suspeitos e/ou diagnosticados com doença infecciosa, e são tomadas todas as medidas de segurança necessárias para controlo e quebra da cadeia de transmissão destas doenças.

Houve também proveito de aprendizagem no serviço de neurologia, tendo sido permitida a aprendizagem da realização de um exame neurológico e a possível localização da origem da lesão. As principais lesões e/ou doenças observadas foram Síndrome neurológico geriátrico e convulsões/epilepsia. Houve ainda a possibilidade de observar casos de hérnias discais e um caso de síndrome de Horner num cão.

Em oncologia, foram acompanhados casos de diferentes neoplasias, tais como linfoma, carcinoma de células escamosas, osteossarcoma, mastocitoma e melanoma.

A especialidade de nefrologia/urologia teve considerável casuística, especialmente em animais geriátricos, sendo a insuficiência renal, a infeção urinária e os cálculos urinários os casos mais observados. Acompanhou ainda e com frequência, diversos casos na área da imagiologia, como exames complementares de diagnóstico, onde pôde assistir e auxiliar em radiografias, ecografias abdominais e torácicas, *Point of Care Ultrasound* (POCUS), ecocardiografias e ainda endoscopia e tomografia computadorizada. Prestou e também auxiliou em procedimentos como cistocentese ecoguiada e Lavagem bronco-alveolar (BAL) com acompanhamento radiográfico. Teve também, ainda que em menor número, a oportunidade de presenciar os restantes serviços, na especialidade de cardiologia, frequentemente realizou o acompanhamento regular dos animais já diagnosticados, na sua maioria geriátricos, com insuficiência cardíaca. Nas consultas de dermatologia, lembrou e reviu os procedimentos mais realizados, como as diferentes técnicas de citologia e tricograma, bem como os métodos terapêuticos mais adequados a cada caso. Quanto à endocrinologia, os casos mais presenciados foram de hipo e hiperadrenocorticismos e um caso de insulínoma em cães e o hipertireoidismo e *diabetes melitus* em gatos. Em estomatologia, a doença periodontal e o complexo eosinofílico felino foram as doenças com maior prevalência. Nas sessões de fisioterapia e acupuntura, teve oportunidade de assistir a algumas técnicas adaptadas caso a caso. Na área de gastroenterologia, a ingestão de corpo estranho, a

gastroenterite, a doença inflamatória intestinal (IBD) e dilatação e/ou torção gástrica foram as patologias mais assistidas. Na especialidade de oftalmologia foram examinados casos de catarata, conjuntivite e úlcera da córnea, entre outras, dando possibilidade à estudante de se familiarizar com os instrumentos e procedimentos mais utilizados.

Na especialidade de ortopedia, auxiliou em exames de diagnóstico precoce, como displasia da anca e/ou do cotovelo, em testes para diagnóstico de rotura de ligamento cruzado e luxação de patela e observou casos de fratura óssea por trauma. Na pneumologia, a maioria dos casos foram bronquites crónicas, broncopneumonias e em menor quantidade, efusões pleurais. Por fim, na área da reprodução e obstetrícia, a estudante teve oportunidade de acompanhar consultas de planeamento de gestação, onde aprendeu a realizar, avaliar e proceder ao controlo da gestação por ecografia, consoante o estadio gestacional.

Ademais, teve a oportunidade de contactar com o público em geral e, na maioria das vezes, com os proprietários ou famílias de acolhimento temporário de abrigos ou associações de ajuda a animais, bem como também com encarregados ou voluntários dessas mesmas associações. O atendimento era iniciado com uma triagem, uma anamnese e um exame físico do animal. No serviço de internamento, esteve encarregue de realizar os exames físicos diários (avaliar a frequência respiratória, frequência cardíaca, pulso, mucosas, tempo de repleção capilar e temperatura), garantir a fluidoterapia e a sua preparação individual a cada animal, com controlo médico, bem como a administração das medicações prescritas. Para além do referido e sempre que solicitada, também realizou a contenção física dos animais, preparação de material, cateterização endovenosa, administrações subcutâneas e também colheitas de sangue, consoante a necessidade de cada paciente. Além disto, teve a oportunidade de assistir e auxiliar em diferentes situações de urgência médica, como golpe de calor, paragem cardiovascular, convulsões e *fading kitten syndrome* (gatinhos desidratados e hipoglicémicos), onde foi imprescindível ajudar, de forma célere, nos procedimentos em parceria com os médicos e enfermeiros. Também auxiliou e assistiu na eutanásia de alguns animais. Em relação ao serviço de cirurgia, esteve presente na preparação pré-cirúrgica, na cirurgia propriamente dita e na monitorização intra e pós-cirúrgica. Foram realizadas cirurgias nas diferentes áreas: cirurgia estomatológica, oftálmica, ortopédica e cirurgia de tecidos moles, sendo esta última a de maior incidência. A preparação pré-cirúrgica, consistia na recolha de sangue para analítica, cateterização endovenosa e fluidoterapia adequada, discussão da pré-medicação, indução anestésica e fármacos

de urgência com o médico, contenção do animal, realização da tricotomia, lavagem e desinfecção técnica da zona cirúrgica, entubação do animal e conexão ao sistema de anestesia volátil e de pré- oxigenação e utilização de todos os equipamentos necessários para monitorização anestésica, bem como ajuda na preparação da sala cirúrgica, sempre que necessário. No decorrer da cirurgia, a estudante foi responsável pela monitorização anestésica do animal, ajudante de cirurgião ou circulante.

No período pós-cirúrgico, realizou nos animais: controlo dos sinais vitais, controlo da temperatura e administração de medicação necessária, prescrita pelo médico. Realização de radiografias pós-cirúrgicas, quando necessário e prescrito pelo médico cirurgião.

Após a análise, conclui-se que foram acompanhados cerca de 156 casos de entre as várias áreas da medicina veterinária, durante o decorrer do período de estágio.

A figura 2 abaixo demonstra de forma sintetizada o número de casos assistidos em relação às espécies observadas durante o período de estágio.



Figura 2- Representação gráfica da casuística dos casos observados em relação às espécies observadas, entre 1 de setembro 2021 e 31 de janeiro 2022.

I. Introdução

O vírus da leucemia felina (FeLV) e o vírus da imunodeficiência felina (FIV) pertencem à família Retroviridae. São retrovírus muito importantes por serem responsáveis por duas das doenças infecciosas mais comuns nos gatos domésticos e silvestres de todo o mundo, colocando em risco o seu bem-estar, a sua sobrevivência e a conservação de espécies silvestres em risco de extinção (Lee, Levy, Gorman, Crawford & Slater, 2002;

Gleich, Krieger & Hartmann, 2009; Hartmann, 2011; Little, Bienzle, Carioto, Chisholm, O'Brien &

Scherk, 2011; Stojanovic & Foley, 2011; Bande et al., 2012).

O genoma destes vírus é constituído por ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples e replica-se no citoplasma da célula hospedeira através de uma enzima específica, a transcriptase reversa. Esta enzima permite a conversão do RNA para ácido desoxirribonucleico (DNA) de cadeia dupla, que, após a integração no genoma da célula hospedeira, se designa de provírus (Murphy 2017).

O processo de transcrição reversa confere-lhe uma grande variabilidade genética o que resulta numa vantagem significativa de sobrevivência contra a resposta imune do organismo. Para além do referido anteriormente, existe uma elevada frequência de recombinações genéticas entre o genoma das células infetadas e um ou vários vírus, que lhes podem, da mesma forma, conferir vantagens adaptativas (Dunham & Graham, 2008; Lairmore, 2011). A imunossupressão que ambos os vírus causam nos animais infetados leva ao desenvolvimento secundário de infeções por microrganismos oportunistas, tumores e anemia (Baneth, Kass, Steinfeld & Besser, 1999; Hartmann et al., 2007; Little et al., 2011; Bande et al., 2012) que no pior cenário podem culminar na sua morte (Baneth et al., 1999).

Na leucemia felina os sinais clínicos são muito variados e inespecíficos, observando-se frequentemente alterações hematológicas (anemia não regenerativa), doenças imunomediadas e imunossupressão, às quais se associam, quase sempre, infeções secundárias oportunistas (Hartmann 2012). No caso do FIV, os sinais clínicos são também inespecíficos e incluem letargia, febre, linfadenopatia, halitose, anorexia e perda de peso. O tratamento é essencialmente de suporte e sintomático, incluindo fluidoterapia, antibióticos, anti-inflamatórios, estimulantes do sistema imunitário e do apetite. Pode ser associado um tratamento antiviral, com fármacos como o azidotimidina (AZT), a zalcitabina, a didanosina e suramina, mas que, muitas vezes, têm efeitos secundários graves em gatos (Hartmann K, 2007). Existe ainda o

interferon alfa humano (IFN- α) que detém características imunomoduladoras e antivirais (Sellon RK, Hartmann K, 2014; Colleran EJ, 2017), cujo uso ainda se encontra em estudo.

Os gatos errantes e assilvestrados são considerados reservatórios de FIV e FeLV, podendo ter impacto na saúde dos gatos domésticos por atuarem como agentes de transmissão direta (Lee et al., 2002; Kelly et al., 2010; Stojanovic & Foley, 2011). Embora o FeLV e o FIV se encontrem intimamente relacionados, estes protelam no seu potencial de causar doença, devido à sua patogenicidade direcionada ao sistema imune. Os fatores de maior incidência para infeção abrangem sexo masculino, idade adulta e o acesso ao ar livre (Hartmann K, 2012; Hartmann K & Hofmann-Lehmann R, 2020).

Ainda assim, se presente em áreas fechadas e em comparação com outros vírus, como o coronavírus felino (FCoV) ou vírus da imunodeficiência felina (FIV), a infeção por FeLV tem o maior impacto na permanência. Num estudo sobre taxa mortalidade em gatos progressivamente infetados por FeLV em domicílios com diversos gatos foi apreciada aproximadamente 50% de infeção em dois anos e 80% em três anos, sendo muito menor atualmente, pelo menos em domicílios onde existe uma preocupação com cuidados e onde existe um controlo restrito tanto no número de gatos por habitação como a consideração de os manter estritamente no interior do domicílio. (Hartmann

K,

2012).

Nos dias de hoje, é essencial que seja protocolo nas clínicas veterinárias, realizar testes rápidos de diagnóstico laboratorial para pesquisa destas doenças, pois esta é a única forma de identificar de forma precoce a infeção e impedir a evolução rápida da doença (Lutz H. et al., 2009; Ford R. et al., 2011).

Existem atualmente vacinas de vários tipos contra o FeLV aprovadas e disponíveis comercialmente na Europa (Levy et al., 2009; European Advisory Board on Cat Diseases [ABCD], 2012). Nos EUA e no Japão está disponível uma vacina inativada contra o FIV desde 2002 cuja comercialização não foi aprovada pela *European Medicines Agency*, não estando assim disponível a nível europeu, esta medida pode dever-se pelo facto da vacina abranger apenas os subtipos inativados A e D, não sendo estes os mais predominantes na Europa. Sendo os subtipos A e B os de maior prevalência na Europa.

Outro facto que pode levar ao não licenciamento da vacina para FIV, pode justificar-se pelo facto de esta ainda não apresentar eficácia clara contra a doença.

Num estudo realizado na Nova Zelândia (com uma maior prevalência do subtipo C), demonstra isso mesmo, não houve o efeito protetor desejado da

vacinação, e ainda demonstrou um impacto na transmissibilidade do vírus e na progressão da doença (A. Stickney et al., 2020).

Os objetivos desta dissertação passam essencialmente pelo estudo da frequência e evolução destes dois retrovírus em Portugal, mais concretamente na zona metropolitana de Lisboa.

Até à data não existem muitos estudos em Portugal e os existentes estão um pouco desatualizados.

Um dos estudos realizado em Portugal, em 2012, foi realizado em gatos e felinos selvagens. Os autores deste estudo relataram a deteção do vírus da leucemia felina em 26% (n=13/50) das amostras de soro/ tecido pulmonar (A. Duarte et al., 2012). Em 2014, em São Miguel, nos Açores, foi realizado um estudo pelo método de ELISA, e os autores desmonstraram uma prevalência de real de 14,2% de FIV e de 0,6% de FeLV. Sendo este o primeiro estudo descrito na ilha (Silvia Botelho, 2014).

Na grande Lisboa, no ano de 2014, um estudo numa população de 88 gatos errantes, provenientes de diferentes colónias, apresentou uma prevalência de infeção por FIV de 8% (n=7/88) e por FeLV de 5,7% (n=5/88) (Mariana Turras, 2014).

Para além destes estudos, em 2017 foi realizado um outro estudo na área da grande Lisboa, e a prevalência real de gatos infetados por FeLV foi de 7,6% (n= 13/150) e por FIV foi de 14,7% (n= 21/152) (Mariana Reis, 2017).

Assim este estudo pode representar uma mais-valia, tanto na atualização destes vírus, novos avanços de diagnostico, tratamento e/ou outros fatores, bem como na atual frequência em Portugal.

1. Família Retroviridae

Os retrovírus são estudados há algum tempo pela sua responsabilidade em relevantes infeções por todo o Mundo, principalmente em felídeos e humanos. (Dunham & Graham, 2008; Levy et al., 2008a; Lairmore, 2011; Policicchio et al., 2016). As doenças associadas a retroviroses estão descritas desde 1970, aquando da descoberta da enzima característica desta família, a transcriptase reversa por Howard Temin, Renato Dulbecco e David Baltimore.

Os retrovírus incumbem na família Retroviridae. Com genoma constituído por ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples, de sentido positivo. A replicação do vírus tem ação no citoplasma da célula hospedeira através da enzima transcriptase reversa. Esta enzima concede a conversão do RNA para ácido desoxirribonucleico (DNA) de cadeia dupla, que integra no genoma da célula hospedeira, designando-se posteriormente de provírus, essencial para replicação viral (Murphy 2017). O

processo de transcrição reversa não é completamente efetivo, de forma que por vezes, são inseridos erros no genoma viral. Devido a isto, dá-se uma grande variabilidade genética dos viriões gerados, onde embora alguns apresentem defeitos, outros apresentam alterações benéficas, conferindo vantagem considerável de permanência contra a resposta imunitária do organismo do hospedeiro. Existe ainda, e com frequência, recombinações genéticas entre o genoma das células infetadas e outro/s vírus, que lhes podem, da mesma forma, conferir vantagens (Dunham & Graham, 2008; Lairmore, 2011).

A família Retroviridae é dividida em duas subfamílias, a Orthoretrovirinae e a Spumaretrovirinae, e 7 géneros. O FIV e o FeLV são retrovírus pertencentes à subfamília Orthoretrovirinae, sendo o FIV do género Lentivirus e o FeLV pertence ao género Gammaretrovirus (Beatty 2017; Murphy 2017). O genoma dos viriões nos retrovírus são constituídos por três genes principais, o gag, pol e env. Cada gene codifica um constituinte da célula hospedeira. Esta proteína tem um papel fundamental no processo de transmissão e entrada da infeção no hospedeiro (Ghosh et al. 1992). E também no processo das vacinas (Hartmann 2012; Hartmann and Levy 2017).

O provírus tem a capacidade de permanecer latente, através da ativação e inativação de genes específicos. O facto de estes dois vírus possuírem a capacidade de infeção de diversas espécies de hospedeiro e pós infeção induzir imunossupressão, doenças imunomediadas e mesmo algumas neoplasias leva a que estes retrovírus representem especial importância em Medicina Veterinária (Harbour et al., 2004; Dunham & Graham, 2008; Hartmann, 2011; Lairmore, 2011; Little, 2011; Bande et al., 2012). Estes potenciam um espectro muito semelhantes de sinais clínicos, de tal forma que clinicamente se torna complicada a sua diferenciação, sendo distintos no método de infeção, resposta imunitária e na fisiopatologia e patogenia (Hartmann, 2011).

Para além dos dois retrovírus referenciados anteriormente, está também descrito a existência de um terceiro retrovírus felino, este de menor importância clinicamente, denominado vírus espumoso felino (FeFV, “Feline Foamy Vírus”), e pertencente ao género Spumavirus. Este é considerado não patogénico (Romen et al., 2006; Dunham & Graham, 2008), no entanto, existem estudos recentemente descritos contraditórios a esta hipótese (German et al., 2008).

2. Vírus da Leucemia Felina - FeLV

2.1 Introdução ao Vírus da Leucemia Felina

O vírus da leucemia felina (FeLV) foi descrito pela primeira vez em 1964, por William Jarrett e colegas. Estes observaram partículas virais a emergir de linfoblastos malignos, provenientes de um gato com linfoma. O vírus FeLV pertence à família Retroviridae e é um gammaretrovírus exógeno com um impacto mundial na saúde dos gatos domésticos (*felis catus*) e felinos não domésticos.

Sendo este vírus mais patogénico em gatos (Hartmann K & Hofmann-Lehmann R, 2020).

O FeLV é um agente infeccioso capaz de causar uma série de doenças neoplásicas e degenerativas em gatos. O resultado da infeção por FeLV é extremamente variável e, embora dependa principalmente do estado imunológico e da idade do gato, também é afetado pela patogenicidade do vírus, pressão de infeção e concentração do vírus.

Podem ocorrer 4 tipos de infeção: abortiva; regressiva; progressiva e focal.

A infeção abortiva ocorre em gatos saudáveis/ imuno eficiente nos quais a replicação viral é combatida por uma resposta imunitária extremamente eficaz, não chegando a ocorrer virémia. Estes gatos têm níveis elevados de anticorpos neutralizantes, e nunca chegam a excretar o vírus.

A infeção regressiva desenvolve-se em gatos saudáveis, com uma resposta imune eficaz, mas não o suficiente para impedir a virémia, e a eventual excreção viral. Tornam-se então portadores do vírus, apesar de poderem não manifestar sintomas, ou terem menor probabilidade de infetar outros gatos. Nestes animais, em períodos de imunossupressão, pode ocorrer reativação da infeção com replicação viral, virémia e excreção do vírus na saliva.

As implicações na infeção regressiva, ainda são francamente entendidas, e seu impacto na saúde dos gatos é subestimado (Hartmann K & Hofmann-Lehmann R, 2020).

A infeção progressiva ocorre quando o sistema imunitário não consegue debelar a infeção. Desenvolve-se virémia ativa, com replicação e excreção viral persistente. São estes animais que desenvolverão doenças relacionadas com o FeLV, como, por exemplo, linfomas, tendo uma esperança média de vida reduzida (Gleich et al. 2009).

Na infeção focal a replicação viral acontece localmente, por exemplo nas glândulas mamárias, bexiga e olhos, com produção intermitente de antigénio (Hartmann 2012; Hartmann, 2020).

Embora perante os resultados sejam atribuídos tipos de infeção, para facilitar o estadiamento da doença nos gatos, existem descrições de mudança do tipo de

infecção em que o gato se encontra ao longo do tempo, indicando uma ligação íntima em saúde geral e o sistema imunológico do animal. Um dos fatores determinante na dinâmica da doença é a idade do gato aquando da infecção. (Beall M et al., 2019; Hartmann, 2020).

A prevalência de FeLV pode diversificar notavelmente dependendo da composição da amostra de gatos em estudo, gatos selvagens ou vadios em relação a gatos de tutores, gatos de gatis ou associações, e também entre gatos saudáveis ou gatos doentes, isto é, a existência de uma pré-seleção das amostras tem influência, como por exemplo, uma amostra apenas de animais que apresentem sinais clínicos sugestivos de doença (Studer N et al., 2019). O aumento de testes efetivos, programas de rastreio e a vacinação eficaz conduziram à diminuição da prevalência de FeLV, proximamente, esse declínio estagnou em muitos países. Nos dias de hoje, o diagnóstico de FeLV é menos constante em relação aos últimos 20 a 30 anos; tem se apresentado um declínio da prevalência na maioria dos países (Hartmann K, 2012; Studer N et al., 2019).

Segundo o estudo de prevalência PAN- Europeu publicado em 2019, a prevalência global de virémia FeLV em gatos foi de 2,3% ($n=141/6005$; IC 95%: 2,0%–2,8%) em que os países que apresentaram maiores prevalência foram Portugal, Hungria e Itália/Malta (5,7%–8,8%, respetivamente) (Studer N et al., 2019). Sendo, Portugal o país com maior prevalência de FeLV na Europa (Studer N et al., 2019). Pondera-se que devido à alta população silvestre e errática, articulada a uma taxa de vacinação baixa, assim Portugal apresenta uma prevalência de 8.8% numa média europeia de 2,3% (Studer N et al., 2019). Contudo, existe uma baixa prevalência de virémia de FeLV no norte da Europa e na maioria dos países da Europa Ocidental. O que demonstra, como referido anteriormente, que os programas de separação e vacinação podem diminuir ou extinguir as infeções por FeLV (Studer N et al., 2019). O inverso ocorre no sul da Europa onde as taxas prevalência de FeLV são elevadas, mostrando a necessidade de medidas extras no controlo e prevenção da doença nessas regiões geográficas. Subsequentemente, a separação de gatos infetados e a vacinação de animais não infetados é recomendada pelo Conselho Consultivo sobre Doenças de Gatos Europa (ABCD Europe) (Studer N et al., 2019). De entre vários fatores avaliados, a origem dos gatos na Europa, o *pedigree* e o acesso ao ar livre foram diferenciados como preditores do status de FeLV. Gatos saudáveis infetados com FeLV sofrem menos frequentemente de anemia, anorexia e gengivite/estomatite em relação a gatos doentes infetados. Para gatos doentes infetados existe uma maior excreção de RNA viral em relação a gatos são infetados. No estudo de prevalência PAN- Europeu publicado em 2019 foram também

identificados países onde o FeLV era indetetável, indicando a possibilidade de erradicação da infecção, sendo estas regiões onde a conscientização e a prevenção devem ser primordiais (Studer N et al., 2019).

A infecção progressiva pelo FeLV está muito relacionada à diminuição da esperança média de vida, contudo muitos tutores elegem promover tratamento aos seus gatos e, com cuidados efetivos e quanto se consegue uma estabilidade de saúde, os gatos infetados pelo FeLV vivem muitos anos mantendo uma boa qualidade de vida.

Nos Estados Unidos em 2012 foi realizado um estudo no qual os autores compararam a sobrevivência de mais de 1000 gatos infetados por FeLV com mais de 8000 gatos de controle não infetados de mesma idade e sexo e chegaram à conclusão de que a taxa de sobrevivência média dos gatos infetados por FeLV foi de 2,4 anos em comparação com 6,0 anos para gatos de controle (Hartmann K, 2012).

2.2 Características do FeLV

O FeLV foi descrito pela primeira vez por William Jarrett e colegas, em 1964, quando observaram partículas virais a emergir de linfoblastos malignos, provenientes de um gato com linfoma. Quando inoculado experimentalmente em gatos saudáveis, o vírus desencadeou o desenvolvimento de uma neoplasia semelhante, comprovando a sua capacidade oncogénica (Hartmann 2012). Em 1968, a incidência do FeLV, segundo Hardy WDJ (1993) era de 200 casos por cada 100,000 gatos e em 1973, Hardy e os colegas tornaram possível o diagnóstico do FeLV pela primeira vez, através da imunofluorescência indireta. Esta descoberta contribuiu para o aparecimento de programas de testagem e eliminação dos animais infetados, resultando na diminuição da prevalência do vírus à escala mundial.

A introdução da primeira vacina para FeLV (em 1986), contribuiu também para a referida diminuição da incidência da doença (Louwerens et al. 2005). Atualmente, a prevalência da doença varia consideravelmente dependendo da região geográfica e da população felina avaliada (Hartmann 2012; Meichner et al. 2012).

O vírus da leucemia felina (FeLV) é uma das doenças infecciosas mais comuns de gatos em todo o mundo (Colleran EJ, 2017; Little S et al., 2020). Além dos gatos domésticos, algumas espécies de felinos selvagens também são suscetíveis à infecção (Chiu ES et al., 2019; Filoni C et al., 2017). Este vírus não infecta cães.

2.3 Etiologia - Estrutura e classificação viral

O FeLV é um retrovírus, pertence à subfamília Orthoretrovirinae e ao género Gammaretrovirus, do tipo C (Lairmore, 2011; O'Brien et al., 2012; Studer M. et al., 2020). O genoma do FELV é constituído por ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples e replica-se no citoplasma da célula hospedeira através de uma enzima específica, a transcriptase reversa. Esta enzima permite a conversão do RNA para ácido desoxirribonucleico (DNA) de cadeia dupla que, após a integração no genoma da célula hospedeira, se designa provírus (Murphy 2017). O processo de transcrição reversa conferelhe uma grande variabilidade genética o que resulta numa vantagem significativa de sobrevivência contra a resposta imune do organismo. O seu genoma é constituído ainda por três genes essenciais, o gene *gag*, responsável por codificar as proteínas do interior do virião, no caso do FeLv, envolvendo a proteína p27, da cápside, a p10, da nucleocápside, a p15c, da matriz, e a proteína p12, em que a localização não encontra certamente conhecida, sendo a proteína p27 a principal alvo para testes de diagnóstico, devido permanecer em quantidade em circulação periférica dos animais infetados, o outro gene, o *pol*, com a função de codificação da enzima transcriptase reversa e a integrase, idêntica em ambos os vírus (Murphy 2017), e por ultimo, o gene *env*, codifica os elementos do envelope, como glicoproteínas de superfície, codificante da glicoproteína gp70, da superfície e a proteína p15e, transmembranar (Hartmann, 2006; Lutz et al., 2009; Lairmore, 2011; O'Brien et al., 2012). No caso FeLV, codifica as proteínas gp70 e p15e, sendo os subgrupos do FeLV caracterizados por modificações na proteína gp70 (Hartmann 2012; Hartmann and Levy 2017). E no FIV, este mesmo gene codifica as proteínas p15, p24 e p10 (Hartmann 2012; Hartmann and Levy 2017; Murphy 2017).

O processo de transcrição reversa confere-lhe uma grande variabilidade genética o que resulta numa vantagem significativa de sobrevivência contra a resposta imune do organismo. O seu genoma é constituído ainda por três genes essenciais, o gene *gag*, responsável por codificar as proteínas do interior do virião, envolvendo a proteína p27, da cápside, a p10, da nucleocápside, a p15c, da matriz, e a proteína p12, em que a localização não encontra certamente conhecida, o outro gene, o *pol*, com a função de codificação da enzima transcriptase reversa e a integrase e por último, o gene *env*, codificante da glicoproteína gp70, da superfície e a proteína p15e, transmembranar (Hartmann, 2006; Lutz et al., 2009; Lairmore, 2011; O'Brien et al., 2012).

No FeLV existem formas exógenas e endógenas nos gatos domésticos. As formas exógenas são patogénicas e de transmissão horizontal. Os vírus da forma endógena, denominados de RD114, enFeLV e MAC-O e, quando apresentados, são apatogénicos. Geralmente, os vírus endógenos apresentam-se no genoma e a sua

transmissão é vertical, através da linha germinativa, e não induzem produção de partículas infecciosas por parte das frações de DNA proviral (Hartmann, 2006; Lutz et al., 2009; Anai et al., 2012). O FeLV é ainda classificado em subtipos, consequentes da variação na sequência do gene *env*. Estes são diferenciados, sendo os subtipos virais, o FeLV-A, o FeLV-B, o FeLV-C e o FeLV-T; embora distintos, são antigenicamente idênticos (Lutz et al., 2009; Stewart et al., 2012).

O subgrupo A é transmitido horizontalmente de gato para gato e é isolado de todos os gatos virémicos. A patogenicidade é leve e o nível de contágio é alto, sendo este o mais frequente. Está associado a neoplasias hematopoiéticas e hemólise. (Hartmann, 2006; Dunham & Graham, 2008; Lutz et al., 2009).

Os restantes subgrupos não tem capacidade de transmissão horizontal, aparecendo apenas através mutações e/ou recombinações entre o genoma viral de FeLV-A, quando o animal é infetado pelo subgrupo A (Hartmann, 2006; Dunham & Graham, 2008; Lutz et al., 2009; Helfer- Hungerbuehler et al., 2010; Stewart et al., 2012).

O subgrupo B é uma forma recombinante do subgrupo A e foi encontrado em conjunto com o subgrupo A em pelo menos 50% dos gatos com linfoma. Embora não seja patogénico por si só, tem sido associado a um alto nível de virulência em combinação com o subgrupo A. O FeLV-B influencia a evolução da doença, acelerando o desenvolvimento de tumores e ampliando o potencial neuropatogénico do vírus (Dunham & Graham, 2008; Lutz et al., 2009; Lairmore, 2011; O'Brien et al., 2012).

O subgrupo C raramente é isolado e surgiu por mutação do subgrupo A. Este subgrupo não se replica e está associado a anemia não regenerativa e mielose eritrémica. O FeLV- C é a consequência de uma mutação no gene *env* de FeLV-A e é raro. Este apressa o desenvolvimento de anemia não regenerativa fatal (Hartmann, 2006; Dunham & Graham, 2008; Lutz et al., 2009).

O subgrupo T evoluiu do subgrupo A, através de mutações no gene *env* de FeLV-A. Foi descoberto recentemente e é altamente citopático, trópico de células T e tem sido associado a imunossupressão, linfopenia, neutropenia, febre e diarreia (Hartmann, 2006; Dunham & Graham, 2008; Lutz et al., 2009).

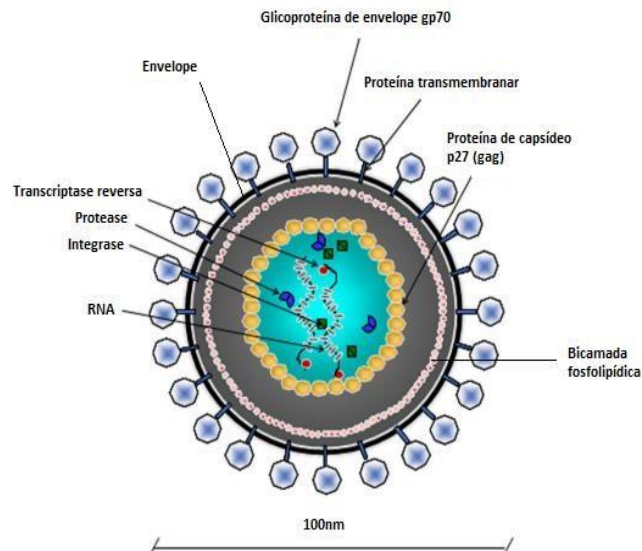


Figura 3- Anatomia molecular do Vírus da Leucemia Felina - Adaptado de Hartmann 2012; Hartmann, 2020.

2.4 Epidemiologia do FeLV - Prevalência e distribuição

O FeLV infeta, sobretudo, gatos domésticos, embora se encontrem descritos relatos de infecções em espécies felinas não-domésticas, envolvendo gato-bravo (*Felis silvestres*), gato-chileno (*Leopardus guigna*), lince ibérico (*Lynx pardinus*), lince-pardo (*Felis rufus*), entre outros, sendo estes numa prevalência inferior da descrita em gatos domésticos (Hartmann, 2006; Lutz et al., 2009; Blanco et al., 2011; Filoni et al., 2012; Foley et al., 2013; Mora et al., 2015). Em gatos de raça com pedigree foi também demonstrada uma prevalência inferior, pensa-se que pelo facto de os criadores de gatos estarem cientes da gravidade da infeção por FeLV e apostarem em medidas preventivas (Studer, N., et al., 2019).

A prevalência de infeção por FeLV é influenciada por diversos fatores, como a densidade populacional, e as suas características, entre eles a idade, sexo, estado de saúde e estado reprodutivo, estilo de vida e zona geográfica (Hartmann, 2006; Little et al., 2009; Lutz et al., 2009; Hartmann, 2020).

Para além disto, uma população visivelmente saudável, e controlada, em média, demonstra uma taxa de infeção de 1 a 8%; em relação a uma população onde se apresentam animais doentes, que em média apresenta uma taxa de doença acima dos 38%. E ainda, uma população onde se exponham doenças como linfoma e leucemia demonstra uma taxa média de infeção nos 75% (Arjona et al., 2000; Levy & Crawford, 2005; Hartmann, 2006).

Têm sido realizados vários estudos epidemiológicos de diversos autores sobre a infeção por FeLV, de forma a evidenciar que a distribuição deste retrovírus se

apresenta ubíqua (Hartmann, 2006; Levy et al., 2008). É importante mencionar as evidências demonstradas de que a infeção por FeLV tem decaído desde os anos 80 (Levy & Crawford, 2005; Hartmann, 2006; Levy et al., 2008; Meichner et al., 2012).

No recente estudo, que incluiu países de toda a Europa, com populações significativas de gatos erráticos e políticas distintas de controlo, apresentando diversos fatores discutíveis na prevalência da doença. Segundo este estudo considera-se que a prevalência de FeLV em gatos de rua e selvagens, com um estilo de vida subótimo, onde não existe cuidados médico veterinários, ou cuidados médicos preventivos ou terapêuticos, pode apresentar-se muito maior em muitos países. Porém, estão ainda identificados fatores de risco para infeção por retrovírus, entre eles, o acesso a ambiente livre, sem controlo e o sexo masculino não esterilizado, a incompetência de profilaxia vacinal, entre outros fatores que providenciam a transmissão da infeção. Deste modo, em países onde o FeLV sem mantém prevalente, e de forma a minimizar a aquisição da infeção por FeLV gatos com acessos a ambientes livres, sem controlo, devem ser vacinados e ainda, para um melhor bem-estar, esterilizados. A conscientização para a infeção por FeLV, a sua prevenção e controlo devem ser intensificadas, com formas profiláticas, bem como através de uma triagem mais efetiva, especialmente em países com alta prevalência da doença. (Studer, N., et al., 2019).

Estes procedimentos preventivos de controlo têm-se revelado em estudos e demonstrado uma descida dos números de infeção, especialmente em gatis e associações. Possivelmente a uma melhor compreensão da patogenia da doença, e início de protocolos vacinais instituídos, contribuiu para a descida da taxa de infeção (Hartmann, 2006; Hartmann, 2020).

Na Europa existem diversos estudos de prevalência da infeção por FeLV, de entre eles, num estudo recente, realizado em 2021, realizado na Irlanda no decorrer de um período de 5 meses e com utilização de um ensaio imunoenzimático (ELISA) e reação de polimerase (PCR). Foi possível observar-se que num total de 183 amostras coletadas de gatos dispersos por 10 clínicas, uma prevalência de 3,3% na testagem através de ELISA e de 11,6% com PCR (Szilasi A., et al., 2021).

Num outro estudo, em 2019, realizado na Hungria, a análise estatística mostrou 11,8% de prevalência para FeLV, com recurso a ELISA e uma prevalência aparente calculada a partir dos resultados da PCR com valores de 17,3% (Szilasi A., et al., 2019).

Em Portugal, existem alguns estudos, sendo contudo ainda insuficientes, indicando uma prevalência significativa de infeções por retrovírus no nosso país. Em 2012, na região de Setúbal, foi realizado um estudo sobre prevalências de doenças

infeciosas, onde se inclui o FeLV, a autora demonstra que esta é uma das doenças em relevância no nosso país, constatando-se uma prevalência de positivos na ordem dos 9,8% ($n=5/50$) para FeLV, numa amostra de 50 animais selecionados aleatoriamente (Rodrigues, 2012).

Numa outra investigação, Sílvia Botelho, em 2014, num estudo epidemiológico em São Miguel, nos Açores, uma população de gatos errantes e assilvestrados, apresentou uma prevalência real de 0,6% ($n=2/90$) para a ocorrência de infeção por FeLV.

Em estudos realizados na área metropolitana de Lisboa, existem de realçar 2, estudo da prevalência de FIV/FeLV numa população de 88 gatos errantes, provenientes de várias colónias por Mariana Turras, em 2014, onde se demonstrou, uma prevalência de infeção de 5,7% ($5/88$).

Na sequência deste último estudo, em 2016, foi realizado um outro na área metropolitana de Lisboa. Neste a autora descreveu uma investigação de frequência de doenças infecciosas em carnívoros doméstico, onde o FeLV se apresentou como o diagnóstico mais frequente em felinos, com 30 positivos num total de amostra de 113 gatos (26.5%).

E em 2017, surge o primeiro estudo realizado na Ilha de Faro sobre esta infeção, onde a presença da doença apresentou uma prevalência real de gatos infetados por FeLV de 7,6% ($13/150$) (Reis, 2017).

Com base neste estudo, conclui-se que a prevalência da doença no nosso país é ainda muito escassa, sendo necessário a realização de mais estudos.

2.5 Transmissão

A transmissão do FeLV pode ser vertical, embora esta via seja menos comum, a transmissão pode ocorrer via transplacentária, da progenitora para a ninhada durante a gestação, ou na amamentação, pelo contacto com a saliva da progenitora e ingestão do leite materno (Nemzek et al., 1994; Little et al., 2011; Munro et al., 2014). Habitualmente, nas gatas com infeção progressiva ocorre morte embrionária, morte fetal ou reabsorção fetal, existe ainda a possibilidade de parto de gatos virémicos, que detêm grande risco esperança média de vida reduzida.

Em relação à transmissão horizontal, sendo esta a forma de transmissão mais comum, e faz-se essencialmente pela via oronasal, através saliva, da partilha de comedouros, do *grooming* entre gatos, mordeduras durante brigas, mas também pode ser feita pelo contacto com fezes, urina, sangue ou leite contaminados (Cattori et al. 2009; O'Brien et al., 2012; Bande et al., 2012; Chhetri et al., 2015). Os animais

mais suscetíveis são os gatos machos, inteiros, de vida semilivre ou livre, mas também gatos que vivam em colônias ou gatis (sobrepopulação). Apesar de não existir predisposição de raça, a infecção pelo FeLV é menos frequente nos gatos de raça, provavelmente porque estes animais tendem a ter um estilo de vida exclusivamente indoor (Hartmann 2012). Quando há infecção, inicialmente o vírus afeta os tecidos linfóides localizados na orofaringe, tendo como principal alvo os linfócitos e os monócitos. Posteriormente, penetra na corrente sanguínea (virémia), afetando os restantes tecidos linfóides. Às três semanas pós-infecção o vírus invade a medula óssea, afetando essencialmente as células da linha linfóide. Nesta altura, ocorre uma segunda virémia, desta vez associada à circulação de células infetadas. A excreção viral nas mucosas e nos tecidos linfóides ocorre entre as 4 e as 8 semanas pós-infecção (Cattori et al. 2009).

A dinâmica da doença depende muito da capacidade do sistema imunitário do gato.

O FeLV não é um perigo em um hospital veterinário ou canil, desde que os gatos sejam alojados em jaulas separadas, e a desinfecção de rotina da jaula e a lavagem das mãos entre o manuseio dos gatos sejam realizadas (Hartmann K & Hofmann-Lehmann R, 2020).

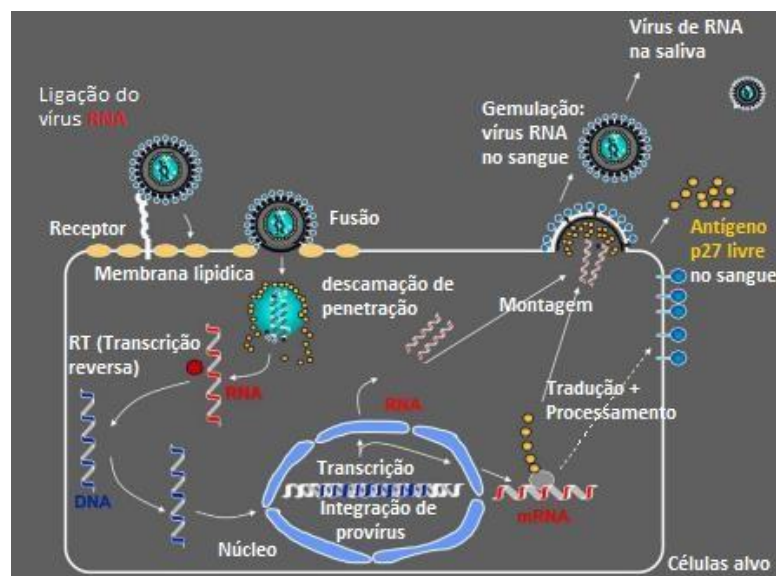


Figura 4- Esquema representativo de transmissão do vírus da leucemia felina – Adaptado de Hartmann K & Hofmann-Lehmann R, 2020.

2.6 Fatores de risco

A infecção por FeLV é uma doença infetocontagiosa de gatos que coabitam comumente entre si, visto a sua transmissão ocorrer essencialmente através do contacto social (Hartmann, 2006). Em alguns estudos, está descrito que a idade aquando da infecção, o sexo, socialização e o estado de saúde são considerados

fatores de risco para adquirir a doença (Levy et al., 2006; Lutz et al., 2009; Bande et al., 2012; Almeida et al., 2012; Meichner et al., 2012; Sukhumavasi et al., 2012). A suscetibilidade dos gatos ao vírus da leucemia felina mostra-se relacionada com a idade, sendo que gatos, entre os quatro e seis meses de idade, apresentam maior possibilidade de desenvolver infecção progressiva, em comparação a animais com idade superior. Com o decorrer da idade, os gatos tornam-se mais resistentes à infecção por retrovírus, mas, quando expostos a elevadas fontes, podem ser infetados (Hoover et al., 1976; Hosie et al., 1989; Levy et al., 2008; Gleich et al., 2009; Lutz et al., 2009; Ramírez et al., 2016). No que diz respeito ao género, existem diversos estudos que asseveram um risco significativamente maior em gatos machos na infecção por FeLV em relação a fêmeas, muitas vezes justificado pelas lutas mais frequentemente por machos na altura de reprodução (Hartmann, 2006; Levy et al., 2006; Gleich et al., 2009; Little et al., 2009; Bande et al., 2012). Contudo existem também dados epidemiológicos descritos que não sustentam esta afirmação (Bandedecchi et al., 2006; Danner, 2007). Os gatos que vivem com densidade populacional elevada, especialmente em locais pouco higienizados, também têm maior probabilidade de adquirir uma infecção por FeLV comparando com os que vivem numa habitação sozinhos, assim como gatos em domicílio que coabitam com um gato diagnosticado positivo para infecção FeLV (Gleich et al., 2009; Bande et al., 2012; Ramírez et al., 2016; Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R., 2020). Desta mesma afeção, animais com acesso ao exterior, sem controlo têm maior probabilidade de adquirir a doença, comparado a gatos confinados ao domicílio (Levy et al., 2006; Levy et al., 2008; Gleich et al., 2009). Os gatos doentes ou imunocomprometidos também apresentam maior probabilidade de aquisição da infecção por FeLV (Hosie et al., 1989; Little et al., 2009; Bande et al., 2012; Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R., 2020).

Tabela 1- Factores de risco que influenciam a prevalência de FeLV, adaptado de Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R. (2020). What's New in Feline Leukemia Virus Infection. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 50(5), 1013–1

Factores de risco que influenciam a prevalência da infecção pelo vírus da leucemia felina	
Sinalização	Género: Macho Estado reprodutivo: Macho não esterilizados Idade: adultos
Comportamento	Comportamento agressivo (brigas de gatos, mordidas) e social (ex: higiene, compartilhar taças de alimento)
Estado de saúde	Presença de sinais clínicos, como feridas por mordedura, abscessos, infecções secundárias, linfoma, anemia, síndrome do gatinho desvanecido (Fading Kitten Syndrome).

Estado vacinal	Gatos não vacinados.
Estilo de vida	Acesso ao ar livre Contacto direto com outros gatos
Condições habitat	Casas multi-gato
Tipo habitat	Gatos em domicílios com infeção por FeLV Gatos de rua (especialmente gatos sem controlo reprodutivo) Gatos de abrigos Gatos de colecionadores Gatos com nutrição inadequada, saneamento e cuidados médicos)
Origem	Gatos de países com maior prevalência de FeLV Gatos de áreas de baixa PPP (per capita)

2.7 Patogénese e Patologia

A infeção por FeLV é demarcada por uma lide entre o vírus e o sistema imunológico do gato, particularmente na fase inicial da infeção, período de determinação do curso da infeção, aproximadamente 12 semanas após a exposição ao vírus. Alguns gatos, têm competência para manter o equilíbrio imunológico estável durante um longo período de vida, noutros este equilíbrio é desfavorecido (Hartmann K., 2012).

Este equilíbrio entre hospedeiro e vírus depende de vários fatores, como idade a que o animal é exposto ao vírus, imunossupressão do gato, existência de coinfeções ou mudanças de ambiente, levando a prognósticos distintos para o gato (Hartmann K., 2012).

As infeções pelo vírus da leucemia felina (FeLV) têm um comportamento biológico heterogénico, levando a resultados distintos num gato infetado. É considerada uma infeção crónica, transpondo uma fase assintomática, na qual não são perspetíveis sinais clínicos e numa fase onde se desenvolvem diferentes estágios da doença.

Em alguns gatos a infeção desenvolve-se para doenças citoproliferativas e posterior progresso de linfoma e/ou leucemia, em outros casos pode advir em processos citossupressores e comprometimento imune associado.

De forma a facilitar a classificação dos resultados da progressão da doença, estes foram denominados e classificados em estágios específicos, embora existam relatos de mudança no estágio ao longo do tempo do mesmo animal, indicando que o curso da infeção depende de fatores como o estado de saúde geral e imunológico do animal (Beall M et al., 2019).

Assim podem ocorrer 4 tipos de infecção: abortiva; regressiva; progressiva e focal ou atípica.

Na infecção abortiva o vírus inicia replicação no tecido linfóide na zona da orofaringe. Ocorre em gatos com sistema imunitário efetivo, nos quais a replicação viral é descontinuada por uma resposta imunitária extremamente eficaz e mediadas por células, não chegando a ocorrer virémia. Estes gatos têm níveis elevados de anticorpos neutralizantes, e nunca chegam a excretar o vírus. Estes apresentam altos níveis de anticorpos neutralizantes do vírus. Nem o antígeno FeLV nem o RNA viral ou o DNA proviral podem ser detetados no sangue a qualquer momento. Deduz-se que a infecção abortiva é possivelmente adquirida quando o animal é exposto a quantidades de FeLV baixas. A ocorrência real desta infecção não se encontra ainda especificada, pois em alguns estudos através de métodos de PCR muito sensíveis foi evidenciado que em muitos gatos que aparentem ter eliminado o vírus, este ainda pode ser detetado através da investigação de amostras de tecido. Com isto, evidencia provável é que apenas muito poucos gatos ou nenhum possam suprimir por completo a infecção de todas as células. (Hartmann K. & Hofmann-Lehmann R., 2020).

A infecção regressiva desenvolve-se em gatos imunocompetentes, mas não o suficiente para impedir a virémia, e a eventual excreção viral, principalmente através da saliva. após uma resposta eficaz do sistema imune. Na infecção regressiva, a replicação viral e a virémia são controladas logo após a infecção da medula óssea ou mesmo antes desta, controlando-se dentro de semanas ou meses, sendo assim denominada anteriormente de “virémia transitória”. Após o contacto inicial com a infecção viral, o FeLV replica-se tornando-se sistémico através das células mononucleares infetadas primeiramente (linfócitos e monócitos). Nesta fase, os gatos apresentam resultados positivos nos testes de ELISA (que detetam o antígeno livre no plasma). O vírus pode chegar à medula óssea quando a virémia persiste mais do que 3 semanas. Nestes casos, os gatos dificilmente eliminarão o vírus do organismo pois o provírus está presente nas células estaminais da medula óssea. Tornam-se então portadores do vírus, apesar de poderem não manifestar sintomas, ou terem menor probabilidade de infetar outros gatos. Nestes animais, em períodos de imunossupressão, pode ocorrer reativação da infecção com replicação viral, virémia e excreção do vírus na saliva. As infecções regressivas apresentam um impacto na saúde dos gatos, provavelmente subestimadas, sendo ainda pouco entendidas (Hartmann K. & Hofmann-Lehmann R., 2020).

A infecção progressiva ocorre quando o sistema imunitário não consegue debelar a infecção. Desenvolve-se virémia ativa, com replicação e excreção viral

persistente. São estes animais que desenvolverão doenças relacionadas com o FeLV, como, por exemplo, linfomas, tendo uma esperança média de vida reduzida (Gleich et al. 2009). Em gatos com infeção progressiva, ocorre uma extensa replicação do vírus, inicialmente nos tecidos linfoides, progredindo para a medula óssea e posteriormente tecidos epiteliais das mucosas e glandulares. Estes gatos mantêm-se persistentemente virémicos, sendo estes extremamente infecciosos para outros gatos, excretando o vírus continuamente. Esta condição anteriormente denominada de “virémia persistente” é agora classificada como infeção progressiva. O desenvolvimento de doenças associadas ao FeLV aumenta em gatos com infeção progressiva, e grande parte destes têm pouco anos de vida. A distinção entre infeções progressivas e regressivas podem ser distinguidas através de testes de antígeno viral no sangue periférico repetitivos, a distinção dá-se que em gatos com infeção regressiva aproximadamente 16 semanas após a infeção estes tornam-se negativos, enquanto na infeção progressiva mantêm-se testes de resultado positivo. De princípio, tanto a infeção regressiva como a progressiva demonstram uma persistência no sangue de DNA proviral de FeLV, ambas detetadas por PCR, progressivamente estão dependentes de diferentes cargas virais de FeLV, em resultados de PCR quantitativa, para contagem viral, a infeção regressiva está associada a uma carga viral baixa enquanto na progressiva se relaciona com alta carga viral (Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R. (2020).

Na infeção focal ou atípica a replicação viral persistente acontece localmente, por exemplo nas glândulas mamárias, bexiga e olhos, com produção intermitente de antígeno (Hartmann 2012). As infeções focais ou atípicas foram descritas apenas em até 10% dos gatos em estudos experimentais. Estas também podem ser notadas em infeções naturais, mas de forma rara. Na infeção focal a produção de antígeno é intermitente ou de baixo grau e, assim, estes gatos podem apresentar resultados fracamente positivos ou até discordantes nos testes de antígenos, ou os resultados tendem em alternar-se em positivos e negativos (Hartmann K., 2012; Hartmann K. & Hofmann-Lehmann R., 2020).

Um fator determinante na dinâmica da doença é a idade do gato aquando da infeção. Gatinhos recém-nascidos que sejam infetados desenvolvem atrofia do timo, resultando em astenia, imunossupressão grave e morte. Se o contágio acontecer em adulto, aumenta a probabilidade de ocorrer uma infeção abortiva ou regressiva, e ainda que os gatos desenvolvam uma infeção progressiva, os sinais clínicos serão menos agressivos, e os animais terão um período mais prolongado de aparente bem-estar (Hartmann 2012).

Tabela 2- Estágios de infecção pelo vírus da leucemia felina e prováveis resultados aos diferentes testes – Adaptado de Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R. (2020).

Estágios da infecção pelo vírus da Leucemia Felina (FeLV)							
Estágios da infecção por FeLV	Antígeno FeLV p27 no sangue	Hemocultura de vírus	RNA viral no sangue	DNA viral no sangue	Cultura de tecidos virais	Derramamento de vírus	Doença associada ao FeLV
Progressivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Provável
Regressivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Improvável
Abortivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Improvável
Focal	Variável	Variável	Variável	Variável	Positivo	Variável	Improvável

2.8 Fases de infecção do Vírus da leucemia felina

Fase 1 - Fase de infecção inicial: Ocorre após a infecção inicial e envolve a replicação viral no tecido epitelial e linfóide local, geralmente na orofaringe. Em muitos gatos adultos imunocompetentes, uma resposta imune eficaz mediada por células elimina o vírus neste ponto. Esses gatos têm o que é conhecido como infecção abortiva. São animais com altos níveis de anticorpos neutralizantes e que nunca experimentam a disseminação sistêmica do vírus (Hartmann K, 2006; Colleran EJ, 2017; Little S et al., 2020; August JR, 2008; Abdollahi-Pirbazari M et al., 2019).

Fase 2 - Fase de Virémia Primária: Nesta fase desenvolve-se uma resposta imune que não é eficaz.

O FeLV dissemina-se sistemicamente através de linfócitos e monócitos infectados (Hartmann K,

2006; Colleran EJ, 2017; Little S et al., 2020; August JR, 2008).

Fase 3 - Fase de Amplificação do Vírus: O vírus é amplificado nos tecidos (por exemplo, linfonodos, baço, timo, trato gastrointestinal). Nesta fase, alguns gatos podem eliminar o vírus e encerrar a virémia neste estágio, experimentando apenas uma virémia transitória, ou evoluir para a 4ª fase. A virémia transitória dura geralmente de 3 a 6 semanas. Durante esse período, os gatos podem transmitir o vírus e são infecciosos. Quanto maior a duração da virémia inicial, menor a probabilidade de o gato eliminar o vírus (Hartmann K, 2006; Colleran EJ, 2017; August JR, 2008; Abdollahi-Pirbazari M et al., 2019).

Fase 4 - Fase de Infecção Estabelecida: A infecção é estabelecida na medula óssea. As células precursoras hematopoiéticas são afetadas e a partir daqui o gato não pode eliminar completamente o vírus, porque o DNA proviral está agora presente nas

células-tronco da medula óssea (Hartmann K, 2006; Colleran EJ, 2017; Abdollahi-Pirbazari M et al., 2019).

Fase 5 - Fase de Libertação de Células Infetadas: Os granulócitos e plaquetas infetados são libertados da medula óssea, o que resulta numa fase secundária de virémia. (Hartmann K, 2006; Colleran EJ, 2017; August JR, 2008; Abdollahi-Pirbazari M et al., 2019).

Fase 6 - Fase de Disseminação: Nesta fase há infeção disseminada de células epiteliais, com excreção de grandes quantidades de vírus pelas glândulas salivares, bexiga urinária e glândulas lacrimais (Hartmann K, 2006; Colleran EJ, 2017; Abdollahi-Pirbazari M et al., 2019).

2.9 Sinais Clínicos numa infeção pelo vírus da leucemia felina

Os sinais clínicos numa infeção por FeLV são muito incertos, encontrando-se descrito em diversos artigos o desenvolvimento de imunossupressão, infeções secundárias, alterações hematológicas, como anemia e leucopenia, tumores, entre outros. O FeLV vulgarmente é clinicamente mais patogénico do que o FIV, (Hartmann, 2006; Gleich et al., 2009; Lutz et al., 2009; Hartmann, 2011). O decurso clínico da infeção por FeLV é determinada pela conjugação entre os fatores virais e os do hospedeiro, isto é, a evolução da doença esta intensamente relacionada com as características do próprio vírus, como o subgrupo que o determina, e o fator hospedeiro, determinante no quadro clínico de gatos infetados, como a idade do gato no momento da infeção. Gatinhos recém-nascidos desenvolvem atrofia tímica salientada após a infeção, demonstrando “síndrome do gatinho debilitado”, levando a imunossupressão grave, emaciação e morte. Estes adquirem uma resistência progressiva, à medida que se desenvolvem. Em gatos adultos tendem a apresentar infeções abortivas ou regressivas ou, quando desenvolverem infeção progressiva, os sinais demonstram-se leves e num período de aparente boa saúde mais prolongada (Hartmann, 2012). Animais infetados por FeLV, os sinais clínicos podem permanecer numa fase assintomática um longo período de tempo, mas podem também desenvolver imunossupressão, levando assim a uma elevada possibilidade de adquirir infeções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários (Hartmann, 2006; Gleich et al., 2009; Lutz et al., 2009; Hartmann, 2011; Hartmann, 2012; Gleich & Hartmann, 2009). Existe ainda descrito que a infeção por FeLV predis põem a tumores, distúrbios hematopoiéticos, distúrbios neurológicos, doenças imunomediadas, como estomatites, entre outras (Hartmann, 2006; Lutz et al., 2009;

Kornya et al., 2014). Existe uma relação concisa entre a infecção por FeLV e neoplasias, sendo os mais comuns o linfoma (regularmente de origem nos linfócitos T) e a leucemia, apresentando-se também descritas outras neoplasias de origem hematopoética, como mielofibrose, fibrossarcoma, osteocondroma, neuroblastoma oftálmico, entre outros (Jackson et al., 1993; Hartmann, 2006; Dunham & Graham, 2008; Lutz et al., 2009; Hartmann, 2011; Hartmann, 2012; Meichner et al., 2012; Stiles, 2014; Nesina et al., 2015). Este retrovírus pode ainda predispor a doenças hematopoéticas, como anemia, geralmente não regenerativa ou com reduzido índice de produção de reticulócitos, quando anemia regenerativa hemolítica, pode estar associada a infeções oportunistas, anemia regenerativa por perda de sangue associada a trombocitopenia, anemia por aplasia medular e também anemia hemolítica imunomediada induzida por FeLV, dependendo do estádio onde se encontra o animal (Lutz et al., 2009;

Gleich & Hartmann, 2009; Hartmann, 2012). A infecção com este retrovírus está descrita como estando associada a outras síndromes, como a síndrome de imunodeficiência adquirida felina (FAIDS), síndrome do gatinho debilitado, enterite relacionada ao FeLV, alterações reprodutivas, neuropáticas e também hepatopatia, glomerulonefrite e poliartrite (Hartmann, 2006; Lutz et al., 2009).

2.10 Doenças associadas ao vírus da leucemia felina

A infecção por FeLV pode desenvolver-se de várias formas, incluindo através de doenças proliferativas (ou seja, neoplasias), degenerativas (hematológicas) e imunossupressoras (Hartmann K, 2006; Colleran EJ, 2017).

Neoplasias: O FeLV é considerado um oncogene cujo genoma pode inserir-se no genoma celular próximo a um oncogene celular, levando à ativação desse mesmo gene e à proliferação excessiva dessa célula. As neoplasias mais comuns associadas à infecção pelo FeLV são linfoma e leucemia (Hartmann K, 2006; Colleran EJ, 2017; Yoshino Y, 2017). Num estudo com 50 gatos, 80% dos linfomas de células T e 60% dos linfomas de células B apresentaram DNA proviral detetado por PCR. No entanto, apenas 21% dos linfomas de células T e 11% dos linfomas de células B expressaram o antígeno do FeLV (Weiss ATA et al., 2010). Linfoma mediastinal, ocular e multicêntrico também têm maiores associações relatadas com infecção por FeLV (Hartmann K, 2006; Colleran EJ, 2017). Fibrossarcomas e osteocondromas também têm sido associados à infecção por FeLV.

Estima-se que pelo menos metade dos gatos com leucemia não linfóide são FeLV positivos.

Doenças hematológicas: A infecção por FeLV está associada a uma variedade de doenças hematológicas não neoplásicas decorrentes da supressão da medula óssea pelo vírus (anemia hemolítica, anemia de doença crônica, neutropenia persistente ou cíclica, pancitopenia, trombocitopenia e outras alterações plaquetárias) (Colleran EJ, 2017; Stutzer B et al., 2011; Gleich S & Hartmann K, 2009; Abdollahi-Pirbazari M et al., 2019).

Infeções secundárias: Gatos com infecção com FeLV estão mais predispostos ao desenvolvimento de infeções secundárias devido à imunossupressão mediada por vírus. (Hartmann K, 2006; Miranda L H, 2018). Os neutrófilos destes gatos apresentam diminuição da função quimiotática e fagocitária. Além disso, os gatos infectados também apresentam redução na produção de imunoglobulinas, resposta tardia de anticorpos a antígenos específicos, diminuição da produção de interleucinas e diminuição dos níveis de linfócitos circulantes. As infeções secundárias mais comuns associadas ao FeLV incluem peritonite infecciosa felina (PIF), *Mycoplasma haemofelis* e infeções respiratórias superiores (Hartmann K, 2006).

Distúrbios Imunomediados: As doenças imunomediadas surgem devido à desregulação do sistema imunológico, perda de células T reguladoras e formação de complexos anticorpo-antígeno. Estão também descritos casos de glomerulonefrite, uveíte, poliartrite e anemia hemolítica autoimune por infecção por FeLV (Hartmann K, 2006).

Distúrbios neurológicos: As doenças neurológicas podem surgir secundariamente ao linfoma e à infiltração linfocítica do cérebro e da medula espinhal. Além disso, está descrito que o FeLV tenha efeitos neurotóxicos diretos (Hartmann K, 2006). As glicoproteínas do envelope podem causar aumento do cálcio livre intracelular, levando à morte celular (Hartmann K, 2006). Pode ocorrer mielopatia gradualmente progressiva, caracterizada por comportamento e vocalizações anormais, hiperestesia, paresia e progressão para paralisia. Para além do referido também estão descritos casos de síndrome de Horner, anisocoria, midríase eferente / síndrome da pupila espástica, incontinência urinária e cegueira central.

Outros síndromes: A enterite associada ao FeLV (FAE) ocorre a partir da degeneração das células epiteliais intestinais e necrose das criptas, e leva a diversos sinais gastrointestinais. Gatos com FAE têm altos níveis de proteínas FeLV nas células epiteliais das criptas intestinais. Hepatopatias, distúrbios reprodutivos e dermatoses cutâneas também podem ocorrer secundariamente à infecção por FeLV (Hartmann K, 2006).

2.11 Diagnóstico do vírus da leucemia felina

A anamnese e o exame físico são extremamente variáveis e os sinais clínicos são inespecíficos. Gatos com infecções regressivas são, geralmente, assintomáticos. Gatos com infecções agudas ou progressivas podem apresentar hipertermia, perda de peso, linfadenopatia e desconforto (Colleran EJ, 2017).

Quando existe linfoma, os sinais podem variar de acordo com os órgãos afetados. Podem ocorrer massas palpáveis, renomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatia, paresia ou paralisia, síndrome de Horner, uveíte e anisocorias. Se existir anemia ou outros distúrbios hematopoiéticos os animais podem ter mucosas pálidas, hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, hematomas e petéquias. Estão também descritas infecções cutâneas e respiratórias secundárias, gengivostomatite e doença gastrointestinal. Os neonatos infectados geralmente nascem virémicos e os sinais desaparecem abruptamente (Colleran EJ, 2017).

A nível de hemograma, a infecção por FELV está associada a uma supressão da medula óssea, portanto, pode ser observado anemia regenerativa ou não regenerativa, neutropenia e trombocitopenia (Hartmann K, 2006; Gleich S & Hartmann K, 2009; Abdollahi-Pirbazari M et al., 2019). Está descrito que mais de 50% dos gatos FeLV-positivos sintomáticos têm anemia (Stutzer B et al., 2010). Para além disso pode ocorrer linfopenia, com diminuição da contagem de linfócitos CD4+ e CD8+ (Gonsales FF et al., 2009).

No caso do perfil bioquímico, as alterações bioquímicas são variáveis e dependem do sistema orgânico afetado ou da(s) doença(s) concomitante(s). A hiperbilirrubinemia pode ocorrer com anemia hemolítica ou hepatopatia (Hartmann K, 2006).

Radiograficamente podem ser observadas hepatomegalia, renomegalia ou esplenomegalia, secundárias a neoplasia, bem como outras massas abdominais (Hartmann K, 2006).

Na ultrassonografia os achados observados passam por Hepatomegalia, esplenomegalia, renomegalia, linfadenopatia ou massas abdominais podem ser confirmadas com ultrassonografia abdominal (Hartmann K, 2006).

De entre os testes de antígenos, os testes ELISA ou metodologias de antígenos solúveis de imunomigração rápida (RIM) são comumente usados para rastrear infecções por FeLV. Esses testes detetam o antígeno p27 da proteína viral central no sangue total, soro ou plasma (Hartmann K, 2006; Little S et al., 2020; Buch JS et al., 2017). A saliva e as lágrimas apresentam uma menor sensibilidade neste tipo de teste e, por esse motivo, não são recomendadas (Little S et al., 2020;

Westman ME et al., 2017). Os testes internos ELISA e RIM não são alterados pela imunidade de origem materna ou pelo status vacinal (Little S et al., 2020).

Os testes de antígenos solúveis tornam-se positivos durante a virémia primária (antes do envolvimento da medula óssea). A maioria dos gatos apresenta resultado positivo em até 30 dias após a exposição; no entanto, alguns gatos demoram mais tempo a desenvolver antígenos (Little S et al., 2020). Gatos com resultado positivo nestes testes podem ser infetados apenas temporariamente e podem reverter para um status negativo se conseguirem desenvolver uma resposta imune eficaz contra o FeLV. Se um gato tiver um teste de antígeno solúvel positivo, os resultados devem ser confirmados por um teste de anticorpo fluorescente (usado raramente), ensaio de PCR ou repetição do teste de antígeno solúvel em 30 dias (Levy J et al., 2019; Little S et al., 2020).

Gatos com infeções progressivas testam positivo em testes ELISA ou RIM. Testes falsonegativos podem ocorrer com infeções progressivas numa fase muito inicial da doença, antes da libertação de antígenos FeLV. Gatos com infeções regressivas são menos propensos a serem positivos devido à diminuição dos níveis de antígeno e DNA pró-viral. Como tal, resultados negativos em gatos com sinais suspeitos da doença justificam testes adicionais (por exemplo, ensaio de PCR). Um teste ELISA ou RIM em 30 dias também pode ser uma opção para detetar um caso falso-negativo (Little S et al., 2020).

De uma forma geral, a sensibilidade e a especificidade dos testes de antígenos internos são muito boas. Um estudo de 6 testes internos de FeLV usados em 536 amostras relatou uma sensibilidade de 92-96,8% e uma especificidade de 95,4-99,2%.¹³ Em outro relato, a sensibilidade foi de 100% e a especificidade de 98% (Gruffydd-Jones T, 2009).

Nos testes de anticorpos, o teste de anticorpo por imunofluorescência indireta (IFA) deteta partículas virais em células sanguíneas infetadas e plaquetas. Os testes IFA também podem ser realizados em esfregaços de medula óssea. A IFA não se torna positiva até que a medula óssea esteja infetada, o que só ocorre geralmente 3 semanas após a virémia. O teste IFA é usado para confirmar a infeção por FeLV em gatos com resultados positivos no teste de antígeno solúvel (Little S et al., 2020). Teste de IFA positivo geralmente indica infeções progressivas. Apenas 3-9% dos gatos com teste de IFA positivo apresentam virémia transitória (August JR, 2008). Os casos de infeção regressiva não têm resultados positivos nos IFA (August JR, 2008).

Em Ensaios de PCR, o teste de PCR quantitativo pode detetar gatos com infeção progressiva e regressiva. Gatos com valores inferiores a 1 milhão de cópias do vírus/mL são considerados regressivamente infetados, e aqueles com valores

superiores a 1 milhão de cópias/mL são mais provavelmente progressivamente infectados. O RNA viral é normalmente detetável no plasma uma semana após exposição ao FeLV por PCR. Contudo, o DNA proviral é detetável aproximadamente duas semanas após a exposição. O resultado do PCR não pode ser considerado absolutamente correto, uma vez que depende da fase em que o animal é testado (Little S et al., 2020; August JR, 2008; Buch JS et al., 2017; Wilkes RP et al., 2018; Levy J et al., 2019).

3. Vírus da Imunodeficiência Felina - FIV

3.1 Caracterização do FIV

O FIV foi descoberto em 1987 pela primeira vez, por Niels Pedersen (Murphy 2017). A sua prevalência varia segundo a localização geográfica e infeta vários tipos de felinos a nível mundial (Sellon and Hartmann 2012; Murphy 2017).

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) é considerado um lentivírus patogénico pertencente à família Retroviridae (Sellon & Hartmann, 2006; Colleran EJ, 2017; Zhang J et al, 2017; Yoshikawa R et al, 2017). As infecções por FIV em gatos domésticos provocam principalmente imunossupressão, causada pela depleção de células T CD4+ mediadas pelo vírus (Yoshikawa R et al, 2017). A infecção pelo FIV é comum e dispersa por todo o mundo, sendo que a soroprevalência varia de acordo com a disposição geográfica e tipo de população da amostra (Ravi M, 2010; Goldkamp CE, 2008; Colleran EJ, 2017; Zhang J et al, 2017). Não havendo referencia de doença viral semelhante no cão.

3.2 Etiologia - Estrutura e classificação viral do FIV

Os retrovírus integram genoma viral ao DNA de uma célula hospedeira, durante a replicação. A enzima transcriptase reversa, responsável pela conversão não tem aptidão de revisão, levando a um potencial de mutações significativo (Colleran EJ, 2017). Devida a esta característica, o FIV possui seis subtipos diferentes, também denominados de *clades*, sendo A, B, C, D, E, F, estas diferem entre si com base na sequência do gene do envelope viral (*env*) e do antígeno específico do grupo do gene *gag*, e assim variar quanto à sua diversidade genética e patogenicidade (Sellon RK, 2006; Colleran EJ, 2017; Zhang J et al., 2017; Huguet M et al., 2019; Cano-Ortiz L, 2017). De entre estes, a forma predominante do FIV é subtipo B, este é um

retrovírus exógeno, pertence à subfamília Orthoretrovirinae e ao género Lentivirus, como já referido anteriormente, este constitui características semelhantes ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), como na sua estrutura viral, ciclo de vida e patogenicia.

Como retrovírus que é, o genoma é constituído por três genes estruturais, o gene *gag*, *pol* e *env*, cada um com as suas funções já referenciadas anteriormente. Porém, para além destes, no

FIV existem ainda genes “acessórios” na constituição do seu genoma, não estruturais, como o *rev*, *vif*, entre outros, que providenciam a capacidade de regulação do ciclo de vida e infeção de uma maior variedade celular (Dunham & Graham, 2008; Lairmore, 2011; Ferreira SG et al., 2011; Mohammadi & Bienzle, 2012).

3.3 Epidemiologia - Prevalência e distribuição do FIV

Estudos serológicos demonstram que a infeção causada pelo FIV é endémica em gatos domésticos e está disseminada por todo o mundo, sendo variáveis as taxas de soroprevalência dependendo da localização geográfica e das características da população de amostragem e densidade populacional (Levy J et al., 2008; Hosie et al., 2009; Lairmore, 2011; Chhetri et al., 2013). A soroprevalência é particularmente maior em animais doentes em relação aos saudáveis. Num estudo, as taxas mais elevadas de soroprevalência detetaram-se em gatos selvagens doentes em cerca de 18,2% (Levy J et al., 2008; Colleran EJ, 2017).

O animais com maior risco de infeção são gatos machos adultos inteiros, e que apresentam sinais de luta, feridas por mordidas ou abscessos, os que têm acesso à rua ou quintal com outros gatos em que não é conhecido o seu historial. Esta prevalência provém da altura do cio das gatas em que existem lutas para a copula (Ravi M, Wobeser GA et al., 2010; Colleran EJ, 2017; Burling NA, 2017).

Embora a soro-prevalência por FIV esteja demonstrada maioritariamente em gatos domésticos, foi tmbém isolado em felinos selvagens, como o puma (*Puma concolor*), leão (*Panthera leo*), lince (*Lynx spp.*), ocelote (*Leopardus pardalis*), gato-maracajá (*Leopardus wiedii*), chita (*Acinonyx jubatus*), leopardo (*Panthera pardus*), gato-leopardo (*Prionailurus bengalensis*), entre outros (Lutz et al., 1992; Barr et al., 1997; Hosie et al., 2009; Blanco et al., 2011; O'Brien et al., 2012; Teixeira et al., 2012; Foley et al., 2013; Mora et al., 2015). Dos subtipos de FIV, A, B, C, D, E e F, distribuídos, de forma distinta, a nível mundial, os subtipos A e B são os de maior

prevalência. O subtipo A é singular no Reino Unido, predomina na Austrália, e ainda, já tendo sido encontrado a Norte da Europa, na Suíça e na Alemanha, a Oeste dos Estados Unidos da América (EUA), incluindo na Califórnia, a Sul de África e Norte do Japão. O único subtipo encontrado no Brasil é o subtipo B e foi também reconhecido no Centro e a Este dos EUA, no Centro e Sul da Europa, abrangendo Itália e Portugal, e a Este do Japão. O subtipo C é o menos comumente encontrado na Europa, nos EUA, na Califórnia, na Ásia e na China. O subtipo D foi identificado somente no Japão, o subtipo E foi encontrado no Japão e na Argentina e o subtipo F foi identificado recentemente e apenas em Portugal (Sellon & Hartmann, 2006; Iwata & Holloway, 2008; Hosie et al., 2009; Samman et al., 2011; Marçola et al., 2013; Bęczkowski et al., 2014; Munro et al., 2014).



Figura 5- Estágios de infecção pelo vírus da leucemia felina e prováveis resultados aos diferentes testes – Adaptado de Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R. (2020).

Num estudo recente, em 2021, realizado na Irlanda no decorrer de um período de 5 meses e com utilização de um ensaio imunoenzimático (ELISA) e reação de polimerase (PCR). Foi possível observar-se que num total de 183 amostras coletadas de gatos dispersos por 10 clínicas, uma prevalência de 10,4%, na testagem através de ELISA e de 9,3% com PCR (Szilasi A. et al., 2021).

Num outro estudo, em 2019, realizado na Hungria, a análise estatística mostrou 9,9% de prevalência para FIV, com recurso a ELISA e uma prevalência aparente calculada a partir dos resultados da PCR, com valores de 13,1% (Szilasi A. et al., 2019).

Epidemiologicamente e a nível mundial, estudos demonstram que infeções por FIV não tem sofrido alterações significativas desde a sua descoberta, em 1987. Contrariamente ao descrito no caso de infeções por FeLV, onde se verifica um decréscimo do número de casos desde a década de 80 (Sellon & Hartmann, 2006; Levy et al., 2008; Meichner et al., 2012; Levy et al. 2008). Uma possível justificação válida para este evento, pode dever-se ao facto de a vacinação para o FIV estar aprovada apenas para alguns países, mas também pela sua introdução mais recente em relação à vacinação para FeLV (Levy et al., 2008). Estudos descritos apresentam que uma população de aparência saudável incide numa taxa de infeção por FIV entre 2 a 14%, que em comparação a populações com sinais clínicos de doença, a taxa dispara para os sensivelmente 44% (Arjona et al., 2000; Hartmann, 2005; Sellon & Hartmann, 2006; Levy et al., 2008; Hosie et al., 2009). Estudos descritos demonstram que na América do Norte, que a prevalência da infeção por FIV é, em média, aproximadamente 2,5% em populações de gatos com tutores, domésticos e de 3,5-23% em gatos errantes (Ortega-Pacheco et al., 2013). Estão também descritos na Ásia taxas de infeção de 0 a 22%, no Norte da Europa entre 2 a 6% e no Sul da Europa aproximadamente de 10% (Gleich et al., 2009; Spada et al., 2012). Existem alguns estudos em Portugal, onde se apresenta ocorrência de infeção por este retrovírus. Num estudo realizado numa população de gatos do Canil Municipal de Lisboa, com recurso a testes ELISA, por Rosado (2009) foi concluído incidência detetada de infeção por FIV foi de 18,0% (9/50). Ainda em Lisboa, numa investigação, através de teste rápido por imunocromatografia FeLV/FIV da sensPERT® (Venco) e teste confirmatório por PCR, deparou, numa população de gatos errantes, provenientes de diferentes colónias e com uma prevalência de infeção de 8% (7/88) (Mariana Turras, 2014). Na área de Setúbal, a prevalência de infeção por FIV foi de aproximadamente de 21,9% (11/50), numa amostragem populacional de um gatil, utilizando o teste rápido imunocromatográfico Speed® Duo FeLV/FIV (Virbac), (Rodrigues, 2012). Na região autónoma dos Açores, Ilha de São Miguel, mais precisamente, foi investigada uma população de gatos errantes de 90 animais, onde 12 são positivos, através do teste de ELISA ViraCHEK® FIV (Synbiotics), levando a uma prevalência de 14,2% (Silvia Botelho, 2014).

3.4 Transmissão

O ciclo de transmissão inicia-se pela inoculação do vírus através de contacto direto, a transmissão horizontal é principal forma de transmissão da doença, pela saliva (menos comum) ou sangue no trauma por mordedura ou arranhão nas lutas, uma vez

que o retrovírus é eliminado em grandes concentrações pela saliva, explicando a maior prevalência em gatos machos inteiros (Levy J et al, 2008; Medeiros et al., 2012; Colleran EJ, 2017). A transmissão pode ocorrer, ainda que muito raramente sem a ocorrência de trauma direto, através do acasalamento, pelo comportamento agressivo do macho (Levy J et al, 2008; Medeiros et al., 2012). A transmissão venérea é pouco comum na natureza, embora, o vírus já tenha sido isolado em sémen de gatos infetados (Levy et al., 2008). Existe infecção vertical, isto é, transmitida transplacentariamente, no útero e também através da amamentação, embora esta seja pouco frequente. (Levy et al. 2008; Sellon and Hartmann 2012; Beatty 2017; Colleran EJ, 2017; Murphy 2017). Quando a progenitora é portadora em altos níveis de virémia a prevalência de transmissão aumenta, ainda assim existem casos em que algumas crias não adquirem a doença, daí suspeitar-se que o nível de virémia deve ser crucial na transmissão entre a progenitora e a ninhada (Colleran EJ, 2017). A transmissão vertical (uterina) pode levar ao aborto, absorção fetal ou natimortos.

A transmissão iatrogénica pode ocorrer através da contaminação cruzada, como de agulhas, instrumentos, fómites e/ou transfusão sanguínea, sendo que esta se torna deveras difícil devido á inativação do retrovírus em poucos segundos no ambiente. (Hartmann, 2006; Munro et al., 2014).

Estudos recentes demonstram que a transmissão horizontal através da saliva é pouco efetiva, desmentindo e possibilitando o internamento de animais infetados por FIV numa ala de internamento, e assim, sem necessidade de internamento na ala de infetocontagiosos, sendo esta uma doença com consequência de imunossupressão, acaba por ser uma grande vantagem para os gatos infetados.

3.5 Fatores de risco

Vários estudos demonstram que existem diversos fatores descritos, como a idade do animal, sexo, comportamento, estilo de vida e estado de saúde poderão ser fatores de risco para aquisição da infecção (Natoli et al., 2005; Hosie et al., 2009; Bande et al., 2012). Os gatos adultos têm maior suscetibilidade de adquirir a doença, particularmente com idade superior a cinco anos, tal suspeita pode dever-se ao extenso processo de incubação do retrovírus, o desenvolvimento da doença clínica, e também pelo facto deser uma doença sem cura (Sellon & Hartmann, 2006; Murray et al., 2009; Hellard et al., 2011; Sukhumavasi et al., 2012; Liem et al., 2013; Garigliany et al., 2016). No que diz respeito ao sexo do animal, vários estudos descrevem que gatos machos têm um maior risco de adquirir infecção em relação às fêmeas, muito

pela sua envolvimento em lutas por dominância e/ou copula (Levy et al., 2006; Danner et al., 2007; Little et al., 2009; Hellard et al., 2011; Bande et al., 2012; Sukhumavasi et al., 2012; Liem et al., 2013; Garigliany et al., 2016). Embora existam estudos descritos onde os dados epidemiológicos são contraditórios a esta afirmação, onde é registado que o sexo não apresenta influência na aquisição da infeção por FIV (Bandecci et al., 2006). Estes resultados podem ser justificados pelo facto de a amostragem consistir apenas em animais sem acesso ao exterior. Em relação ao comportamento, a agressividade representa um fator de risco considerável que tem vindo a ser descrito por vários autores, devido à principal forma de transmissão de FIV ser por mordedura e lutas (Natoli et al., 2005; Goldkamp et al., 2008; Gleich et al., 2009; Bande et al., 2012). Os animais com acesso à rua e que contactam com populações de animais errantes, apresentam maior risco de contrair a doença (Bande et al., 2012). Os gatos que detenham doença/s concomitantes são também de risco, por suscetibilidade e facilidade de contrair a infeção por FIV (Hosie et al., 1989; Little et al., 2009; Bande et al., 2012).

3.6 Patogénese e Patologia

Existe tropismo do vírus FIV para órgãos linfoides, como o baço, linfonodos ou timo, e noutros tecidos ricos em linfócitos, disseminando-se também através de células mononucleares, como linfócitos e monócitos de outros órgãos, compreendendo rins, trato intestinal, pulmão, medula óssea e cérebro, sendo os linfócitos T (CD4+ e CD8+) e B, monócitos/macrófagos e células do sistema nervoso central (SNC) as células de maior tropia. Pode ser constatada a presença do vírus no epitélio das glândulas salivares nas infeções agudas, como também na saliva, linfócitos circulantes e no soro ou plasma sanguíneo. (Lappin, 2006; Elder et al, 2010; Sellon & Hartmann, 2012; Sykes, 2013).

O FIV gera uma infeção persistente pela capacidade do seu genoma viral se integrar no genoma celular das células linfoides e mielomonocíticas (Dunham & Graham, 2008), com esta entrada, inicia-se concomitantemente uma tentativa de combate por parte do sistema imunitário do hospedeiro. Sendo esta considerada a fase aguda da doença, o vírus rapidamente se multiplica nas células dendríticas, macrófagos e linfócitos T CD4+, e leva à libertação de fragmentos virais que proporcionam um pico de viremia ocorrendo 8 a 12 semanas após inoculação. Após 13 semanas da infeção dá-se uma diminuição dos linfócitos T CD4+ e CD8+ (Dunham & Graham, 2008; Levy et al., 2008a; Duarte et al., 2012; Scherk et al., 2013a; Sykes, 2013). É iniciada uma resposta imune humoral após esta fase aguda

da infeção, onde são gerados anticorpos contra o vírus, mais especificamente contra o involucro viral, capsídeo e proteínas transmembranares. Estes anticorpos são detetados geralmente entre 2-4 semanas após a infeção, mas a sua produção só se assinala competente na supressão da virémia 1-3 meses após a infeção (Sellon & Hartmann, 2006). Entre as 2 a 4 semanas no processo da infeção, são percetíveis Ac anti-FIV e Ac neutralizantes no plasma (Dunham & Graham, 2008; Hosie et al., 2009). A evolução viral é contida através da resposta imunitária contra o vírus, onde Linfócitos T citotóxicos (CD8+) específicos podem ser detetados no sangue após uma semana do início da infeção (Dunham & Graham, 2008; Duarte et al., 2012).

O FIV destrói progressivamente a função imune do hospedeiro. Após algumas semanas da infeção, os linfócitos (CD4+ e CD8+) começam a reduzir como já referido anteriormente, na fase aguda da doença, na resposta imune, sucede-se o resgate de linfócitos CD8+, que resulta na inversão da razão de CD4+:CD8+ (Levy J et al., 2008). Os linfócitos T CD4+ (T-helper) e CD8+ (Tcitotóxico) são os primeiros alvos, com uma casual descida de ambas as concentrações dos subgrupos de linfócitos T nas primeiras semanas pós-infeção. As causas possíveis de perda de linfócitos CD4+ abrangem diminuição da produção secundária à medula óssea, efeitos citopáticos diretos do FIV, processo autoimune de linfócitos infetados ou morte celular por apoptose. Não só existe diminuição do número de linfócitos, como também a função é lesada. A capacidade de proliferação é comprometida em resposta ao antigénio, e a produção de citocinas é suspensa (sellon & Hartmann, 2006; Mexas A et al. 2008). Esta linfopénia desencadeia resposta imunitária vigorosa, através da produção de anticorpos anti-FIV, supressão da carga viral circulante e reaquisição dos níveis de linfócitos T CD8+ para níveis aproximados dos pré-infeção. Dá-se uma inversão do rácio de linfócitos T CD4+:CD8+ resultante desta recuperação. Esta inversão tende a manter-se, embora, ambas as linhagens de linfócitos T diminuam progressivamente. A resposta incumbida pelo sistema imunitário é inábil para a eliminação do vírus, e o felídeo é infetado para a vida (Levy et al. 2008; Murphy 2017).

Em medicina humana, existe a possibilidade de definir os estádios da doença através da contagem absoluta de linfócitos T CD4+ e da carga viral no plasma, mas em medicina veterinária estas associações não são ainda afirmativas (Goto et al. 2002; Levy et al. 2008).

3.7 Sub grupos de FIV

Aquando a inoculação num hospedeiro, o FIV sofre mutações frequentemente. Estas modificações genómicas ocorrem na transcrição reversa ou por recombinações entre subtipos que co-infetam uma mesma célula (Beatty 2017). Existem diversos subtipos virais, o A, B, C, D, E e F, estes são caracterizados dependendo da sua diversidade genética nas sequências do gene *env* (Sellon & Hartmann, 2006; Dunham & Graham, 2008; Hayward & Rodrigo, 2008; Hosie et al., 2009; Samman et al., 2011; Marçola et al., 2013; Bęczkowski et al., 2014). Os gatos infetados podem apresentar diversos subtipos, estas coinfeções demonstram a não existência de proteção cruzada ou residual entre subtipos (Sellon and Hartmann 2012). Contudo, a relevância clínica da categorização dos subtipos do FIV é duvidosa, sendo que a confirmação do subtipo não permite prever a sua virulência, nem como a eficácia da proteção vacinal, nos países onde esta é permitida (Beatty 2017).

3.8 Sinais clínicos

Os sinais clínicos da infeção são diversos e dependentes de diferentes fatores, como a idade do animal à incubação do agente, a via de transmissão, o subtipo viral e a exposição a agentes secundários são alguns dos fatores a ter em conta (Hosie et al., 2009; Ferreira S. et al., 2011).

Os sinais clínicos são muito variáveis, podendo ser reação direta da infeção e/ou geralmente reflexo de infeções concomitantes e neoplasias (Sellon & Hartmann, 2012). Inicialmente é marcada por sinais clínicos inespecíficos, transitórios e de suaves a moderados, estes incluem febre, letargia, gengivoestomatite, anorexia, hipersalivação, linfadenomegália generalizada, dermatite, conjuntivite, doenças do trato respiratório entre outras como neurológicas ou oculares (Sellon & Hartmann, 2006; Dunham & Graham, 2008; Levy et al., 2008; Hosie et al., 2009; Hartmann, 2011; Ferreira S. et al., 2011; Hartmann, 2012).

Muitas vezes a fase inicial da doença passa despercebida aos tutores, ou o animal manifesta sinais muito subtis. A gengivo-estomatite é um sinal clínico frequente em gatos FIV-positivos, lesões de reabsorção dentária foram relatadas com maior incidência em gatos infetados experimentalmente (Sellon RK & Hartmann K, 2006). Embora vários estudos descrevam maior prevalência de lesões orais em animais com infeção por FIV, existem alguns estudos que não demonstram diferença, este achado pode ocorrer em qualquer fase da infeção (Levy J et al., 2008; Ravi M et al., 2010; Belgard S et al., 2010; Colleran EJ, 2017; Burling NA et al., 2017). No trato respiratório e pele a ocorrência de infeções bacterianas, fúngicas, ectoparasitárias ou

protozoárias é frequente. As anomalias oculares passam por conjuntivite, uveíte anterior, pars planite e também glaucoma, catarata e luxação do cristalino secundária à uveíte (Sellon RK & Hartmann K, 2006; Colleran EJ, 2017). A imunossupressão causada ao longo da evolução do FIV condicionar a efetividade do sistema imune e o controlo de microrganismos patogénicos, que incitam infeções secundárias como o calicivírus ou outros (Levy et al., 2008; Hosie et al., 2009; Hartmann, 2011; Hartmann, 2012; Beatty 2017). Existem autores que descrevem relação da doença renal com infeção por FIV, no avanço da doença renal crónica, e outros na suspeita de nefropatia também esta associada à infeção. Desidratação, poliúria e polidipsia podem ser reparadas nas queixas dos tutores (Avila A.; et al, 2010; Colleran EJ, 2017).

Em infeções experimentais, foi detetado, provírus no Sistema Nervoso Central (SNC), sendo as células de maior tropismo os macrófagos e microglia (células não-neuronais). Esta também pode suceder secundariamente à infeção pelo FIV. As lesões histopatológicas são menos hostis que as deparadas no Homem, isto pelo facto de haver menor tropismo para os macrófagos no caso do FIV, sendo estas as células transportadoras do vírus através da barreira hematoencefálica. Existem mediadores neuro-inflamatórios que são ativados em resposta à infeção (citocinas, quimiocinas, proteases, por exemplo) dando origem a lesão e perda neuronal. De entre os sinais neurológicos associados ao SNC e SNP, estão descritas alterações comportamentais, como agressividade, convulsões, incontinência fecal e urinária, paresia, padrões de sono alterados, nistagmos, entre outros (Ferreira S. et al., 2011; Hartmann, 2012; Sellon RK, Hartmann K, 2006; Colleran EJ, 2017).

Existem subtipos do FIV que desencadeiam graves neuropatias, que levando a alterações comportamentais, agressividade e retardação dos reflexos pupilares (Meeker 2007; Beatty 2017). Na fase crónica, e quando assintomática, os animais apresentam-se aparentemente saudáveis, podendo manter-se assim durante anos. Enquanto na fase terminal, os sinais clínicos tornam-se mais demarcados, caracterizada por níveis virais elevados, frequentemente sinais clínicos agravados e relacionados com infeções oportunistas e ainda abrangem neoplasias, doenças neurológicas e mielossupressão (Obert & Hoover, 2000; Pedersen et al., 2001; Hartmann, 2012) ou como referido anteriormente, infeções oportunistas por bactérias, vírus, protozoários e/ou fungos (Sellon and Hartmann 2012). Animais infetados demonstram maior propensão para desenvolvimento de neoplasia, comumente linfoma, em especial de células B, e leucemia, resultante da oncogénese indireta pela infeção (Levy et al., 2008; Magden E et al., 2011; Hartmann, 2012; Murphy BG et al., 2018). Os achados clínicos incluem perda de peso, massas palpáveis e

linfadenopatia (Magden E et al., 2011). No entanto, também o carcinoma de células escamosas, fibrossarcoma, carcinoma broncoalveolar, adenocarcinoma da glândula mamária e mastocitoma estão relatadas em associação a uma infeção por FIV (Sellon & Hartmann, 2006; Hartmann, 2012).

3.9 Estágios da infeção

Existem diferentes estágios da doença, nem todos os gatos experienciam todos os estágios da infeção e estes podem não ser distintos, de forma a diagnosticar em que estágio se encontra determinado animal.

Fase aguda: Ocorre de forma aguda ou subaguda, e os sinais clínicos passam por depressão, febre e linfadenopatias. Considera-se a fase de desenvolvimento viral no hospedeiro. Em alguns casos, existem animais que permanecem assintomáticos e conseguem controlar a virose.

Fase assintomática: Dá-se uma diminuição da carga viral plasmática, resultante da evolução da resposta imunitária antiviral, esta declara o início desta fase, que pode permanecer anos ou até prolongar-se até ao fim da vida do animal (Dunham & Graham, 2008; Hosie et al., 2009; Duarte et al., 2012). Esta fase, não é um verdadeiro período de latência viral, uma vez que o FIV permanece em multiplicação nas células infetadas o que não se dá na fase de latência, em que o vírus se encontra como que adormecido, no entanto a carga viral no plasma preserva-se estável e em níveis relativamente baixos, porém o declínio progressivo dos linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ mantém-se, podendo este ser suficiente para desencadear imunossupressão do animal, sendo uma oportunidade a infeções oportunistas (Dunham & Graham, 2008; Duarte et al., 2012). mas em níveis baixos, podendo mesmo assim ser detetado em linfócitos, soro ou plasma, líquido cefalorraquidiano, sêmen e tecidos linfóides (Sellon & Hartmann, 2012; Sykes, 2013).

Infeção latente: Após a fase aguda a infeção torna-se assintomática durante algum tempo. Os gatos podem manter-se no estágio latente por meses, anos ou o resto da vida do animal.

Esta fase dá-se quando a célula hospedeira integra o provírus mas não existe multiplicação de novas cópias de partículas virais. Assim, a célula não representa um reservatório suscetível à ação dos anticorpos neutralizantes e consiste assim um obstáculo à vacinação (Hosie et al., 2009; ABCD, 2012a). Concomitantemente ocorrem outras diversas alterações imunes, como decréscimo da aptidão de adesão e migração dos neutrófilos em resposta a infeções bacterianas (Hartmann, 2011; Sellon & 14 Hartmann, 2012); decréscimo da atividade das células Natural Killer

durante a fase aguda da infecção e crescimento na fase assintomática (Hartmann, 2011; Sellon & Hartmann, 2012); crescimento da produção de interferão gama (IFN- γ), do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e de interleucinas (IL), IL-4, IL-6, IL-10 e IL-12 (Hartmann, 2011; Duarte et al., 2012; Sellon & Hartmann, 2012). Outra alteração imune reportada em gatos FIV positivos é a hiperestimulação de células B policlonais por resultado direto da infecção por FIV resultando consequentemente na hipergamaglobulinémia (Hosie et al., 2009; Hartmann, 2011; Sellon & Hartmann, 2012).

Fase terminal: Esta fase é também conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida felina (FAIDS) (Duarte et al., 2012). Nesta, ocorre diminuição da resposta imune antiviral, e consequentemente um novo aumento da carga viral plasmática (Dunham & Graham, 2008; Duarte et al., 2012). Com o desenvolvimento da infecção dá-se uma diminuição da relação dos linfócitos T CD4+/CD8+, que leva ao comprometimento da efetividade da resposta imunitária (Hosie et al., 2009; Hartmann, 2011; Duarte et al., 2012; Scherk et al., 2013). O decréscimo das células CD4+ dá-se devido à diminuição da sua produção por parte da medula óssea, lise das células infetadas incitada pelo vírus ou morte por apoptose (Hartmann, 2011). Esta diminuição das células CD4+ vai lesar a resposta imune, devido a estas células terem um papel fundamental na produção e manutenção da imunidade humoral, mas também da imunidade celular (Hosie et al., 2009; Hartmann, 2011; ABCD, 2012a; Sellon & Hartmann, 2012; Scherk et al., 2013). O desenvolvimento para a fase do complexo que relaciona à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (ARC) é geralmente comum, sendo as infeções oportunistas das principais consequências, doença neurológica e imonumediada, neoplasia e diversas comorbidades, tendo o prognóstico limitado a 23 meses (Colleran EJ, 2017). Esta ocorre geralmente anos após a infecção inicial e os sinais e achados clínicos podem ser variados, e estão relacionados essencialmente a doenças secundárias, onde podem ser agudas ou crônicas ou intermitentes.

A patogenia do animal infetado pelo FIV envolve a interação de diversas particularidades, como a idade do animal na contaminação da infecção (animais mais jovens desenvolvem sinais clínicos mais antecipadamente), as características da estirpe viral inoculada (patogenia de cada estirpe), a via de transmissão e a carga viral (Hartmann, 2011; Sellon & Hartmann, 2012).

À semelhança das pessoas, na infecção por HIV, a infecção por FIV desenvolve-se em três fases diferentes, aguda, assintomática e terminal (Dunham & Graham, 2008; Grace, 2011; Hartmann, 2011). Embora que na infecção pelo HIV e na carência de terapia antirretroviral, existe uma progressão de doença de forma bem

determinada até à fase terminal, denominada de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), sendo que na infeção pelo FIV, esta progressão não é que tão fácil determinação e previsível (Beatty 2017).

3.10 Diagnóstico

Os animais infetados com FIV têm cargas virais reduzidas durante a maioria das suas vidas. E leva ao aumento da produção de anticorpos contra os antigénios virais, permitindo a sua deteção por técnicas indiretas. Desta forma, o desenvolvimento de testes de triagem, para deteção de antigénio, não é vantajoso, sendo que através destes não é possível a distinção dos anticorpos induzidos pela infeção viral dos vacinais. Em animais com suspeita de exposição recente ao vírus, este deve ser repetido com diferença de 60 dias da exposição inicial, não tendo ocorrido seroconversão, em alguns gatos poderão ser detetáveis anticorpos após um período mais prolongado. Também não devem ser considerados testes em gatinhos com idade inferiores aos seis meses, por muitos destes apresentarem anticorpos maternos em circulação, indistinguíveis dos anticorpos virais, o que leva a falsos-positivos (MacDonald et al., 2004; Ammersbach & Bienzle, 2011). Para além do referido, poderão ainda existir resultados falso negativos, na fase terminal da doença, com a imunossupressão, em que exibem uma carga viral elevada, e que leva ao sequestro dos poucos anticorpos circulantes, concebendo complexos antigénioanticorpo (Hosie et al., 2009). Sendo esta uma infeção persistente, técnicas de deteção de anticorpos no sangue periférico são os mais adequados para testes de triagem de rotina, isto caso o animal não se encontre vacinado para FIV (Kolenda-Roberts et al., 2007; Levy et al., 2008; Sand et al., 2009).

Anamnese e exame físico: O exame físico e sinais clínicos são um ponto pouco definitivo, uma vez que os achados podem ser inespecíficos e muito variáveis ou mesmo ausentes. No processo da infeção aguda, as anomalias descritas para descarto do FIV passam por linfadenopatia, febre e mal-estar geral (Sellon & Hartmann, 2012). Hemograma Completo: A infeção por FIV está associada à supressão do sistema imune, portanto de entre as anormalidades incluem-se leucopenia com linfopenia e neutropenia, mas também anemia ou anemia hemolítica e trombocitopenia.

No hemograma completo pode encontrar-se dentro dos parâmetros normais durante a fase assintomática da infeção. Gatos com maiores cargas virais são mais vocacionados a anormalidades hematológicas. No estágio terminal da infeção, a pancitopenia pode ser comum (Murphy BG et al. 2018).

Perfil bioquímico: A hiperglobulinemia pode ser um achado em gatos infectados com FIV. Em gatos com doença renal crônica concomitante, a azotemia pode ser notada, sendo esta demonstrada num estudo com 44 gatos, sendo maior em gatos infectados em comparação com não infectados. Também creatinina e ureia podem ser considerados achados (Avila A et al. 2010; Colleran EJ, 2017).

Urinálise: Pode observar-se proteinúria em gatos com doença renal concomitante (Avila A et al. 2010; Colleran EJ, 2017). Também a albuminúria pode ser demarcada.

Radiografia/odontologia: Perda da lamina dura na superfície dental, Periodontite e reabsorção da raiz dentária.

Encontram-se comercialmente disponíveis diversos testes rápidos, com diferentes técnicas, porém os serológicos de imunoenzimático (ELISA) e de imunocromatografia (IC) com inúmeros estudos que demonstraram ter alta sensibilidade e especificidade e os de maior utilização na triagem clínica (Hartmann K et al., 2007; Levy JK et al., 2017). Num estudo de diversos testes rápidos para detecção de FIV num total de 536 amostras, a especificidade deu-se entre 98,9-100% e a sensibilidade variou de 94,5-100% (Hartmann K et al., 2007).

A técnica de imunoenzimático (ELISA), um serológico indireto, possibilitando a detecção de anticorpos reativos contra proteínas estruturais do FIV, como a p15 na matriz, glicoproteína transmembranar gp41 no envelope e a p24 na cápside, sendo esta última a principal (Hosie et al., 2009; Little S, 2017). Considerado um teste com elevada sensibilidade e especificidade. A técnica é disponibilizada pelos laboratórios em microplacas, bastante utilizada para técnicas de diagnóstico e estudo de estados da infeção em populações, por ser fiável e de rápida resposta. Em 2007, um procedimento experimental, tendo por base o teste por ELISA pode-se demonstrar a distinção de animais vacinados dos infectados por FIV, com rigor acima dos 97% (Kusuhara et al., 2007; Levy et al., 2008). Um outro método para distinção dos animais infectados em relação aos vacinados é a mensuração do rácio entre linfócitos T CD4+:CD8+ (Litster et al., 2014).

A imunocromatografia (IC) é um método de detecção de anticorpos reativos contra a proteína p15 e/ou glicoproteína gp41 (Crawford & Levy, 2007; Hosie et al., 2009; Ammersbach et al., 2013; Westman et al., 2015). Em 2015, foram desenvolvidos testes com base na técnica de imunocromatografia, onde foi também possível, como na técnica ELISA, a diferenciação de detecção de anticorpos para antígenos entre verdadeira infeção por FIV e animais vacinados, e com elevada sensibilidade e especificidade (Westman et al., 2015).

Quando ocorrem resultados positivos nas duas técnicas anteriormente referidas, testes rápidos em que existe a deteção de anticorpos anti-FIV é recomendado a sua confirmação por parte de teste com metodologia diferenciada, especialmente em caso de se tratar de animais com risco reduzido de contaminação da infeção e clinicamente assintomáticos, para esta confirmação, estão disponíveis diversas opções, sendo o PCR de seleção primordiale mais utilizado para confirmação de resultados (Ammersbach & Bienzle, 2011; Little et al., 2013). No entanto, por vezes os resultados do ELISA e da PCR são inversos, podendo levar a falsos-positivos ou falsos-negativos.

A técnica por PCR deteta o DNA províral quinze dias após o início da infeção e tem sido diligenciado como um método efetivo de determinação do estado de infeção num animal, tendo a capacidade de diferenciação entre um animal verdadeiramente infetado do vacinado (Ammersbach et al., 2013; Bienzle et al., 2013; Levy et al., 2008; Levy et al., 2008). Apresentando uma sensibilidade entre 41%-93% e uma especificidade entre 81%-100% em animais não vacinados, e ligeiramente abaixo em animais vacinados contra o FIV (em países onde esta é licenciada), dependendo a sua eficácia da estirpe e com maior sensibilidade para a estirpe A. (Slater et al., 2005; Crawford & Levy, 2007; Ammersbach & Bienzle, 2011; Bienzle et al., 2013).

Outros testes, como os testes de *Western blot* ou imunofluorescência (IFA) também puderam ser utilizados para deteção de anticorpos, mas são menos sensíveis e específicos em relação aos testes sorológicos utilizados regularmente em clínica. Estes testes também não têm a capacidade de diferenciação entre os animais infetados e vacinados (Little S, 2017; Levy J, 2008).

Resultados Falso-Negativos, é possível detetar níveis de anticorpos 2 meses após a infeção, no entanto, pode ocorrer uma resposta tardia, podendo prolongar-se até aos 4 meses para se dar a soroconversão (Sellon RK & Hartmann K, 2006; Colleran EJ, 2017). A sorologia pode ter resultado negativo inicialmente, devendo-se confirmar 60 dias após a última exposição. Também pode ocorrer durante o estágio terminal da doença, devido ao decréscimo de anticorpos abaixo dos níveis detetáveis (Nichols J et al., 2017).

Nos resultados falso-positivos, normalmente em animais bebés, anteriormente aos 6 meses de idade, por apresentarem anticorpos de origem materna, devendo este se repetir após esta idade, quando se dá o decréscimo satisfatório da imunidade materna. Não havendo possibilidade de distinção entre anticorpos adquiridos de infeção e anticorpos vacinais, estes últimos também terão resultados positivos, não reais (Gruffydd-Jones T, 2009; Little S, 2017). Devendo-se proceder à sua confirmação por testes fidedignos.

No caso de procedemos à sua confirmação, podem ser apresentados dois resultados. Obtendo teste de ELISA positivo e confirmação por teste de PCR negativo, neste caso, ou o animal terá idade inferior a 6 meses ou o PCR poderá não ser especificado para a estirpe viral. No caso de se obter resultado teste de ELISA negativo e PCR positivo, o animal está verdadeiramente infetado, mas onde ainda não se deu seroconversão (Crawford & Levy, 2007; Ammersbach & Bienzle, 2011).

Relativamente à triagem para se proceder à testagem para FIV, devem ser testados os animais recém-adquiridos, com ou sem a presença de outros gatos, por tratar-se de uma doença contagiosa, sem cura com impacto na saúde do animal, principalmente animais adotados com apresentações de lutas, animais com acesso à rua e/ou quintal com acesso a outros gatos representam alto risco de infeção, deveram ser testados regularmente. Também animais doentes (mesmo quando testado negativo anteriormente), ou também animais testados negativos, mas expostos a animais infetados. Idealmente deve ser realizado um segundo teste de confirmação, cerca de dois meses de intervalo do primeiro de forma a evitar falsos negativos, pela seroconversão. Em animais que convivem rotineiramente com animais seropositivos, estes deveram ser testados anualmente.

Todos os animais que iniciem o protocolo vacinal, devem ser testados para FIV e para FeLV, tendo em atenção a idade inferior aos 6 meses, e também todos os animais considerados reprodutores devem apresentar testagem negativa antes de iniciar reprodução. Os gatos que estejam inscritos como dadores de sangue para além de testados com testes rápidos, deveram apresentar resultados confirmados por PCR (Ettinger & Feldman, 2010).

4. Tratamento e cuidados de Retroviroses

A primeira medida a instalar num gato infetado por retroviroses é evitar o contacto com outros gatos, de forma a evitar o contágio de outros gatos e minimizar a probabilidade de possíveis infeções secundárias aos gatos infetados.

Não existe nenhum tratamento eficiente conhecido na eliminação do FIV ou do FeLV após a infeção, o animal permanece infetado o resto da sua vida. O tratamento antiviral para retrovírus está ainda em progresso e na sua maioria, os fármacos existentes, por diversos fatores, não são empregues, por questões de toxicidade, falta de eficácia, custos elevados ou por falta de disponibilidade no país. Grande parte dos fármacos antivirais utilizados em gatos é apenas licenciado no tratamento de indivíduos HIV positivos. Além de dispendiosos, muitos destes fármacos são tóxicos e/ou ineficientes em gatos, levando à diminuição frequente do seu recurso na

prática clínica (Hosie et al., 2009; Duarte et al., 2012). Também o número de estudos publicados se apresentam escassos, que suportam a sua utilização em Medicina Veterinária (Sellon & Hartmann, 2012). Têm sido utilizados e com sucesso, inibidores da protease específicos para retrovírus no tratamento do HIV (Sellon & Hartmann, 2012).

Os agentes utilizados são antivirais e/ou imunomoduladores, estes interferem com a replicação viral através de diferentes mecanismos, como, bloqueando a transcrição reversa, impedindo o vírus de interagir com os recetores da célula, inibindo a maturação viral, inibindo a fusão da membrana viral com a membrana celular, entre outros (Mohammadi & Bienzle, 2012; Taffin et al., 2014).

Os medicamentos disponíveis para o tratamento dos casos de retroviroses em gatos são antiretrovirais e imunomoduladores, em conjugação com um tratamento de suporte, em grande parte dos casos (McCaw et al., 2001; Hosie et al., 2009; Lutz et al., 2009).

O tratamento mais usual consiste em diminuir o progresso da doença, controlando a virémia e reforçando o sistema imune do animal infetado (Cohn, 2006; Ettinger & Feldman, 2010).

O tratamento antiviral com maior utilização contra retroviroses, especialmente em casos FIV positivos é a azidotimidina (AZT), é um nucleosídeo com capacidade de impedir a transcrição reversa. Estudos demonstram que o tratamento com AZT em infeções por FIV, leva a uma diminuição da carga viral, aumento da esperança média de vida e leva ao aumento dos níveis de CD4+. Este possui um efeito antiviral e também imunomodulador quando associado em casos de FIV. Esta terapia é tolerada pelos animais infetados entre aproximadamente os 6 meses e os 2 anos, posteriormente ocorrem resistências ou o seu efeito diminui ou desaparece. Consequentemente, os efeitos mielossupressores causados pela AZT levam a anemias não regenerativas, sendo essencial um controlo regular do hematócrito durante a terapêutica. Caso o hematócrito baixe a níveis inferiores a 20%, este terá de ser interrompido, só podendo ser retomado algumas semanas após e iniciar com meia dose. (Bisset L.R., 2002; Sellon & Hartmann, 2006; Belak et al., 2009; Mohammadi & Bienzle, 2012; Schwartz et al., 2014; Hartmann, 2015).

Recetes estudos, clínicos e experimentais, referem que o fármaco de eleição no combate à infeção por FeVL é o raltegravir, um inibidor da integrase, demonstra grandes benefícios clinicopatológica e também a nível de parâmetros de infeção, como a carga viral. No estudo não houve remissão, então deverá ser um tratamento continuo (Boesch A, et al. 2015; Morais de Almeida & Pedroso, 2015).

Na Tabela abaixo, estão demonstrados alguns dos fármacos empregues no tratamento de FIV e/ou FeLV e a sua funcionalidade.

Os cuidados de isolamento de animais infetados são fundamentais, tanto na proteção dos mesmo como a também, embora que em menor probabilidade dos animais infetados, no caso dos animais infetados, estes necessitam de cuidados proteção a possíveis infeções oportunistas. Alguns estudos evidenciam a suscetibilidade destes animais a agentes patogénicos oportunistas, bem como também podem desencadear uma fase terminal de infeção por vírus da imunodeficiência felina. Gatos infetados por retrovírus necessitam ainda de cuidados e tratamento especiais, de forma a que o seu bem-estar seja prioritário e proporcionado, sendo complicado em locais com grande densidade populacionais (Levy et al., 2008a; Lutz et al., 2009, Ettinger & Feldman, 2010).

O acompanhamento veterinário semestral destes animais é indicado, de forma a controlarse o peso do animal e analiticamente, onde deve compreender um hemograma, painel bioquímico e urianálise (Richards, 2005; Levy J. et al., 2008a; Ettinger & Feldman, 2010). Devem também ser orientadas medidas profilática de suporte a animais infetados antes de um procedimento cirúrgico, como antibióticos, pois estes ficam suscetíveis a agentes oportunistas, apesar de suportarem os procedimentos cirúrgicos. No decorrer do recobro, devem ser isolados a possíveis animais doentes, principalmente doenças infecciosas respiratórias (Levy J. et al., 2008b; Belak et al., 2009; Lutz et al., 2009).

Tabela 3 – Demonstração de alguns fármacos antivirais e imunomoduladores empregues no tratamento de retroviroses – Adaptado de Hartmann, K. (2015). Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(11), 925–939

Fármaco	Categoria	Vírus	Estudos controlados efetuados em animais naturalmente infetados
Raltegravir	Antiviral	FeLV	Sem estudos efectivos
Azidotimidina (AZT)	Antiviral	FIV/ FeLV	Sem estudos efectuados
Bacilo de CalmetteGudeni	Imunomodulador	FIV/FeLV	Sem estudos efectuados
Lactofemina bovina	Imunomodulador	FIV/ FeLV	Sem estudos efectuados
Didanosina	Antiviral	FIV/ FeLV	Sem estudos efectuados
Dietilcarbamazina	Imunomodulador	FIV/ FeLV	Sem estudos efectuados
Interferão-omega felino	Imunomodulador, antiviral	FIV/ FeLV	Melhorou a esperança média de vida
Levamisol	Imunomodulador	FIV/ FeLV	Sem estudos efectuados
Imunomodulador de linfócitos T	Imunomodulador	FIV/ FeLV	Sem estudos efectuados

Propionibacterium acnes	Imunomodulador	FIV/ FeLV	Sem estudos efectuados
Interferão-alfa recombinante humano	Imunomodulador, antiviral	FIV	Diminuiu níveis de virémia
Serratia marcescens	Imunomodulador	FIV/ FeLV	Sem estudos efectuados
Staphylococcus protein A	Imunomodulador	FIV/ FeLV	Sem efeito
Suramina	Antiviral	FIV/ FeLV	Sem estudos efectuados
Zidovudina	Antiviral	FeLV	Diminuiu os níveis de antigenicidade da p27

5.Tratamento sintomático

Animais infetados por retroviroses necessitam de cuidados e tratamentos especiais, de forma a manter o seu bem-estar (Levy et al., 2008; Lutz et al., 2009).

O ponto principal do tratamento sintomático passa pela rápida identificação e adaptação terapêutico do mesmo, deve ser instaurado assim que possível, adaptado às necessidades de cada caso particularmente, com vista a melhorar a qualidade de vida do gato (Hartmann, 2005; Levy & Crawford, 2005; Levy et al., 2008; Hosie et al., 2009; Lutz et al., 2009). Terapêutica com imunossuppressores ou supressores da medula óssea devem ser revistos, podendo piorar o estado clínico do animal,

abrindo-se exceção para casos de doenças imunomediadas (Lutz et al., 2009; Ettinger & Feldman, 2010). O uso de anti-inflamatórios corticosteróides por períodos longos no tratamento de estomatite crónica, por exemplo, é debatida pelos seus efeitos de imunodepressão, a longo prazo. O stress do animal deve ser evitado, mantendo o seu bem-estar geral o mais possível, está indicada uma alimentação nutricionalmente completa e equilibrada e deve ser evitada carne e produtos lácteos crus, de forma a manter prolongada a vida do doente (Sellon & Hartmann, 2006; Ettinger & Feldman, 2010).

Aquando a deteção de infeção por retrovírus e sintomatologia inespecífica, as possíveis infeções secundárias devem ser tratadas de forma preventiva, com antibioterapia. As transfusões sanguíneas podem ser necessárias e são recomendadas nos casos que apresentem anemia, na sua maioria a fluidoterapia é instaurada (Lappin, 2006; Levy J. et al., 2008). O linfoma associado ao FeLV dispõe de um protocolo de tratamento determinado, assentando sobretudo na quimioterapia e podendo em alguns casos entrar em remissão (Gunn-Moore, 2008; Lutz et al., 2009).

6. Prevenção e Controlo

Instaurar medidas profiláticas é essencial, de forma preventiva e minimizar as possibilidades de infeções por retrovírus. Uma boa comunicação e a confiança entre os proprietários e médicos veterinários é importante, assim como protocolos de análises laboratoriais pioneiros e instauração da vacinação (Levy et al., 2008). O estado de infeção do animal é dos primeiros passos a ter em conta na prevenção de infeções por retrovírus, passando também pela origem do animal e o seu estado social. Na Europa, a vacinação para o FeLV encontra-se disponível, fornecendo uma boa proteção, no entanto a vacinação para FIV não se encontra credenciada na Europa (Hosie et al., 2009).

A *European Advisory Board on Cat Diseases* (ABCD) e a *American Association of Feline Practitioners* (AAFP) aconselham a testagem de gatos para infeções de FIV e FeLV por rotina e fazendo parte do protocolo profilático (Levy et al., 2008; Möstl et al., 2013).

Outra medida preventiva importante é o isolamento dos animais infetados, bloqueando a dispersão do vírus e consequentemente também reduzindo o contato com possíveis agentes secundários oportunistas. Em gatis e acolhimentos/associações, deveram haver espaços diferenciados para animais com suspeita, e

testagem precoce à entrada de animais novos (Levy et al., 2008; Lutz et al., 2009; Möstl et al., 2013).

7. Estudo Epidemiológico

7.1. Objetivos

O principal objetivo desta dissertação foi determinar a frequência de FIV e FeLV na área metropolitana de Lisboa.

Os objetivos específicos deste estudo passam pela caracterização da população de gatos quanto a idade, sexo, estado de esterilização, origem e habitat; e a sua relação entre os casos positivos para infeção por retrovírus, FIV e FeLV, com algumas variáveis epidemiológicas intrínsecas, como sexo, a idade, estado de esterilização e extrínsecas, como a origem dos animais, o seu habitat.

II. Material e Métodos

1. Tipo de estudo

É estudo epidemiológico observacional analítico do tipo transversal, isto é, um estudo importante na avaliação da frequência de doenças, neste caso realizado numa amostra populacional de gatos na área metropolitana de Lisboa, onde também foi relacionado com diversas características intrínsecas e extrínsecas dos animais e sem o prévio conhecimento da sua condição sanitária para retrovíroses.

1.1. Amostragem populacional

A amostragem realizou-se sem critérios significativos de seleção, sendo todos os gatos em que o seu historial era desconhecido para FIV e FeLV, que apresentassem sinais clínicos suspeitos de retrovírus ou simplesmente por rotina. Entram no estudo, de uma forma geral, quaisquer animais em que se realizasse o teste rápido ou por PCR, tomando em atenção algumas características significativas, como a idade do animal à realização do teste, gatos com idade inferior a 6 meses não entraram no estudo.

1.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão passaram por todos os animais independentemente do sexo, estado reprodutivo e habitat que foram examinados no hospital veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Lusófona, entre janeiro de 2019 e

fevereiro de 2022 e que foram testados para FIV/FelV. Os critérios de exclusão passaram pela exclusão de todos os animais que apresentavam idade <6 meses, teste inconclusivo ou duvidoso e também todos os animais que não se apresentassem para testagem de FIV/FelV. Os animais poderiam estar sob diferentes enquadramentos e nas seguintes condições, gatos com tutor, com acesso a via pública sem controlo ou identificação; gatos de colónia (em zonas protegidas por alguém que os alimenta e com quem interagem); gatos que vivem em gatis municipais ou de associações; gatos errantes, sem qualquer tipo de controlo (gatos assilvestrados; gatos abandonados há imenso tempo e que deixaram de ser sociáveis; gatos nascidos nesta condição) e por fim gatos com donos, indoor exclusivos.

Os critérios de exclusão, passaram pela eliminação de todos os gatos que apresentavam menos de 6 meses de idade e todos os gatos em que não realizado qualquer tipo de testagem para FIV/FelV; também amostras não identificadas corretamente ou que apresentavam falta de dados; testes que apresentavam resultado indeterminado.

1.3. Período de estudo

Como referido anteriormente o período de estudo ocorreu num intervalo de 3 anos e 1 mês (de janeiro de 2019 a fevereiro de 2022). Todas as recolhas foram efetuadas no Hospital veterinário da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT), algumas amostras foram processadas em laboratórios externos no início da recolha e no laboratório de Análises Clínicas do Hospital escolar nos anos seguintes.

1.4. Caracterização da amostra populacional

No seu total, a amostragem do estudo incluiu 450 gatos, entre errantes e domésticos, de ambos os sexos, diferentes idades e origens entre outras variáveis. No entanto, 25 das amostras não estavam identificadas, ou apresentavam falta de dados pelo que foram excluídas. Quatro amostras apresentaram-se inconclusivas para o diagnóstico das infeções pelos dois retrovírus e assim também excluídas, formando assim uma total de 421 gatos na amostragem em estudo, sendo que 2 amostras se apresentavam duvidosas para infeção por FelV, mas foram incluídas no estudo. Cada animal foi submetido a um *check-up* geral, no qual se avaliou diversas características, como a idade, o sexo, a origem, estado de esterilização, o estado

profilático. A idade é uma variante difícil de determinar, uma vez que grande parte dos animais são de rua, não sendo possível conhecer a sua história pregressa, o cálculo em diversos casos, foi aproximado através da avaliação dentária e assim foi dividida em três classes: os juvenis, animais com menos de dois anos, animais adultos, entre os dois e os seis anos e por último, os seniores, animais com mais de 6 anos. O sexo foi diferenciado entre macho e fêmea, sendo depois subdividido entre animais com ou sem esterilização realizada. Finalmente, a origem, onde se poderia registar o local onde o animais permanecia, como se era *indoor*, de colónia ou gatil, e se existia acesso a exterior. Após a recolha de dados e o *check-up*, foi realizada a recolha de amostra sanguínea, preferencialmente nas veias jugulares dos gatos e colhidos cerca de 2 ml de sangue periférico para um tubo com anticoagulante (EDTA ou heparina). Após a recolha da amostra, foram utilizados testes rápidos, com resultado em 15 minutos. Cada ficha clínica está articulada à amostra biológica através da identificação do animal, na ficha e conjuntamente nos tubos de recolha. Os dados recolhidos em consulta foram registados numa base de dados informática no decorrer do estudo.

Os animais que têm como destino a adoção são sujeitos a teste antes de serem entregues, e se apresentarem > 6 meses de idade, ou repetição de teste se na altura da adoção apresentarem < 6 meses.

1.5. Métodos de diagnóstico

Num total de 421 amostras de sangue total anticoaguladas aptas obtidas de uma população de animais, entre saudáveis e doentes, que se procedeu à análise para diagnóstico de FIV e FeLV, através de dois métodos: ELISA e PCR.

O diagnóstico da infeção por retrovírus, FIV e FeLV, foi realizado maioritariamente através do método de ELISA e, em alguns casos através de PCR, sendo este para diagnóstico ou para confirmação. Os testes rápidos utilizados foram o SensPERT® e SNAP® *FIV/FeLV Combo*, que consiste num imunoensaio rápido para deteção do antígeno p27 do vírus da leucemia felina ou a presença de anticorpos particulares do FIV, indicador de exposição ao vírus da imunodeficiência felina e que pode apresentar infeção ativa.

A amostra biológica processada foi sangue total, a cada animal foi recolhido sangue e posteriormente colocado em tubo com anticoagulante EDTA e o procedimento elaborado em concordância com o protocolo disponibilizado pelo fabricante.

Em alguns casos foi necessário sedação para conseguir a recolha, em outros a recolha foi feita em simultâneo com o procedimento de controlo proliferativo, uma vez que na sua maioria são animais não habituados à manipulação, de rua ou colónias. As amostras que apresentavam sinais de hemólise foram descartadas pelo risco de falsos positivos/negativos. Posteriormente, estas amostras foram submetidas a testes rápidos de imunocromatografia para presença de anticorpos de FIV ou antígenos de FeLV, ou em caso de necessidade de confirmação por resultado inconclusivo ou duvidoso sujeitas a teste de PCR.

A amostra recolhida poderá também ser utilizada como amostra a fresco ou colocada em anticoagulante (EDTA), sendo este último mais eficiente. O método de execução do teste rápido SensPERT® FIV/FeLV é idêntico para as duas infeções, cada teste contém dois poços, um para o FIV e outro para o FeLV, no caso do FeLV são colocadas duas gotas de sangue (10 µl) no poço indicado e em seguida colocadas 2 gotas de reagente no mesmo poço da amostra. No caso do FIV, é colocada apenas uma gota de sangue da amostra e duas gotas do reagente, ambos no poço de amostragem específico para o FIV. O resultado é visível ao fim de 10-15 minutos, sendo que poderá sofrer alteração quando avaliado com intervalo de tempo muito alargado, resultados lidos após os 15 minutos eram descartados. O teste era considerado válido se o controlo positivo se apresentar legível na janela de resultados e com o aparecimento de uma linha e sem alterações na restante janela, sendo assim considerado negativo para a infeção. Caso o teste apresente o aparecimento de duas linhas, então o resultado do teste representa o diagnóstico da infeção pelo vírus da leucemia felina ou vírus da imunodeficiência felina, consoante a janela em que eram visíveis as duas marcas, indicando a presença do antígeno p27 ou presença de anticorpos específicos, pelo contacto com vírus no gato testado.

No caso do teste SNAP® FIV/FeLV Combo o método de execução é ligeiramente diferente em relação aos demais testes rápidos. Inicia-se por deixar os componentes equilibrar à temperatura ambiente durante 30 minutos, pois o seu armazenamento é a temperaturas baixas. Através de uma pipeta são dispensadas 3 gotas de amostra no tubo de amostra, conjugadas com 4 gotas do reagente, nesse mesmo tubo. Em seguida procede-se a homogeneização, invertendo o tubo em cerca de 3-5 vezes. Colocou-se o dispositivo numa superfície plana e colocou-se o conteúdo do tubo de amostra no poço próprio. A amostra flui através da janela de resultados, e chega ao círculo de ativação, equiparado ao controlo positivo. Quando este aparecimento ocorre, é comprimido o ativador até que fique apoiado ao corpo do dispositivo. O resultado é legível através do aparecimento de círculos destinados ao

FIV e FeLV, aqui o indicador de infeção por FeLV lê-se pelo aparecimento do círculo do lado direito.

Ambos os testes apresentam uma especificação considerável, sendo ambos fidedignos.

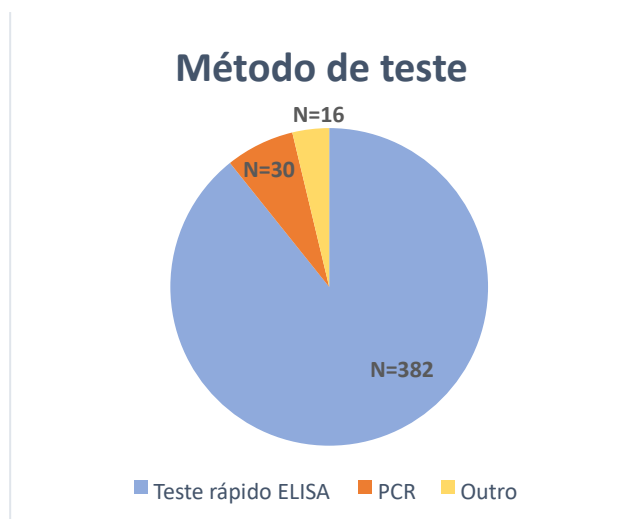


Figura 6- Esquema quantitativo do número de gatos positivos e negativos para o FIV e FeLV em relação ao tipo de teste.

1.6. Análise de dados

Foi elaborada uma base de dados, com recurso ao programa informático Microsoft Office Excel e inserida detalhadamente a informação descritiva dos 421 gatos pertencentes ao estudo.

Através desta base de dados foi elaborada uma análise da amostragem populacional, correlacionando com variáveis de caracterização intrínseca, sexo e idade, e de caracterização extrínseca, origem. Foram presumidas as frequências aparentes por infeções por FeLV e FIV.

O tipo de teste estatístico aplicado para o cálculo foi o fisher's exact test

III. Resultados

1. Caracterização da amostra populacional

A amostra populacional considerada para avaliação no estudo, foi de 421 animais. Dos quais a presença de antígeno p27 de FeLV foi positiva em 47 animais e

a presença de anticorpos antiFIV, positiva em 44 animais e positiva para ambos em 9 animais. E sendo os casos negativos 321 gatos. Em alguns casos não se encontrava integralmente todos os dados da ficha clínica, sendo que a amostra populacional foi reduzida apenas aos casos devidamente preenchidos com todas as variáveis.

Nas tabelas abaixo apresenta-se a caracterização da população em estudo, casos positivos e correspondente às variáveis intrínsecas, sexo e idade e as variáveis extrínsecas, origem e acesso. De entre os animais cuja informação relativa ao sexo era conhecida, 66 eram machos e 34 eram fêmeas. Assumindo a percentagem dos animais cuja informação relativa à idade que era conhecida, 20 eram juvenis, com idade até aos 2 anos, 33 apresentavam idades entre os 2 e os 6 anos, 42 eram seniores, com idade superior a 6 anos e 2 com idade indeterminada.

A esmagadora maioria dos gatos testados no presente estudo foram categorizados entre gatos errantes e gatos de colónia. De entre outras categorias, como gatos de domicílio *indoor* ou *outdoor*. Os restantes critérios foram a idade dos animais, considerando com idade superior a 6 meses na observação dos dentes caninos definitivos, um dos fatores. Também o sexo, macho ou fêmea e o fator reprodutivo, com esterilização na fêmeas e castração nos machos.

Tabela 4- Caracterização da amostra populacional em relação às variáveis intrínsecas, sexo e idade.

Variáveis	FeLV positivo % (N=47)	FIV positivo % (N=44)	FIV/FeLV positivo % (N=9)
Idade (anos)			
<2	27.66 (n=13)	9.09 (n=4)	0 (n=0)
2-6	38.30 (n=18)	34.09 (n=15)	66.66 (n=6)
>6	31.91 (n=15)	56.82 (n=25)	22.22 (n=2)
Desconhecido	2.13 (n=1)	0 (n=0)	11.11 (n=1)
Sexo			
Macho não castrado	12.77 (n=6)	25 (n=11)	55.55 (n=5)
Fêmea não esterilizada	17.02 (n=8)	2.27 (n=1)	0 (n=0)
Macho castrado	29.79 (n=14)	56.81 (n=25)	33.33 (n=3)
Fêmea esterilizada	38.30 (n=18)	13.63 (n=6)	0 (n=0)
Desconhecido	2.13 (n=1)	2.27 (n=1)	11.11 (n=1)

Considerando que o grupo de testes de ELISA utilizados na deteção para o FeLV demonstram uma sensibilidade entre 92.3% (IC de 95%: 79.7-97.3), este primeiro nos teste Snap Combo e de 94.9% (IC de 95%: 83,1-98,6%) nos Virachek FeLV e uma especificidade de 97.3% (IC de 95%: 95.5-98.4) e de 98,4% (IC de 95%: 96,8- 99,2%) e para o FIV, uma sensibilidade de 92.6 (IC de 95%: 82.4-97.1) no caso do teste Virateck FIV e de 100 (IC de 95%: 93.1-100) no teste Snap Combo e uma especificidade de 99.8 (IC de 95%: 98.8-100) e de 99.6 (IC de 95%: 98.5-99.9), respetivamente (Hartmann et al., 2007), e que a frequência aparente de doença foi 100/421 na totalidade, e foi de 47/100 para infeção por FeLV, 44/100 para infeção por FIV e de 9/100 para infeção de ambos os retrovírus.

Após realização dos testes, e de acordo com a base de dados recolhida, a tabela acima, demonstra a caracterização da população em relação às variáveis intrínsecas. Dos animais em que a informação era conhecida foram identificados 100 animais positivos, de entre FeLV (47animais), FIV (44 animais) ou ambos (9 animais), 319 negativos e 2 duvidosos para infeção por FeLV, e estes últimos 2 resultados duvidosos não foram contabilizados para o estudo de resultados. Dos 100 resultados positivos, 16 apresentavam idade inferior a 2 anos, 29 animais compreendidos entre os 2 e os 6 aos de idade, e 42 animais acima dos 6 anos. Dos 2 resultados duvidosos, 1 apresentava idade inferior a 2 anos e outra idade entre os 2 e 6 anos. Em relação ao sexo, dos 100 positivos, 64 eram machos, sendo que 22 eram machos não esterilizados e 42 gatos machos esterilizados, 33 fêmeas, sendo 24 fêmeas não esterilizadas e 9 fêmeas esterilizadas. Dos 2 duvidosos, ambas fêmeas, uma destas esterilizada.

Tabela 5- Caracterização da amostra populacional em relação às variáveis extrínseca, a origem e o acesso.

Variáveis	FeLV positivo % (N=47)	FIV positivo % (N=44)	FIV/FeLV positivo % (N=9)
Origem			
Canil/gatil Municipal	12.77 (n=6)	6.81 (n=3)	33.33 (n=3)
Associação	27.66 (n=13)	38.63 (n=17)	11.11 (n=1)
Privado	57.45 (n=27)	54.55 (n=24)	44.44 (n=4)
Grupo resgate	2.13 (n=1)	0 (n=0)	0 (n=0)
Desconhecido	0 (n=0)	0 (n=0)	11.11 (n=1)
Acesso			
S/ acesso exterior	48.94 (n=23)	40.91 (n=18)	0 (n=0)
C/ acesso exterior	42.55 (n=20)	34.09 (n=15)	44.44 (n=4)
De colonia/rua	0 (n=0)	0 (n=0)	22.22 (n=2)

Desconhecido	8.51 (n=4)	25 (n=11)	33.33 (n=3)
--------------	------------	-----------	-------------

No que diz respeito às variáveis extrínsecas, a tabela acima, demonstra a caracterização da população em relação às variáveis extrínsecas. Dos animais em que a informação era conhecida, dos 100 resultados positivos, 12 apresentavam origem de gatil municipal, 31 com origem de associação, 1 de grupo de resgate e outro de origem desconhecida. Dos 2 resultados duvidosos, 1 apresentava origem de privado e outro de associação. Em relação ao acesso/ambiente, dos 100 positivos, Dos 5 duvidosos, 1 era macho não esterilizado e 4 fêmeas, duas destas esterilizadas. Em relação ao acesso 41 animais eram restritos a acesso exterior, 39 com acesso a exterior, 2 animais eram de colônia confirmada e 18 com desconhecimento do seu acesso/ambiente. Dos 2 duvidosos, o de origem privada era restrito a acesso exterior e o outro de associação sem dados do seu contacto com o exterior.

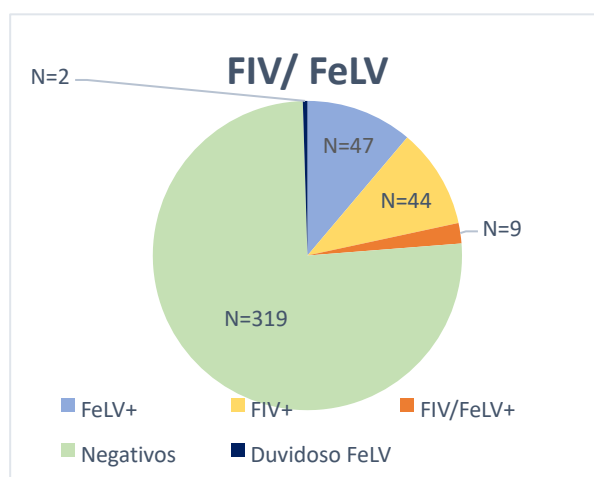


Figura 7- Esquema quantitativo do número de gatos positivos, negativos e duvidosos para o FIV e FeLV.

Foram procuradas correlações entre os resultados alcançados nos testes e as variáveis de caracterização, intrínseca e extrínseca dos animais. Não foram encontradas relações significativas, exceto entre a positividade para infecção por retrovírus e a idade.

Aparenta existir alguma relação entre a positividade na infecção por FIV e a idade, que sugere que os animais mais velhos têm maior frequência da doença. E também em uma relação entre a infecção por FeLV e a idade que sugere a relação entre os animais considerados de idade adulta apresentarem maior frequência da doença. Essa relação pode ser observada na figura 8, abaixo.

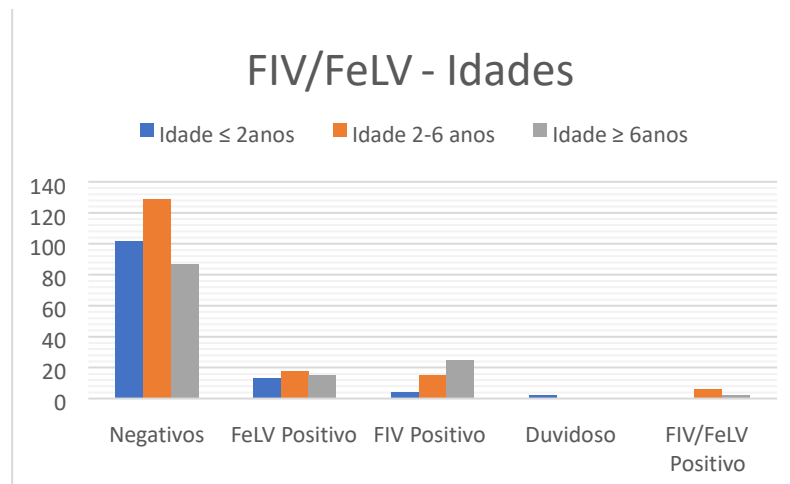


Figura 8- Representação gráfica do número de gatos positivos e negativos para o FIV e FeLV e a sua relação com a idade.

Tabela 6 -Relação entre as variáveis da idade dos animais e infeção pelo vírus da leucemia felina e vírus da imunodeficiência felina.

Idade <2 anos	FeLV	FIV	Total	<i>pvalue</i>
Positivos (n)	13	4	17	0.0412
Negativos (n)	105	114	219	
Total (n)	118	118	236	

Também como demonstrado na tabela acima, e de uma outra perspectiva, a relação entre a idade do animal e a infeção por FIV ou FeLV é um ponto de conexão entre estas duas variáveis, sendo que neste estudo, e em outros estudos já havia sendo observado estes resultados.

Parece também existir correlação no que diz respeito ao sexo, sendo relacionado os sexos dos animais, fêmea e macho, e a variante de infeção por FIV e também na relação entre as variantes do sexo dos animais e infeção por uma das infeções de FIV ou FeLV, onde também há relevância, conforme mostra a tabela abaixo.

Tabela 7- Relação entre as variáveis do sexo dos animais e por uma das infeções, vírus da imunodeficiência felina ou vírus da leucemia felina.

Sexo	FIV positivo	FIV Negativo	Total	<i>pvalue</i>
------	--------------	--------------	-------	---------------

Macho (n)	36	183	219	0.0001
Fêmea (n)	7	181	188	
Total (n)	43	364	407	

Tabela 8 - Relação entre as variáveis do sexo dos animais e infeção pelo vírus da imunodeficiência felina.

Sexo	FeLV positivo	FIV positivo	Total	<i>pvalue</i>
Macho (n)	20	36	56	0.0001
Fêmea (n)	26	7	33	
Total (n)	46	43	89	

IV. Discussão

Este estudo demonstrou uma frequência de 11.2% positivos para FeLV, 10.5% para FIV e 2.14% de positividade para ambos, numa amostra de 421 gatos, sendo de realçar e com base nos estudos apresentados em Portugal, consideramos que este estudo de grande importância na avaliação destas doenças, apresentando um número de animais indiscutivelmente superior.

Os resultados apresentados neste nosso estudo são semelhantes a um outro estudo realizado em Lisboa, por Mariana Turras, que obteve uma prevalência aproximada à frequência apresentada neste estudo. Estes resultados indicam uma frequência próxima nesta população em relação à descrita em Portugal na bibliografia consultada.

É de realçar que neste estudo não foram realizados testes confirmatórios, por PCR, a todos os animais, apenas nas amostras que se apresentaram duvidosas ou por outro motivo específico, o que pode conduzir à probabilidade da ocorrência de falsos negativos, que não foram detetados nos testes rápidos, embora os testes rápidos apresentem grande eficiência, consequentemente, se tal ocorreu, estes não foram contabilizados nos cálculos da frequência da doença. Os resultados obtidos neste estudo apresentam-se de acordo, em relação à bibliografia apontada, atingido os 11.2% para infeção por FeLV e 10.5% para infeção por FIV (Studer N et al., 2019).

O facto de termos observado uma maior frequência de FIV em machos castrados, de origem privada e de idade superior a seis anos é controverso ao indicado pela bibliografia. Isto pode deverse ao facto de a quantidade de animais na amostragem ser esta também de origem privada na sua maioria, pois a recolha de dados baseou-se em animais que eram transportados ao hospital veterinário da universidade Lusófona.

No caso do FeLV obtivemos uma frequência maior em fêmeas esterilizadas, também estas de origem privada e com idade compreendida entre os dois e seis anos, embora pouco significativa em relação aos machos castrados, o que se mostra de acordo com o defendido por diversos autores, onde a predisposição sexual na infeção por FeLV é inexistente (Hartmann, 2006; Levy et al., 2006; Gleich et al., 2009; Little et al., 2009; Bande et al., 2012). Contudo, existem autores em que estes resultados se apresentam contra o descrito, que defendem uma maior predisposição para a infeção por FeLV em machos em relação a fêmeas, embora com uma diferença pouco acentuada (Bandecci et al., 2006; Danner, 2007; Hartmann k., 2012).

No que diz respeito ao acesso, o estudo mostrou, em relação à infeção por FeLV, um maior número em relação a animais de privado sem acesso a exterior, o que vai em desacordo com o descrito bibliograficamente, uma vez que animais com contacto com o exterior, apresenta uma maior probabilidade de adquirir a infeção. O mesmo ocorre para a infeção por FIV, em que o estudo apresenta uma maioria em gatos de privado sem acesso a exterior. Embora, em ambas as infeções, a diferença em relação a privado com ou sem acesso a exterior seja pouco relevante.

Estes resultados podem dever-se ao facto que na sua maioria, o presente estudo assentar numa amostragem maioritariamente de origem privada, onde o animais eram levados ao hospital, sendo uma população constituída por animais muitas vezes adotados da rua e que se tornam gatos de casa.

Assim conclui-se que o valor de frequência obtido no presente estudo para o FeLV de 11.4% (n=47/421), para o FIV de 10.5% (n=45/421) e positivo para ambos os retrovírus FIV/FeLV de 2.14% (n=9/421) se encontra dentro da média dos estudos apresentados em Portugal e de acordo com o descrito na Europa, onde a prevalência de infeção por FeLV se apresenta entre valores de 3,5 a 15,6% (Gleich et al., 2009; Spada et al., 2012; Chhetri et al., 2013; Studer N et al., 2019). Mostrando que existe a ponderância de assumir a extrapolação para a totalidade da população de gatos em Portugal, embora os estudos ainda sejam mínimos para assegurar a prevalência de infeção por retrovírus em Portugal.

Segundo a bibliografia, a prevalência de FIV em Portugal é superior aos resultados obtidos, tendo sido apresentados estudos que demonstram uma prevalência entre 11.4% e 13.8%. Existem poucos estudos em Portugal, de entre eles temos dois que decorreram no ano de 2014, pela autora Mariana Turras, determinou a prevalência de FIV e FeLV na zona metropolitana de Lisboa, que, através de teste rápido FIV/FeLV, obteve uma prevalência de 8,0% positivo para FeLV e 11,4% tiveram um resultado positivo para FIV. Outra autora, também esta em 2014, realizou um estudo, onde numa amostra de 90 gatos, na ilha de S. Miguel, Açores, apresentou uma prevalência 13.3% de infetados para FIV e de 2.2% para FeLV (Botelho, S., 2014).

Num outro estudo, este em 2017, o autor apresentou um estudo da prevalência de FIV e FeLV na ilha de Faro, onde obteve uma prevalência de 8,7% (13/150) para FeLV e para o FIV de 13,8% (21/152) (Reis, M., 2017). Contudo é discutível que estes resultados indiquem uma prevalência próxima à realmente existente na população de gatos em relação à bibliografia descrita em Portugal, devido aos poucos estudos existentes.

V. Conclusão

Em Portugal os estudos epidemiológicos existentes até à data englobam amostras populacionais pequenas.

Assim, o estudo descrito, de entre os existentes apresenta uma amostra populacional razoável, sendo assim uma boa contribuição para a caracterização das doenças em Portugal, mais precisamente na zona metropolitana de Lisboa.

O facto, de na sua maioria, os animais da amostragem se apresentarem de domicílio e terem sido transportados ao hospital pelos tutores, dá-nos algumas lacunas no estudo, uma vez que estes retrovírus são na sua maioria de transmissão e contaminação em animais errantes. Embora num estudo se apresente uma boa frequência de gatos de associação e canil/gatil, que na sua anamnese são originários e resgatados de rua.

De qualquer forma este estudo tem uma contribuição significativa, pelo número de amostragem e também por, há alguns anos que não havia um estudo na área metropolitana Lisboa, também o facto de não haver a limitação na origem do gato em estudo, nos mostra de uma forma mais aleatória e representativa em Portugal.

Os resultados obtidos no estudo, demonstraram uma frequência aparente de 100/421 na sua totalidade para positivos a retrovírus, de 44/100 para infeção por FIV, de 47/100 para FeLV e 9/100 de infeção para ambos os retrovírus, assim e com base no estudo, mostra-se que o FeLV apresente uma maior frequência em relação ao FIV, discordando de outros estudos apresentados em Portugal.

No que diz respeito à relação com diversas características, mostrou-se significativamente a relação entre o sexo e positividade entre FIV e FeLV, apresentando o gato macho FIV positivo em maior número e gata fêmea FIV positivo em menor número.

Com os valores de frequência conseguidos neste estudo, e também como ocorre em outros estudos, a implementação de práticas preventivas, de forma a minimizar a transmissão destes retrovírus e até, a longo prazo, conseguir-se a erradicação destas doenças com tanta importância na medicina veterinária e na medicina felina.

Em perspetivas futuras, é importante a implementação das medidas profiláticas anteriormente mencionadas, mas também é de grande importância estudos de profundidade da destas doenças, de forma a conseguirmos colmatar doença, entender de forma mais sucinta a incubação e desenvolvimento dos retrovírus no gato.

Outra medida que seria muito benéfica, era a possibilidade de desenvolvimento da vacina para o FIV, sendo que esta deveria ser implementada na profilaxia.

Assim existe uma maior necessidade de mais estudos e em maior escala, para se poder desenvolver medidas mais eficazes para controlar a transmissão e proliferação destes retrovírus.

VI. Referências bibliográficas

- Abdollahi-Pirbazari, M., Jamshidi, S., Nassiri, S. M., & Zamani-Ahmadmahmudi, M. (2019). Comparative measurement of FeLV load in hemolymphatic tissues of cats with hematologic cytopenias. *BMC veterinary research*, 15, 1-7.
- Almeida, N.R., Danelli, M.G.M., da Silva, L.H.P., Hagiwara, M.K., & Mazur, C. (2012). Prevalence of feline leukemia virus infection in domestic cats in Rio de Janeiro. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(8), 583–6.
- Ammersbach, M., & Bienzle, D. (2011). Methods for assessing feline immunodeficiency virus infection, infectivity and purification. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 202-214.
- Ammersbach, M., Little, S., & Bienzle, D. (2013). Preliminary evaluation of a quantitative polymerase chain reaction assay for diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(8), 725–9.
- Anai, Y., Ochi, H., Watanabe, S., Nakagawa, S., Kawamura, M., Gojobori, T., & Nishigaki, K. (2012). Infectious endogenous retroviruses in cats and emergence of recombinant viruses. *Journal of Virology*, 86(16), 8634–44.
- Arjona, A., Escolar, E., Soto, I., Barquero, N., Martin, D., & Gomez-Lucia, E. (2000). Seroepidemiological survey of infection by feline leukemia virus and immunodeficiency virus in Madrid and correlation with some clinical aspects. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(9), 3448–9.
- Avila A, Reche A, Kogika MM, et al. Occurrence of chronic kidney disease in cats naturally infected with immunodeficiency virus. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 760–761.
- Bandecchi, P., Dell’Omodarme, M., Magi, M., Palamidessi, A., & Prati, M.C. (2006). Feline leukaemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus

infections in cats in the Pisa district of Tuscany, and attempts to control FeLV infection in a colony of domestic cats by vaccination. *The Veterinary Record*, 158(16), 555–7.

- Bande, F., Arshad, a. A., Hassan, L., Zakaria, Z., Sopian, N. A., Rahman, N. A., & Alazawy A. (2012). Prevalence and risk factors of feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus in peninsular Malaysia. *BMC Veterinary Research*, 8.
- Baneth, G., Kass, P. H., Steinfeld, D., & Besser, M. (1999). A seroepidemiological study of feline coronavirus, feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus among cats in Israel. *Israel Journal Of Veterinary Medicine*, 54.
- BARR, M. C., ZOU, L., LONG, F., HOOSE, W. A., & AVERY, R. J. (1997). Proviral organization and sequence analysis of feline immunodeficiency virus isolated from a Pallas' cat. *Virology*, 228(1), 84-91.

- Beall MJ, Buch J, Cahill RJ, et al. Evaluation of a quantitative enzyme-linked immunosorbent assay for feline leukemia virus p27 antigen and comparison to proviral DNA loads by real-time polymerase chain reaction. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2019; 67.
- Beatty JA. 2017. Feline Immunodeficiency Virus Infection. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. Missouri: Elsevier. p. 971– 983.
- Bęczkowski, P. M., Hughes, J., Biek, R., Litster, A., Willett, B. J., & Hosie, M. J. (2014). Feline immunodeficiency virus (FIV) envrecombinants are common in natural infections. *Retrovirology*, 11(1), 1-10.
- Belak, S., Hosie, M., & Addie, D. (2009). Feline immunodeficiency ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine Surgery*, 11, 575.
- Belgard, S. (2010). *Bedeutung verschiedener Infektionserreger bei der chronischen Gingivostomatitis der Katze* (Doctoral dissertation, Imu).
- Bienzle, D., Little, S., & Ammersbach, M. (2013). Preliminary evaluation of a quantitative polymerase chain reaction assay for diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, 725-729.
- Bisset LR, L. H. (2002). Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. *Antiviral Res*, 53, 35.
- Blanco, K., Peña, R., Hernández, C., Jiménez, M., Araya, L. N., Romero, J.J., & Dolz, G. (2011). Serological Detection of Viral Infections in Captive Wild Cats from Costa Rica. *Veterinary Medicine International*, 2011, 1–3.
- Boesch, A., Cattori, V., Riond, B., Willi, B., Meli, M. L., Rentsch, K. M., ... Lutz, H. (2015). *Evaluation of the effect of short-term treatment with the integrase inhibitor raltegravir (Isentress™) on the course of progressive feline leukemia virus infection*. *Veterinary Microbiology*, 175(2-4), 167–178.
- Botelho S. (2014). Estudo epidemiológico do vírus da imunodeficiência felina e do vírus da leucemia felina em gatos errantes e assilvestrados da ilha de São Miguel, Açores.
- Buch, J. S., Clark, G. H., Cahill, R., Thatcher, B., Smith, P., Chandrashekar, R., ... Beall, M. J. (2017). *Analytical validation of a reference laboratory ELISA for the detection of feline leukemia virus p27 antigen*. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 29(5), 654–659.
- Burling, A. N., Levy, J. K., Scott, H. M., Crandall, M. M., Tucker, S. J., Wood, E. G., & Foster, J. D. (2017). 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*, 251(2), 187-194.
- Cano-Ortiz, L., Junqueira, D. M., Comerlato, J., Costa, C. S., Zani, A., Duda, N. B., ... & Franco, A. C. (2017). Phylodynamics of the Brazilian feline immunodeficiency virus. *Infection, Genetics and Evolution*, 55, 166-171.
- Cano-Ortiz, L., et al. (2022). Could Phylogenetic Analysis Be Used for Feline Leukemia Virus (FeLV) Classification?. *Viruses*, 14(2), 249.
- Cattori V, Tandon R, Riond B, Pepin AC, Lutz H, Hofmann-lehmann R. 2009. The kinetics of feline leukaemia virus shedding in experimentally infected cats are associated with infection outcome. *Vet Microbiol.* 133(3):292–296. doi:10.1016/j.vetmic.2008.07.001.
- Chhetri, B. K., Berke, O., Pearl, D. L., & Bienzle, D. (2013). 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*, 9(1), 1-6.
- Chhetri, B.K., Berke, O., Pearl, D.L., & Bienzle, D. (2015). Comparison of risk factors for seropositivity to feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus among cats: a case-case study. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 339.
- Chiu, E. S.; et al. (2018). A Retrospective Examination of Feline Leukemia Subgroup Characterization: Viral Interference Assays to Deep Sequencing. *Viruses*, 10(1), 29.
- Colleran EJ. 2017. Feline Retrovirus Updates. Atlantic Coast Veterinary Conference 2017; 9- 12 October. Atlantic City, NJ: VIN. p.1-6.
- Crawford, P., & Levy, J. (2007). New challenges for the diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 335-350.
- Danner, R.M., Goltz, D.M., Hess, S.C., & Banko, P.C. (2007). Evidence of feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, and *Toxoplasma gondii* in feral cats on Mauna Kea, Hawaii. *Journal of Wildlife Diseases*, 43(2), 315–8.
- Duarte, A., Gil, S., Leal, R., & Tavares, L. (2012). Vírus da imunodeficiência felina (VIF): da etiologia às novas abordagens terapêuticas. *Medicina Veterinária*, 66, 37-43.
- Dunham, S. P., & Graham, E. (2008). *Retroviral Infections of Small Animals. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(4), 879–901.
- Ettinger, S., & Feldman, E. (2010). *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7ª Edição ed.). St. Louis, USA: Elsevier.
- European Advisory Board on Cat Diseases [ABCD] (2012a). Guidelines: Feline

Immunodeficiency. Acedido em Outubro 21, 2013 em:
http://www.abcdvets.org/Guidelines/Pages/en-1201_Feline_Immunodeficiency.aspx.

European Advisory Board on Cat Diseases [ABCD] (2012b). Guidelines: Feline

Leukaemia. Acedido em Novembro 20, 2013 em:
http://www.abcdvets.org/Guidelines/Pages/en1201-Feline_Leukaemia.aspx

European Advisory Board on Cat Diseases [ABCD] (2012c). Guidelines: Prevention of Infectious Diseases in Cat Shelters. Acedido em Outubro 22.

Erbeck, K., et al. (2021). Feline Leukemia Virus (FeLV) Endogenous and Exogenous Recombination Events Result in Multiple FeLV-B Subtypes during Natural Infection. *Journal of virology*, 95(18), e0035321.

Filoni, C., Catão-Dias, J.L., Cattori, V., Willi, B., Meli, M.L., Corrêa, S.H.R., Marques, M.C. et al. (2012). Surveillance using serological and molecular methods for the detection of infectious agents in captive Brazilian neotropic and exotic felids. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation : Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 24(1), 166–73.

Ferreira, G. S., Masson, G. C. I., Galvao, A. L. B., Palazzo, E. L., & Pinto, M. L. (2011).

Vírus da imunodeficiência felina: um desafio clínico. *Nucleus animalium*, 3(1), 85-98.

Foley, J.E., Swift, P., Fleer, K.A., Torres, S., Girard, Y.A., & Johnson, C.K. (2013). Risk factors for exposure to feline pathogens in California mountain lions (*Puma concolor*). *Journal of Wildlife Diseases*, 49(2), 279–93.

Ford, R. B. (2011). FeLV and FIV: Testing...Diagnosing...Preventing. In IVIS, Proceeding of the Latin American Veterinary Conference, Oct. 24 – 26, 2011. Lima, Peru.

Garigliany, M., Jolly, S., Dive, M., Bayrou, C., Berthemin, S., Robin, P., Godenir, R.

et al. (2016). Risk factors and effect of selective removal on retroviral infections prevalence in Belgian stray cats. *The Veterinary Record*, 178(2), 45.

Ghosh AK, Bachmann MH, Hoover EA, Mullins JI. 1992. Identification of a putative receptor for subgroup A feline leukemia virus on feline T cells. *J Virol*. 66(6):3707–3714. doi:10.1128/jvi.66.6.3707-3714.1992.

Gleich, S. E., Krieger, S., & Hartmann, K. (2009). *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*, 11(12), 985–992.

Goldkamp, C. E., Levy, J. K., Edinboro, C. H., & Lachtara, J. L. (2008). Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in cats with abscesses or bite wounds and rate of veterinarian compliance with current guidelines for

•
retrovirus testing. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(8), 1152-1158.

• Gruffydd-Jones, T. (2009). Update on testing for feline retroviruses. In IVIS, *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA 2009*. São Paulo, Brasil.
• Gunn-Moore, D. (2008). Management options for cats with retroviral diseases. *Proceedings of the 33^o World Small Animal Veterinary Congress*. (pp. 299-301). Dublin, Irlanda:
IVIS.

• Harbour, D., Caneyand, S., & Sparkes, A. (2004). *Feline Medicine and therapeutics* (3^a Edição ed.). Iowa, USA: Blackwell Publishing.

Hardy WD, Hirshaut Y, Hess P. 1973. Detection of the Feline Leukemia Virus and other Mammalian Oncornaviruses by Immunofluorescence. *Bibl Haematol*. 39:778–799. doi:10.1159/000427906.

• Hartmann, K. (2005). Feline Immunodeficiency Virus Infection and Related Diseases in: S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat* (6a Ed., pp. 659-662). Elsevier Saunders.

• Hartmann, K. (2006). Feline Leukemia Virus Infection. In: C.E. Greene, *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (3a Ed., pp. 105-131). Saunders Elsevier.

• Hartmann, K., Griessmayr, P., Schulz, B., Greene, G. E., Vidyashankar, A. N., Jarret, O. & Egberink, H. F. (2007). Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, 439 – 445.

• Hartmann, K. (2011). *Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 143(3-4), 190–201.

• Hartmann, K. (2012). Feline leukemia virus infection. In C.E. Greene (Ed.), *Infectious diseases of the dog and cat*. (4th ed.). (pp.108 - 136). United States of America: Elsevier.

• Hartmann, K. (2015). *Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats*. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(11), 925–939.

• Hartmann, K., & Hofmann-Lehmann, R. (2020). What's New in Feline Leukemia Virus Infection. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 50(5), 1013–1036.

• Helfer-Hungerbuehler, A.K., Cattori, V., Boretti, F. S., Ossent, P., Grest, P., Reinacher, M., Henrich, M., et al. (2010). Dominance of highly divergent feline leukemia virus A progeny variants in a cat with recurrent viremia and fatal lymphoma. *Retrovirology*, 7, 14.

- - Hellard, E., Fouchet, D., Santin-Janin, H., Tarin, B., Badol, V., Coupier, C., Leblanc, G. *et al.* (2011). When cats' ways of life interact with their viruses: a study in 15 natural populations of owned and unowned cats (*Felis silvestris catus*). *Preventive Veterinary Medicine*, 101(3-4), 250–64.
 - Hoover, E.A., Olsen, R.G., Hardy, W.D., Schaller, J.P., & Mathes, L.E. (1976). Feline leukemia virus infection: age-related variation in response of cats to experimental infection. *Journal of the National Cancer Institute*, 57(2), 365–9.
 - Hosie, M., Robertson, C., & Jarrett, O. (1989). Prevalence of feline leukaemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus in cats in the United Kingdom. *Veterinary Record*, 125, 293-297.
 - Hosie, M. J., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., ... & Horzinek, M. C. (2009). Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 11(7), 575-584.
- IDEXX Laboratories (2019), Inc. All rights reserved. • 09-2291839-00 All ®/TM marks are owned by IDEXX Laboratories, Inc. or its affiliates in the United States and/or other countries. The IDEXX Privacy Policy is available at idexx.com. PCR testing is a service performed pursuant to an agreement with Roche Molecular Systems, Inc.
- Iwata, D., & Holloway, S. A. (2008). Molecular subtyping of feline immunodeficiency virus from cats in Melbourne. *Australian veterinary journal*, 86(10), 385-389.
 - Jackson, M.L., Haines, D.M., Meric, S.M., & Misra, V. (1993). Feline leukemia virus detection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction in formalin-fixed, paraffinembedded tumor tissue from cats with lymphosarcoma. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne de Recherche Vétérinaire*, 57(4), 269–76.
 - Kelly, P. J., Moura, L., Miller, T., Thurk, J., Perreault, N., Weil, A., Maggio, R., Lucas, H., & Breitschwerdt, E. (2010). Feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus and Bartonella species in stray cats on St. Kitts, West Indies. *J. Feline Med. Surg.* 12, 447 – 450.
 - Kolenda-Roberts, H.M., Kuhnt, L.A., Jennings, R.N., Mergia, A., Gengozian, N., & Johnson, C. M. (2007). Immunopathogenesis of feline immunodeficiency virus infection in the fetal and neonatal cat. *Frontiers in Bioscience : A Journal and Virtual Library*, 12, 3668–82.

-
- Kornya, M.R., Little, S.E., Scherk, M.A., Sears, W.C., & Bienzle, D. (2014). Association between oral health status and retrovirus test results in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(8), 916–922.
- Kreisler, R. E., Cornell, H. N., & Levy, J. K. (2019). *Decrease in Population and Increase in Welfare of Community Cats in a Twenty-Three Year Trap-Neuter-Return Program in Key Largo, FL: The ORCAT Program. Frontiers in Veterinary Science*, 6.
- Kusuhara, H., Hohdatsu, T., Seta, T., Nemoto, K., Motokawa, K., Gemma, T., Koyama, H. et al. (2007). Serological differentiation of FIV-infected cats from dualsubtype feline immunodeficiency virus vaccine (Fel-O-Vax FIV) inoculated cats. *Veterinary Microbiology*, 120(3-4), 217–25.
- Lairmore, M. D. (2011). *Fenner's Veterinary Virology* (4^a ed.). San Diego, USA: Elsevier.
- Lappin, M. (2006). Chronic feline infectious diseases. *Proceedings of North American Veterinary Conference, Small Animal Edition* (pp. 636-638). Orlando, Florida: IVIS.
- Lee, I. T., Levy, J. K., Gorman, S. P., Crawford, P. C., & Slater, M. R. (2002). *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*, 220(5), 620–622.
- Levy, J.K. & Crawford, P.C. (2005). Feline Leukemia Virus. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat* (6^a Ed., pp. 653-659). Elsevier Saunders.
- 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*, 10, 300 – 316.
- Levy, J. K., Crawford, P. C., Lappin, M. R., Dubovi, E. J., Levy, M.G., Alleman, R., Tucker, S. J. & Clifford, E. L. (2008). Infectious diseases of dogs and cats on Isabela Island, Galapagos. *J. Vet. Intern. Med.*, 22, 60 – 65.
- Levy, J. K., Crawford, P. C., & Tucker, S. J. (2017). Performance of 4 point-of-care screening tests for feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. *Journal of veterinary internal medicine*, 31(2), 521-526.
- Liem, B.P., Dhand, N.K., Pepper, A.E., Barrs, V.R., & Beatty, J.A. (2013). Clinical findings and survival in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), 798–805.

-
- Little, S., Sears, W., Lachtara, J., & Bienzle, D. (2009). Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in Canada. *The Canadian Veterinary Journal. La Revue Vétérinaire Canadienne*, 50(6), 644–8.
- Little S, Bienzle D, Carioto L, Chisholm H, O'Brien E, Scherk M. (2011). Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in Canada: recommendations for testing and management. *Can Vet J*. 2011 Aug;52(8):849-55.
- Little, S., Bienzle, D., & Ammersbach, M. (2013). Preliminary evaluation of a quantitative polymerase chain reaction assay for diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, 725-729.
- Little, S., et al. (2020). 2020 AAEP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. *Journal of feline medicine and surgery*, 22(1), 5–30.
- Litster, A., Lin, J.-M., Nichols, J., & Weng, H.-Y. (2014). Diagnostic utility of CD4%:CD8 low% T-lymphocyte ratio to differentiate feline immunodeficiency virus (FIV)-infected from FIV-vaccinated cats. *Veterinary Microbiology*, 170(3-4), 197– 205.
- Lutz, H., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., GruffyddJones, T., Hartmann, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U. & Horzinek, M. C. (2009). Feline leukaemia ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 565 – 574.
- Louwerens M, London CA, Pedersen NC, Lyons LA. (2005). Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J Vet Intern Med*. 19(3):329–335. doi:10.1892/0891-6640(2005)19.
- Magden, E., Quackenbush, S., & VandeWoude, S. (2011). FIV associated neoplasms: Review. *Veterinary Immunology Immunopathology*, 143, 227-234.
- Marçola, T. G., Gomes, C. P. C., Silva, P. A., Fernandes, G. R., Paludo, G. R., & Pereira, R. W. (2013). Identification of a novel subtype of feline immunodeficiency virus in a population of naturally infected felines in the Brazilian Federal District. *Virus Genes*, 46, 546-550.
- McCaw, D., Boon, G., Jergens, A., Kern, M., Bowles, M., & Johnson, J. (2001). Immunomodulation therapy for feline leukemia virus infection. *Journal of American Animal Hospital Association*, 37, 356-363.
- Medeiros, S. O., Martins, A. N., Dias, C. G. A., Tanuri, A., & Brindeiro, R. M. (2012). Natural transmission of feline immunodeficiency virus from infected queen to kitten. *Virology journal*, 9, 1-7.
- Meeker, R. B. (2007). Feline immunodeficiency virus neuropathogenesis: from cats to calcium. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2, 154-170.

-
- Meichner, K., Kruse, D.B., Hirschberger, J., & Hartmann, K. (2012). Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. *The Veterinary Record*, 171(14), 348.
- Miyake, A., *et al.* (2019). Reduced Folate Carrier: an Entry Receptor for a Novel Feline Leukemia Virus Variant. *Journal of virology*, 93(13), e00269-19.
- Miranda, L. H. M. D., Meli, M., Conceição-Silva, F., Novacco, M., Menezes, R. C., Pereira, S. A., ... & Hofmann-Lehmann, R. (2018). Co-infection with feline retrovirus is related to changes in immunological parameters of cats with sporotrichosis. *PLoS One*, 13(11), e0207644.
- Mohammadi, H., & Bienzle, D. (2012). Pharmacological inhibition of feline immunodeficiency virus (FIV). *Viruses*, 4(5), 708-724.
- Mora, M., Napolitano, C., Ortega, R., Poulin, E., & Pizarro-Lucero, J. (2015). Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infection in free-ranging guignas (*Leopardus guigna*) and sympatric domestic cats in human perturbed landscapes on Chiloé Island, Chile. *Journal of Wildlife Diseases*, 51(1), 199–208.
- Morais de Almeida, P., & Pedrodo, L. (2015). Relato clínico sobre o tratamento de um gato infectado com vírus da leucemia felina (FeLV) com o antivírico inibidor da integrase - Raltegravir. *Veterinary Medicine*, 16(99), 9-12.
- Möstl, K., Egberinl, H., Addie, D., Frymus, T., Boucraut-Baralon, C., Truyen, U., Hartmann, K. *et al.* (2013). Prevention of infectious diseases in cat shelters: ABCD guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(7), 546-54.
- Munro, H.J., Berghuis, L., Lang, A.S., Rogers, L., & Whitney, H. (2014). Seroprevalence of feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia vírus (FeLV) in shelter cats on the island of Newfoundland, Canada. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne de Recherche Vétérinaire*, 78(2), 140–4.
- Murphy B. 2017. Retroviridae. In: Maclachlan NJ, Dubovi EJ, editors. *Fenner's Veterinary Virology*. 5th ed. Elsevier Inc. p. 269–297.
- Murphy, B. G., Eckstrand, C., Castillo, D., Poon, A., Liepnieks, M., Harmon, K., & Moore, P. (2018). Multiple, independent T cell lymphomas arising in an experimentally FIV-infected cat during the terminal stage of infection. *Viruses*, 10(6), 280.
- Murray, J.K., Roberts, M.A., Skillings, E., Morrow, L.D., & Gruffydd-Jones, T.J. (2009). Risk factors for feline immunodeficiency virus antibody test status in Cats Protection adoption centres (2004). *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 11(6), 467–473.

-
- Muz, D.; et al. (2021). The molecular and serological investigation of Feline immunodeficiency virus and Feline leukemia virus in stray cats of Western Turkey. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 78, 101688.
- Natoli, E., Say, L., Cafazzo, S., Bonanni, R., Schmid, M., & Pontier, D. (2005). Bold attitude makes male urban feral domestic cats more vulnerable to Feline Immunodeficiency Virus. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(1), 151-157.
- Nemzek, J.A., Arnoczky, S.P., & Swenson, C.L. (1994). Retroviral transmission by the transplantation of connective-tissue allografts. An experimental study. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 76(7), 1036–41.
- Nesina, S., Helfer-Hungerbuehler, A.K., Riond, B., Boretti, F.S., Willi, B., Meli, M.L., Grest, P., et al. (2015). Retroviral DNA--the silent winner: blood transfusion containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naïve recipient cats. *Retrovirology*, 12, 105.
- Nichols, J., Weng, H. Y., Litster, A., Leutenegger, C., & Gupitill, L. (2017). Commercially Available Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Polymerase Chain Reaction Tests for Detection of Feline Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(1), 55-59.
- Obert, L. A., & Hoover, E. A. (2000). Feline immunodeficiency virus clade C mucosal transmission and disease courses. *AIDS research and human retroviruses*, 16(7), 677-688.
- O'Brien, S.J., Troyer, J.L., Brown, M.A., Johnson, W.E., Antunes, A., Roelke, M.E., & Pecon-Slaterry, J. (2012). Emerging viruses in the Felidae: shifting paradigms. *Viruses*, 4(2), 236–57.
- Ortega-Pacheco, A., Aguilar-Caballero, A., Colin-Flores, R., Acosta-Viana, K., Guzman-Marin, E., & Jimenez-Coello, M. (2013). Seroprevalence of feline leukemia virus, feline immunodeficiency virus and heartworm infection among owned cats in tropical Mexico. *Journal of Feline Medicine Surgery*, 33-47.
- Pedersen, N. C., Leutenegger, C. M., Woo, J., & Higgins, J. (2001). Virulence differences between two field isolates of feline immunodeficiency virus (FIV-APetaluma and FIVCPGammar) in young adult specific pathogen free cats. *Veterinary immunology and immunopathology*, 79(1-2), 53-67.
- Policicchio, B.B., Pandrea, I., & Apetrei, C. (2016). Animal Models for HIV Cure Research. *Frontiers in Immunology*, 7, 12.
- Powers, J. A., Chiu, E. S., Kraberger, S. J., Roelke-Parker, M., Lowery, I., Erbeck, K.,

•
... & VandeWoude, S. (2018). Feline leukemia virus (FeLV) disease outcomes in a domestic cat

breeding colony: Relationship to endogenous FeLV and other chronic viral infections. *Journal of virology*, 92(18), e00649-18.

- Ramírez, H., Autran, M., García, M.M., Carmona, M.Á., Rodríguez, C., & Martínez, H.A. (2016). Genotyping of feline leukemia virus in Mexican housecats. *Archives of Virology*, 161(4), 1039-1045.
- Ravi, M., Wobeser, G. A., Taylor, S. M., & Jackson, M. L. (2010). Naturally acquired feline immunodeficiency virus (FIV) infection in cats from western Canada: prevalence, disease associations, and survival analysis. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(3), 271.
- Reis, M. (2017). Avaliação da infeção pelos vírus da leucemia feline e da imunodeficiência felina numa colónia de gatos errantes da ilha de Faro, Península do Ancão.
- Richards, J. (2005). Feline immunodeficiency virus vaccine: implications for diagnostic testing and disease management. *Biologicals*, 33, 215-217.
- Romen, F., Pawlita, M., Sehr, P., Bachmann, S., Schröder, J., Lutz, H., & Löchelt, M. (2006). Antibodies against Gag are diagnostic markers for feline foamy virus infections while Env and Bet reactivity is undetectable in a substantial fraction of infected cats. *Virology*, 345(2), 502–8.
- Rodrigues, C. (2012). Prevalência de vírus da imunodeficiência felina, Vírus da leucemia felina, Calicivírus felino, Herpes vírus felino tipo 1 e *candida spp.* Em fleilnos errantes e possível associação a gengivo-estomatite crónica felina e doença respiratória felina.
- Samman, A., McMonagle, E. L., Logan, N., Willett, B. J., Biek, R., & Hosie, M. J. (2011). Phylogenetic characterisation of naturally occurring feline immunodeficiency virus in the United Kingdom. *Veterinary microbiology*, 150(3-4), 239-247.
- Sand, C., Englert, T., Egberink, H., Lutz, H., & Hartmann, K. (2009). Evaluation of a new in-clinic test system to detect feline immunodeficiency virus and feline leucemia virus infection. *Veterinary Clinical Pathology*, 39(2), 210–214.
- Scherk, M. A., Ford, R. B., Gaskell, R. M., Hartmann, K., Hurley, K. F., Lappin, M. R., Levy, J. K., Little, S. E., Nordone, S. K., & Sparkes, A. H. (2013). Disease information fact sheet: feline immunodeficiency virus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15.
- Schwartz, A.M., McCrackin, M.A., Schinazi, R.F., Hill, P.B., Vahlenkamp, T.W., Tompkins, M.B., & Hartmann, K. (2014). Antiviral efficacy of nine nucleoside reverse transcriptase inhibitors against feline immunodeficiency virus in feline peripheral blood mononuclear cells. *American Journal of Veterinary Research*, 75(3), 273–81.
- Sellon, R. K., & Hartmann, K. (2006). Feline immunodeficiency virus infection. *Infectious diseases of the dog and cat*, 3, 131-42.

- Sellon, R. K., & Hartmann, K. (2012). Feline immunodeficiency virus infection. In C.E. Greene (ed.) *Infectious diseases of the dog and cat*. (4th ed.). (pp.136 - 149). United States of America: Elsevier.
- Slater, M., Crawford, P., & Levy, J. (2005). Accuracy of polymerase chain reaction assays for diagnosis of feline immunodeficiency virus infection in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226, 1503-1506.
- Spada, E., Proverbio, D., Pepa, A. D., Perego, R., Baggiani, L., DeGiorgi, G. B., ... & Cremonesi, F. (2012). Seroprevalence of feline immunodeficiency virus, feline leukaemia virus and *Toxoplasma gondii* in stray cat colonies in northern Italy and correlation with clinical and laboratory data. *Journal of feline medicine and surgery*, 14(6), 369-377.
- Stewart, H.; *et al.* (2012). Identification of novel subgroup A variants with enhanced receptor binding and replicative capacity in primary isolates of anaemogenic strains of feline leukaemia virus. *Retrovirology*, 9, 48.
- Stiles, J. (2014). Ocular manifestations of feline viral diseases. *Veterinary Jour (London, England : 1997)*, 201(2), 166–73.
- Stojanovic, V. & Foley, P. (2011). Infectious disease prevalence in feral cat population on Prince Edward Island, Canada. *Can Vet J*, 52, 979 – 982.
- Studer, N., *et al.* (2019). Pan-European Study on the Prevalence of the Feline Leukaemia Virus Infection - Reported by the European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD Europe). *Viruses*. 29;11(11):993.
- Stützer, B., Simon, K., Lutz, H., Majzoub, M., Hermanns, W., Hirschberger, J., Hartmann, K. (2011). Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. *Journal of Feline Medicine Surgery*, 13, 81-87.
- Sukhumavasi, W., Bellosa, M.L., Lucio-Forster, A., Liotta, J.L., Lee, A.C.Y., Pornmingmas, P., Chungpivat, S., *et al.* (2012). 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*, 188(1-2), 25–30.
- Sykes, J. E., & Papich, M. G. (2013). Antifungal drugs. *Canine and feline infectious diseases*, 87-96.
- Szilasi A., *et al.*, (2019) Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus in domestic cats in Hungary. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports* 1–7.
- Szilasi A., *et al.*, (2021) Prevalence of feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus in domestic cats in Ireland. *Acta Veterinaria Hungarica* 68 (2020) 4, 413– 420.

- Taffin, E., Paepe, D., Goris, N., Auwerx, J., Debille, M., Neyts, J., . . . Daminet, S. (2014). Antiviral treatment of feline immunodeficiency virus-infected cats with (R)-9-(2phosphonylmethoxypropyl)-2,6-diaminopurine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16, 200209.
- Teixeira, B. M., Hagiwara, M. K., Cruz, J. C., & Hosie, M. J. (2012). Feline immunodeficiency virus in South America. *Viruses*, 4(3), 383-396.
- Turras M. (2014). Estudo da prevalência de FIV/FelV numa população de 88 gatos errantes da região metropolitana de Lisboa.
- Weiss, A. T. A., Klopfeisch, R., & Gruber, A. D. (2010). Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 12(12), 929-935.
- Westman, M.E., Malik, R., Hall, E., Sheehy, P.A., & Norris, J.M. (2015). Determining the feline immunodeficiency virus (FIV) status of FIV-vaccinated cats using point-of-care antibody kits. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 42, 43–52.
- Westman, M. E., Malik, R., Hall, E., Sheehy, P. A., & Norris, J. M. (2017). Comparison of three feline leukaemia virus (FeLV) point-of-care antigen test kits using blood and saliva. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 50, 88–96.
- Wilkes, R. P., Anis, E., Dunbar, D., Lee, P.-Y. A., Tsai, Y.-L., Lee, F.-C., ... Graham, E. M. (2017). *Rapid and sensitive insulated isothermal PCR for point-of-need feline leukaemia virus detection. Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(4), 362–369.
- Yoshikawa, R., Takeuchi, J. S., Yamada, E., Nakano, Y., Misawa, N., Kimura, Y., ... & Sato, K. (2017). Feline immunodeficiency virus evolutionarily acquires two proteins, Vif and protease, capable of antagonizing feline APOBEC3. *Journal of Virology*, 91(11), e00250-17.
- Zhang, J., Wang, L., Li, J., Kelly, P., Price, S., & Wang, C. (2017). *First Molecular Characterization of Feline Immunodeficiency Virus in Domestic Cats from Mainland China. PLOS ONE*, 12(1), e0169739.