

MATERIAL COMPLEMENTAR CICLO: DIAGNÓSTICO DE FeLV

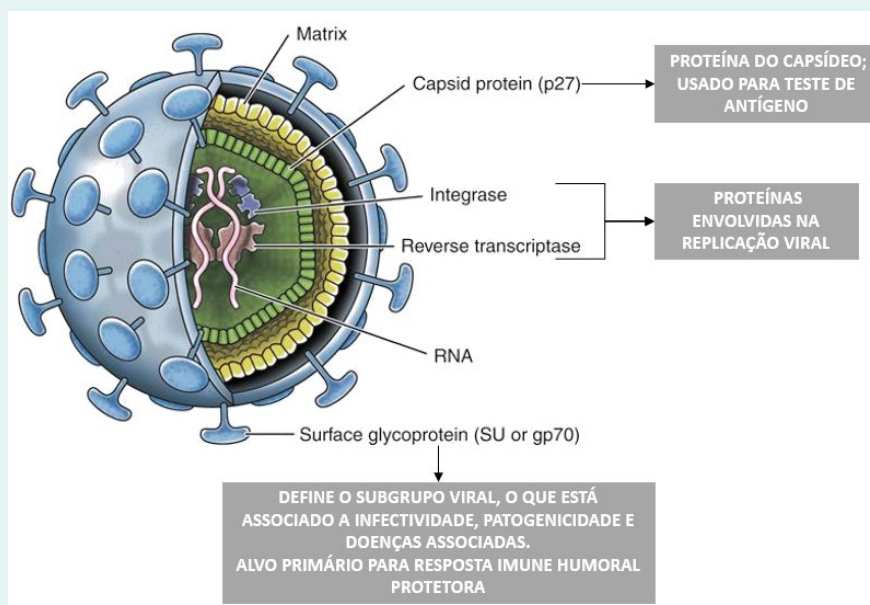
AGENTE E REPLICAÇÃO VIRAL

CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA:

- Retrovírus do tipo C,
- Família Retroviridae, subfamília Oncoviridae
- Gênero Gammaretrovirus.

GENOMA DO VÍRUS E PROTEÍNAS

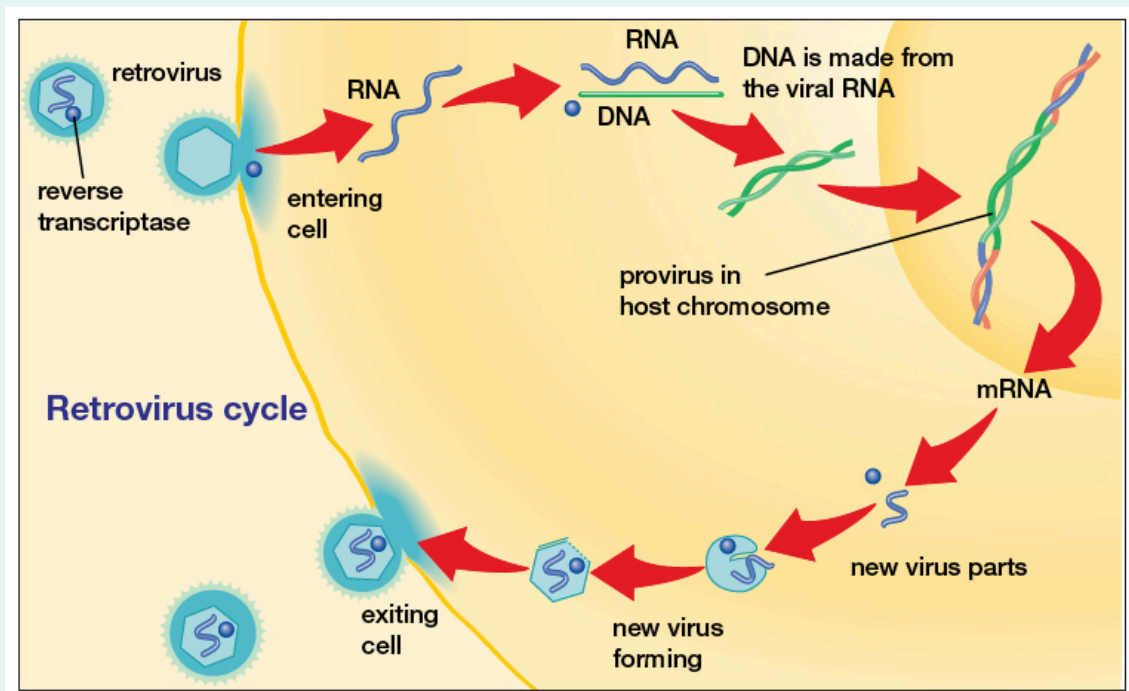
- Possui um envelope lipoproteico e tem como material genético RNA de fita simples.
- *A proteína de capsídeo (p27) é a principal detectada nos testes diagnósticos de rotina, pois ela é produzida em grande quantidade durante a replicação do vírus, podendo ser encontrada no citoplasma das células infectadas, no sangue, lágrimas e saliva.*



Por se tratar de um retrovírus, depende de **DNA intermediário** para a sua replicação.

Através da enzima transcriptase reversa (TR) seu genoma de RNA é transcrito em DNA, o qual é integrado de modo aleatório do genoma da célula hospedeira (pela enzima integrase), dando origem ao chamado “**provírus**” ou “**DNA proviral**”.

A partir da formação do provírus a divisão celular vai resultar em células filhas que também contêm o DNA proviral. Essa capacidade de se tornar parte do material genético do hospedeiro é de suma importância para que o vírus persista durante toda a vida do hospedeiro, após infecção da medula óssea.



PATOGENIA

(1) O vírus penetra no organismo através da orofaringe ou mordeduras e em seguida replica em tecidos linfoides locais como tonsilas e linfonodos regionais.

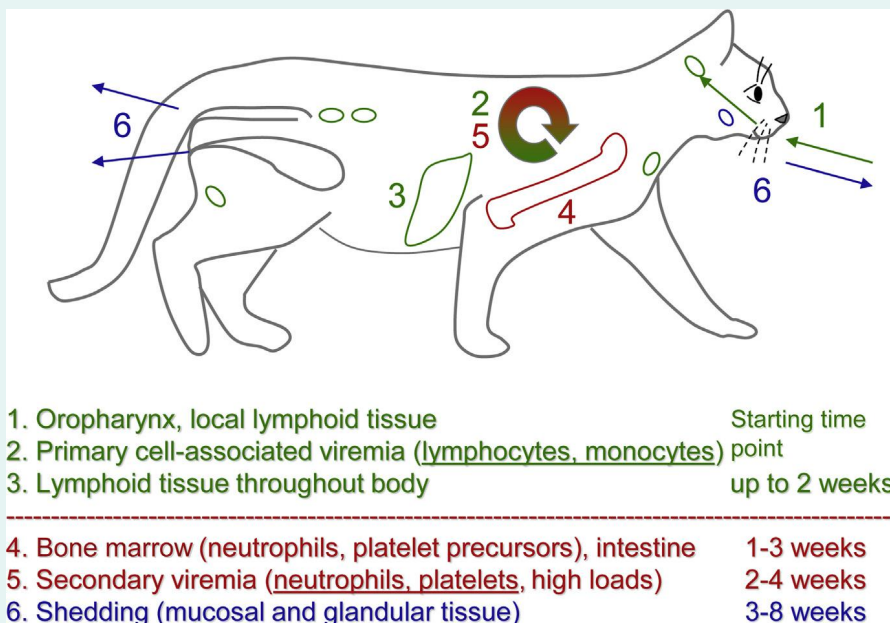
(2) Após isso ele se dissemina para células mononucleares, infectando linfócitos e monócitos, causando uma primeira viremia que pode durar poucas semanas. Durante essa fase o gato pode apresentar sinais clínicos inespecíficos, como febre e linfadenomegalia.

(3) Adiante, o FeLV se dissemina para os tecidos linfoides sistêmicos, como baço, timo, linfonodos.

(4) Se a infecção progredir e essa primeira viremia persistir por mais de 3 semanas, o vírus chega na medula óssea.

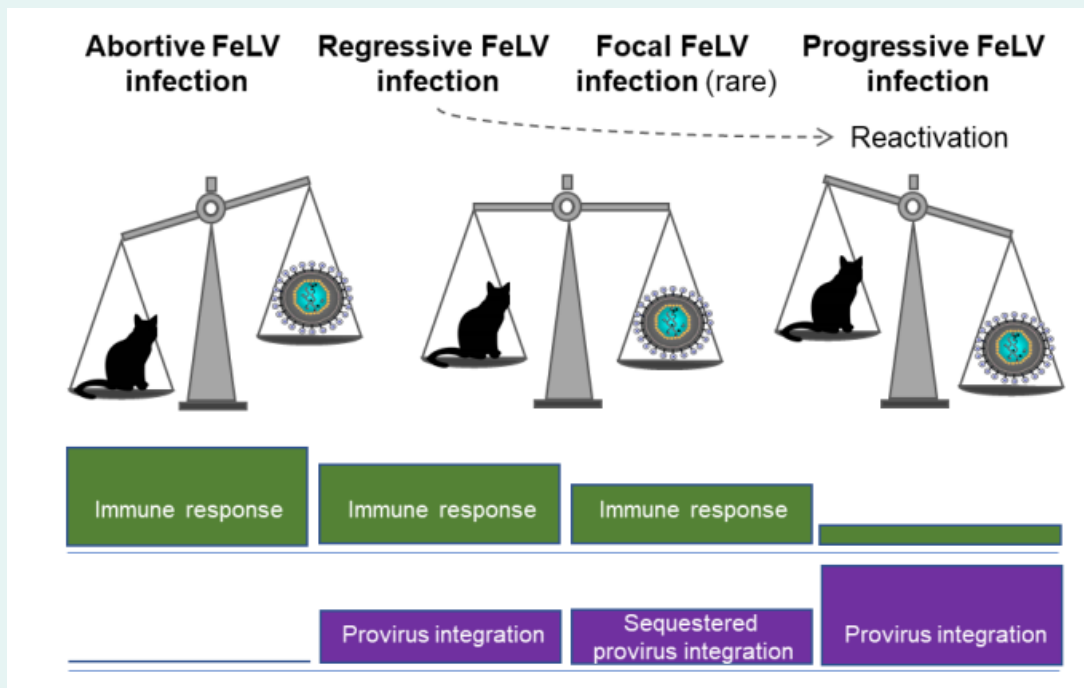
(5) Após infecção da medula óssea, as células precursoras hematopoiéticas começam a produzir e liberar plaquetas e leucócitos infectados na circulação, fazendo uma segunda viremia.

(6) Essas células portadoras do provírus irão carrear o vírus até tecidos epiteliais mucosos e glandulares, como glândulas salivares, glândulas lacrimais, glândulas mamárias e glândulas do epitélio das mucosas, por onde o vírus será excretado.



O desfecho da infecção por FeLV é determinado por uma batalha entre o sistema imune e o vírus; principalmente na fase inicial da infecção (nas primeiras 12 semanas após a exposição) que é quando o curso da infecção é determinado. Em alguns casos, o equilíbrio sistema imunológico e o vírus será instável ao longo de toda a vida.

Este equilíbrio pode ser alterado por diferentes fatores que podem alterar o desfecho da infecção e o prognóstico (gatos regressores podem reativar a infecção e os com infecção progressiva podem regredir). Este é mais um dos motivos que ressalta a importância de mais de um teste ao longo da vida.



FATORES QUE INFLUENCIAM O RESULTADO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA

Pressão de infecção

Alta carga viral na população felina e contato crônico com gatos infectados progressivamente aumentam o risco de infecção.

Fatores virais

Subgrupos (que variam em virulência e patogenicidade)

Integração no genoma hospedeiro e/ou mutações no genoma do vírus que levam a ativação de proto-oncogenes.

Idade

Quanto mais jovem, maior a suscetibilidade a infecção progressiva.

Fatores genéticos e resposta imunológica do hospedeiro

Possível predisposição genética para infecção.

Imunidade humoral e vacinação interferem no desfecho e até prevenção da infecção.

CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO

A cinética da infecção por FeLV não é estável. O curso da infecção é determinado por diversos de fatores virais e do hospedeiro, não só durante a infecção inicial, mas também ao longo da vida.

A classificação da infecção é um desafio principalmente durante as primeiras semanas. Alguns gatos podem apresentar resultados conflitantes ou alternados nos estágios iniciais. Portanto, interpretação dos resultados dos testes pode ser difícil até que o resultado final da infecção seja estabelecido.

Resumidamente, os gatos expostos ao vírus podem ser classificados em:

- **Infecção progressiva** (viremia persistente),
- **Infecção regressiva** (viremia transitória ou ausente seguida de persistência do provírus),
- **Infecção abortiva** (apenas a presença de anticorpos),
- **Infecção focal ou atípica** (replicação viral localizada com produção de antígeno baixa ou intermitente).

Infecção abortiva

- Gatos imunocompetentes conseguem interromper a replicação viral logo no início da infecção (antes mesmo que ocorra a interação com o genoma do hospedeiro para a formação do provírus).
- Nunca desenvolvem viremia/antigenemia.
- Todos os testes diretos de FeLV são negativos (teste de antígeno FeLV, provírus e RNA viral), e as respostas de anticorpos são a única evidência de exposição prévia a FeLV.
- Embora não seja comum após a infecção experimental, parece ser mais frequente em infecções naturais, conforme demonstram alguns estudos.
- Mesmo prognóstico de gatos não expostos.
- Difíceis de distinguir dos gatos não expostos, na rotina.

Infecção regressiva

- Ocorre em gatos que desenvolvem uma resposta imune parcialmente efetiva que elimina a viremia, mas não impede a integração do provírus.
 - Após replicação nos tecidos linfóides locais, o vírus replica dentro de linfócitos e monócitos, estabelecendo a primeira viremia. No entanto, essa replicação é contida por uma resposta imune eficaz antes ou pouco depois da infecção da medula óssea, o que limita a propagação do vírus no corpo e minimiza a viremia secundária.

- Infecções regressivas podem ser identificadas através de testes repetidos de antígeno p27 livre no sangue e detecção do DNA proviral. Geralmente apresentam resultado negativo nos ensaios que detectam p27, só podendo identificar a infecção através da detecção de DNA proviral (resultado positivo no qPCR).
 - Embora o DNA proviral permaneça integrado, o vírus não é produzido ativamente; assim, a p27 não é detectada.
 - Durante a fase inicial da infecção a antigenemia pode ser detectável por ensaios que detectam p27 extracelular. No entanto, alguns podem nunca apresentar testes positivos para antígeno. A eliminação da antigenemia é mais frequentemente observada dentro de 1-12 semanas; mas em casos raros pode durar vários meses (embora a probabilidade de eliminação da viremia diminua com o tempo).
 - Enquanto o antígeno é detectável, há replicação viral e os gatos podem transmitir o vírus através da saliva.
- qPCR pode detectar o provírus de FeLV no sangue periférico ou na medula óssea de gatos infectados regressivamente e o RNA plasmático viral pode ou não ser detectado por RT-qPCR
 - O DNA proviral pode ser detectado no sangue periférico destes gatos porque estão presentes em linfócitos e monócitos.
 - Há evidências de que a persistência do RNA viral plasmático pode ser um indicador prognóstico para reativação, o que afirma a importância de realizar RT-qPCR em gatos sabidamente regressores.
- Gatos infectados regressivamente não liberam vírus infecciosos na saliva, mas o DNA proviral pode ser transmitido por transfusão de sangue. Além disso, a infecção por FeLV pode ser reativada e a viremia pode voltar a ocorrer, como consequência, eles tornam-se infecciosos e podem desenvolver doenças associadas ao FeLV.
 - O provírus integrado retém sua capacidade de replicação por toda a vida, portanto a reativação é possível mesmo muitos anos após a exposição inicial ao FeLV.
 - O potencial de reativação diminui o decorrer do tempo e também depende do equilíbrio entre o sistema imunológico do hospedeiro e o vírus.
 - Gatos com infecção latente de células da medula óssea apresentam maiores chances de reativação da infecção e desenvolvimento de doenças associadas a FeLV.
- Gatos com infecção regressiva geralmente não desenvolvem doença relacionada ao FeLV, embora linfoma e mielossupressão tenham sido relatados em alguns gatos com infecção regressiva sem reativação.

- Apresentam longa persistência de anticorpos neutralizantes, provavelmente devido à presença contínua de provírus.
- O papel do gato regressor ainda não está bem estabelecido. Diversos estudos são feitos para avaliar a importância clínica e epidemiológica do gato regressor.
- Gatos regressores nunca eliminam completamente a infecção; porém, as cargas provirais podem ser consideravelmente baixas e até menor que o do limite de detecção, dependendo da sensibilidade da PCR utilizada.

Infecção progressiva

Infecção progressiva ocorre quando a carga viral excede a capacidade da resposta imune de eliminar o vírus e o gato se torna persistentemente antígeno.

Gatos que não desenvolvem uma resposta imune eficiente no início da infecção, permitindo extensa replicação viral nos tecidos linfoides, sangue e medula óssea, e posteriormente em tecidos epiteliais glandulares e mucosos. Ao atingir esses tecidos epiteliais, o vírus infeccioso passa a ser eliminado em secreções e excreções, como saliva, lágrimas, urina e fezes. Gatos com este tipo de infecção têm maiores chances de desenvolver doenças associadas a FeLV e apresentam sobrevida média de 3 anos.

- Caracterizada por antigenemia persistente (positivo nos testes que detectam p27). O DNA proviral e RNA viral são encontrados em cargas persistentemente elevadas, além de ausência de uma resposta imune específica para FeLV eficiente.
 - O antígeno p27 pode ser detectado por ELISA ou ICGA a partir de 2 a 3 semanas, até o resto da vida do animal. A viremia persiste por mais de 12 semanas e então se tornam persistentemente antígenicos e infecciosos para o resto da vida.
 - A infecção progressiva geralmente é confirmada por repetição de testes que detectam antigenemia com intervalos de semanas ou meses. *Apenas os resultados positivos para antígeno repetidos confirmam a presença de infecção progressiva.*
 - Em alguns gatos, a infecção progressiva pode levar várias semanas até ser estabelecida. Os resultados dos testes rápidos podem ser conflitantes principalmente durante o início da infecção. Por este motivo é aconselhado respeitar o tempo de janela imunológica de cada tipo de teste e sempre os repetir para confirmar o status de infecção.
- Estes gatos são os mais importantes de serem identificados por transmitirem o vírus através de secreções (epidemiológica) e apresentarem maiores chances de desenvolver doenças associadas a FeLV (clínica).
 - Devem ser mantidos separados de contactantes não infectados independentemente do estado de saúde do gato infectado por FeLV.

Infecção focal (atípica)

- Se caracteriza por replicação persistente do vírus exclusivamente em tecidos específicos.
 - Sistema imunológico mantém a replicação do vírus limitada a tecidos específicos, como baço, gânglios linfáticos, intestino delgado, trato urinário ou glândulas mamárias.
- A viremia nestes casos é intermitente e poucos antígenos p27 são produzidos. Por este motivo, ELISA e ICGA podem apresentar resultados fracamente positivos ou alterados entre positivo e negativo. DNA proviral e RNA viral geralmente não são detectados no sangue, apenas nos tecidos em que o vírus está sequestrado
 - Estes resultados discordantes são em decorrência de produção e liberação de antígeno FeLV p27 livre no sangue (mas nenhuma ou poucas células infectadas integradas por provírus).
 - Infecções focais podem ser a razão para resultados de testes pouco claros e confusos.
- Gatos com infecção focal por FeLV são raros e improváveis de causar um grande problema epidemiológico, mas esse desfecho pode levar a confusão por conta dos resultados discordantes dos testes.
 - Infecções focais foram relatadas em condições experimentais e também foram observadas em até 10% dos gatos naturalmente infectados.

Como diferenciar infecção regressiva de progressiva mediante um teste de antígeno p27 positivo?

Para determinar se um gato com teste positivo para o antígeno FeLV tem infecção regressiva ou progressiva, o teste do antígeno FeLV deve ser repetido após 1-2 meses (os gatos infectados regressivamente terão um teste negativo para o antígeno, enquanto os gatos infectados progressivamente continuarão positivos para o antígeno).

- qPCR quantitativa também pode auxiliar a distinguir infecção regressiva de progressiva, além de permitir o acompanhamento das cargas virais e prever possível reativação.
- Durante a infecção inicial, as cargas de DNA proviral e RNA viral de gatos com infecções progressivas e regressivas não são significativamente diferentes. No entanto, com o passar do tempo vão diminuindo nos gatos regressores, enquanto que em gatos com infecção progressiva permanecem altas.

Portanto, o teste molecular não consegue distinguir entre infecção recorrente e progressiva logo após a exposição ao FeLV. No entanto, os gatos que se recuperaram da infecção apresentaram níveis mais baixos de RNA e RNA viral no sangue algumas semanas após a exposição ao vírus.

Assim, uma vez que o curso infecção esteja definitivamente estabelecido, quantificar DNA proviral e RNA viral podem auxiliar a distinguir entre infecção progressiva e regressiva.

Alguns gatos podem não seguir o curso clássico da infecção, apresentando resultados transitoriamente negativos (no teste rápido) mesmo após detecção de viremia inicial, e depois tornar-se persistentemente positivos quando é estabelecida a infecção progressiva.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de FeLV é complexo e os resultados dos exames devem ser cuidadosamente avaliados. Um diagnóstico adequado é muito importante, pois a principal forma de prevenção é a identificação e isolamento dos gatos infectados. Não existe um "padrão ouro" para o diagnóstico de FeLV que detecte todos os cursos de infecção.

Os guidelines enfatizam a necessidade de mais de um teste diagnóstico para confirmar o verdadeiro status de FeLV de um gato.

Os testes para detecção de antígeno p27 são ferramentas de triagem úteis e devem ser usados para detectar antígenos sanguíneos. No entanto, devem ser combinados com biologia molecular para melhor caracterizar o estado da infecção e entender os diferentes desfechos.

Como nem sempre é possível distinguir entre infecção progressiva e regressiva no início da infecção (positividade simultânea para antígeno p27, qPCR e RT-qPCR durante a fase viral), pode ser necessário repetir o teste do antígeno p27 para diferenciar os diferentes desfechos, sendo antigenemia persistente (infecção progressiva) ou antigenemia transitória (infecção regressiva).

DETECÇÃO DIRETA DO ANTÍGENO EXTRACELULAR

Por ELISA (do inglês, *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) ou ensaios imunocromatográficos (ICGA, do inglês *Immunochemical assays*).

Detectam a proteína de capsídeo p27 no sangue, soro ou plasma de animais infectados. Essa proteína p27 é produzida em abundância durante a replicação viral e não é empacotada para formar partículas virais, o que torna um bom marcador de infecção ativa.

- A maioria dos testes comerciais apresenta alta sensibilidade, especificidade e são capazes de detectar quantidades mínimas de p27. O princípio de funcionamento e os resultados de sensibilidade e especificidade são semelhantes nesses dois testes.

Recomendados como testes de triagem e indicam viremia, que pode ser transitória (infecção regressiva) ou persistente (infecção progressiva).

Disponíveis como testes em ponto de atendimento (TPA) ou testes de laboratório (geralmente ELISA de placa). Os TPA's têm sensibilidades e especificidades semelhantes quando comparados aos testes de laboratório.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DE TESTE DE ANTÍGENO 27

Os resultados dos testes sorológicos devem ser interpretados no contexto do organismo infectante, especialmente o momento do aparecimento de antígenos, na amostra a ser avaliada e a prevalência da infecção na população. Além disso, a sensibilidade e especificidade do próprio teste (que devem estar disponíveis para consulta).

1. Como interpretar resultado positivo:

Presença do organismo na amostra – gato é antigenêmico no momento do teste.

Indica viremia com replicação viral e o gato é transmissor.

Isso não implica necessariamente que o patógeno seja a causa dos sinais clínicos de um animal.

Resultado falso-positivo

Teste ELISA com amostra de sangue total hemolisado

Qualquer resultado + ou questionável (fracamente positivo ou positivo somente após o tempo de leitura do teste indicado pelo fabricante) deve ser confirmado imediatamente.

Por segurança, e uma vez que a antigenemia está associada à transmissão, gatos positivos para antígeno p27 livre (mesmo que questionáveis ou ainda não confirmada a infecção) devem ser mantidos separados de contactantes negativos para FeLV até que a infecção seja confirmada.

***(2) A confirmação pode ser realizada das seguintes formas:**

- qPCR para detecção de provírus no plasma
- RT-qPCR para detectar RNA viral no plasma ou na saliva
- Executando um segundo teste de antígeno p27, de preferência de fabricante diferente

Como interpretar um resultado antígeno-positivo confirmado

O gato é antigenêmico e transmissor no momento do teste.

É indicado repetir o teste para antígeno p27 após 6 semanas e, se ainda positivo, retestar novamente após 6 semanas para determinar se está infectado progressivamente (antigenemia persistente) ou regrediu (antigenemia transitória).

2. Como interpretar resultado negativo:

Gato não é antigenêmico no momento do teste:

- O gato não foi exposto a felv (não infectado), OU
- É imune a felv (vacinado), OU
- Superou a antigenemia (infecção regressiva), OU
- Tem infecção abortiva OU
- Teste realizado dentro da janela imunológica (ainda não é positivo)

Resultado falso negativo

- Quantidade de antígeno produzida abaixo do limite de detecção do ensaio (pode variar ao longo do curso da infecção)
- Quando utilizado amostra de saliva ou lágrima

A liberação de antígenos nas secreções é intermitente

****(3) Se for confirmado exposição recente ao FeLV, algumas alternativas podem ser realizadas:***

- (1) Repetir o mesmo teste em aproximadamente 6 semanas
- (2) Realizar qPCR qualitativo em 1-2 semanas para confirmar ausência de DNA proviral
- (3) Realizar RT-qPCR de sangue em uma semana para confirmar ausência de RNA viral.
-

Durante o período de confirmação do resultado negativo, o gato deve ser mantido separado de outros gatos e sem acesso à rua (tanto para evitar transmitir a outros gatos quanto para não infectar-se).

DETECÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS

- Através de PCR em tempo real (qPCR) ou RT-qPCR (do inglês Reverse Transcriptase PCR)
- qPCR detecta o DNA proviral (integrado ao genoma celular do gato). RT-qPCR detecta o RNA viral (do vírus de replicação livre). Também há a técnica que permite a quantificação dos dois parâmetros (qPCR/RT-qPCR quantitativa)
- As técnicas em tempo real proporcionam não só o diagnóstico, mas também classificar a fase da infecção e estabelecer um prognóstico
- Podem ser realizados em sangue, saliva, medula óssea e tecidos.
- São os testes mais sensíveis para o diagnóstico de FeLV e podem ajudar a resolver casos com resultados de testes discordantes. No entanto, deve ser realizado por

laboratório de referência, uma vez que mínimos detalhes podem alterar a qualidade da amostra e levar a um resultado pouco representativo.

- Os ensaios moleculares são mais realizados para identificar gatos que tenham eliminado a viremia, mas ainda possuem o DNA proviral integrado no genoma das células (infecção regressiva).

qPCR (PCR em Tempo Real/ Real-Time Polymerase Chain Reaction)

É o teste de confirmação recomendado para resultados positivos do teste do antígeno p27 e o teste de escolha para detectar infecção regressiva (PCR positivo em combinação com teste do antígeno p27 negativo).

INTERPRETAÇÃO DO qPCR

É de extrema importância para o clínico determinar a significância de um resultado de qPCR à luz da doença do animal. Compreender a patogênese e os padrão de distribuição do vírus é fundamental para a interpretação dos resultados.

1. COMO INTERPRETAR RESULTADO POSITIVO:

- O gato foi exposto ao FeLV e desenvolveu uma infecção progressiva ou regressiva.
 - Um teste de antígeno deve ser realizado para diferenciar entre infecção progressiva e regressiva.
- Resultado falso-positivo
 - Contaminação na manipulação da amostra ou falha em alguma etapa do exame (primers, sensibilidade muito alta, etc)
 - coleta de amostras para teste de ácido nucleico deve ser realizada assepticamente para reduzir o risco de resultados falsos positivos

2. COMO INTERPRETAR RESULTADO NEGATIVO:

- O gato não tem o provírus integrado e não está infectado de forma progressiva nem regressiva.
 - O gato não foi exposto ao FeLV; OU
 - Tem infecção focal ou abortiva, OU
 - Está no estágio inicial da infecção (janela imunológica 1 a 2 semanas após a exposição)
- Resultado falso-negativo
 - Armazenamento/transporte inadequado da amostra: degradação do material genético
 - Amostra inadequada (tipo/tamanho)
 - Falha em alguma etapa do exame (primers, sensibilidade muito alta, etc)

qPCR QUANTITATIVO

INTERPRETAÇÃO DO qPCR QUANTITATIVO

1. COMO INTERPRETAR RESULTADO POSITIVO:

Carga proviral alta:

- O gato provavelmente é antigênico no momento do teste e tem infecção progressiva
- Falta de resposta ao tratamento
- Possibilidade de reativação de infecção regressiva

Carga proviral baixa

- O gato provavelmente é regressor
- O gato está respondendo ao tratamento

2. COMO INTERPRETAR RESULTADO NEGATIVO:

- O gato não tem o provírus integrado e não está infectado de forma progressiva nem regressiva.
 - O gato não foi exposto ao FeLV; OU
 - Tem infecção focal ou abortiva; OU
 - Está no estágio inicial da infecção (janela imunológica 1 a 2 semanas após a exposição).

RT-Qpcr (Transcriptase Reversa PCR em Tempo Real/Real Time Reverse Transcriptase PCR)

RT-qPCR consegue detectar quantidades mínimas do vírus no plasma ou tecidos que estão a baixo da sensibilidade dos outros métodos de detecção direta do vírus.

O RNA viral pode ser detectado durante a replicação viral; portanto, não fornece as mesmas informações que a detecção de provírus FeLV (DNA) por qPCR.

INTERPRETAÇÃO DO RT-qPCR

1. COMO INTERPRETAR RESULTADO POSITIVO:

- Positivo alto:
 - Viremia e infecção progressiva (ou regressiva precoce)
- Positivo baixo:
 - Possivelmente infecção regressiva
 - RT-qPCR pode servir como um indicador de reativação futura.
 - Infecção focal

2. COMO INTERPRETAR RESULTADO NEGATIVO:

Não há vírus replicante no momento do teste:

- O gato não foi exposto a FeLV (não infectado), OU
- É imune a FeLV (por exemplo, foi vacinado), OU
- Superou a antigenemia e replicação viral (infecção regressiva), OU
- Tem infecção abortiva OU
- Teste realizado dentro da janela imunológica (ainda não é positivo)

Porém, a janela imunológica é significativamente mais curta para RT-qPCR do que para testes de antígeno p27.

RT-qPCR DE SALIVA

INTERPRETAÇÃO DO RT-qPCR EM SALIVA

1. COMO INTERPRETAR RESULTADO POSITIVO:

- AMOSTRA ÚNICA:
 - O gato é antígeno e transmissor no momento em que foi testado (mesma interpretação de um gato com teste positivo para o antígeno)
- AMOSTRA AGRUPADA:
 - Um ou mais dos gatos testados são antígenicos
 - Testes subsequentes de gatos individuais são necessários para detectar o(s) gato(s) que disseminam FeLV dentro do grupo de gatos testados, seja testando swabs de saliva com RT-qPCR ou testando o sangue de para o antígeno FeLV p27.
- Resultado falso-positivo
 - Contaminação na manipulação da amostra ou falha em alguma etapa do exame (primers, sensibilidade muito alta, etc).

2. COMO INTERPRETAR RESULTADO NEGATIVO:

- AMOSTRA ÚNICA:
 - Gato não é antígeno no momento do teste:
 - O gato não foi exposto a FeLV (não infectado), OU
 - É imune a FeLV (por exemplo, foi vacinado), OU
 - Superou a antigenemia (infecção regressiva), OU
 - Tem infecção abortiva OU
 - Teste realizado dentro da janela imunológica (ainda não é positivo)

Porém, a janela imunológica é significativamente mais curta para RT-qPCR de saliva do que para testes de antígeno p27.

DIAGNÓSTICO CONFORME DIRETRIZES

Conforme mencionado anteriormente, o diagnóstico de FeLV pode ser um desafio devido aos diferentes estágios da infecção e patogenia da infecção. Além disso, os testes diagnósticos avaliam características virais e imunológicas diferentes.

Para auxiliar os clínicos, conselhos de medicina felina elaboraram guidelines (diretrizes) para que o diagnóstico de FeLV seja mais preciso e confiável.

Lembrando que é sempre importante considerar:

- risco de contaminação
- apresentação clínica do gato
- diferentes características dos testes
- tempo de detecção de antígeno de cada teste

Devido à diferentes particularidades dos testes e à complexa patogênese da infecção, é sempre recomendável que os testes de triagem sejam confirmados com outros exames adicionais.

Na grande maioria dos casos é necessário mais de um teste para determinar o curso/classificação da infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOLLAHI-PIRBAZARI, Mehdi *et al.* Comparative measurement of FeLV load in hemolymphatic tissues of cats with hematologic cytopenias. **Bmc Veterinary Research**. [S. L.], p. 1-7. dez. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31856815/>. Acesso em: 16 jan. 2023.

BEALL, Melissa J *et al.* Feline Leukemia Virus p27 Antigen Concentration and Proviral DNA Load Are Associated with Survival in Naturally Infected Cats. **Viruses**. [S. L.], p. 1-15. fev. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7919025/>. Acesso em: 21 dez. 2022.

CATTORI, V. et al. Rapid detection of feline leukemia virus provirus integration into feline genomic DNA. **Molecular and Cellular Probes**, v. 20, p. 172–181, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mcp.2005.11.007>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

CATTORI, V. et al. Real-time PCR investigation of feline leukemia virus proviral and viral RNA loads in leukocyte subsets. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 123, p. 124–128, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18304650/>. Acesso em: 5 nov. 2017.

CATTORI, V. et al. The kinetics of feline leukaemia virus shedding in experimentally infected cats are associated with infection outcome. **Veterinary Microbiology**, v. 133, p. 292–296, 2009. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.07.001>>. Accessed: 23 ago. 2017.

DUDA, Naila C B *et al.* Laboratory and clinical findings and their association with viral and proviral loads in cats naturally infected with feline leukemia virus. **Comp Immunol Microbiol Infect Dis** .. [S. L.], p. 1-7. maio 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147957120300801?via%3Dihub>. Acesso em: 28 dez. 2022.

ENGLERT, T. et al. Survey of the feline leukemia virus infection status of cats in Southern Germany. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 6, p. 392–398, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1098612X12440531>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

FUJINO, Yasuhito et al. Molecular pathogenesis of feline leukemia virus-induced malignancies: insertional mutagenesis. **Vet Immunol Immunopathol** . [S. L.], p. 138-143. 15 maio 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313764/>. Acesso em: 18 dez. 2022.

HARTMANN, K. Feline leukemia virus infection. In: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4. ed. St. Louis: Elsevier Inc., 2012. p. 108–135.

HARTMANN, Katrin; HOFMANN-LEHMANN, Regina. What's New in Feline Leukemia Virus Infection. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**. [S. L.], p. 1013-1036. set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32680664/>. Acesso em: 21 dez. 2022.

HELPER-HUNGERBUEHLER, A. K. et al. Dominance of highly divergent feline leukemia virus A progeny variants in a cat with recurrent viremia and fatal lymphoma. **Retrovirology**, v. 7, p. 1–17, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1742-4690-7-14>>. Acesso em: 14 Mar. 2017.

HELPER-HUNGERBUEHLER, A. K. et al. Long-term follow up of feline leukemia virus infection and characterization of viral RNA loads using molecular methods in tissues of cats with different infection outcomes. **Virus Research**, v. 197, p. 137–150, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.12.025>>. Acesso em: 14 Mar. 2017.

HOFMANN-LEHMANN, R. et al. *Feline leukaemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats. **Journal of General Virology**, v. 82, n. 7, p. 1589–1596, 2001. Disponível em: <<http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-7-1589#tab2>>. Acesso em: 1 Jul. 2017.

HOFMANN-LEHMANN, R. et al. How molecular methods change our views of FeLV infection and vaccination. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 123, p. 119–123, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.017>>. Acesso em: 13 Jan. 2017.

HOFMANN-LEHMANN, R. et al. Reassessment of feline leukaemia virus (FeLV) vaccines with novel sensitive molecular assays. **Vaccine**, v. 24, n. 8, p. 1087–1094, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.09.010>>. Acesso em: 13 Jan. 2017.

HOFMANN-LEHMANN, Regina; HARTMANN, Katrin. Feline leukaemia virus inFection: a practical approach to diagnosis. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**. [S. L.], p. 831-846. ago. 2020. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X20941785>. Acesso em: 05 dez. 2022.

HOFMANN-LEHMANN, Regina; HARTMANN, Katrin. FELINE LEUKAEMIA VIRUS INFECTION: 🐾 abcd recommendations and review of the literature. **J Feline Med Surg**. [S. L.], p. 1-126. out. 2021. Disponível em: <https://www.abcdcatsvets.org/guideline-for-feline-leukaemia-virus-infection/>. Acesso em: 03 jan. 2023.

LITTLE, Susan *et al.* 2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**. [S. L.], p. 05-30. jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916872/>. Acesso em: 04 jul. 2020.

LIU, Dongyou (Ed.). **Molecular detection of animal viral pathogens**. CRC Press, 2016.

LUTZ, H. et al. Feline Leukaemia: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 565–574, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172531/>. Acesso em 14 mar. 2017

MAJOR, A. et al. Exposure of cats to low doses of FeLV: seroconversion as the sole parameter of infection. **Veterinary research**, v. 41, n. 17, p. 1–10, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1051/vetres/2009065>>. Acesso em: 20 Jul. 2017.

MESA-SANCHEZ, I et al. Transfusion transmissible pathogens are prevalent in healthy cats eligible to become blood donors. **Journal Of Small Animal Practice**. [S. L.], p. 107-113. fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305378/>. Acesso em: 18 dez. 2022.

NESINA, S. et al. Retroviral DNA—the silent winner: Blood transfusion containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naïve recipient cats. **Retrovirology**, v. 12, p. 1–18, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12977-015-0231-z>>. Acesso em: 14 mar. 2007.

PARR, Yasmin A. et al. Measuring the Humoral Immune Response in Cats Exposed to Feline Leukaemia Virus. **Viruses**. [S. L.], p. 1-22. mar. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7998633/>. Acesso em: 21 dez. 2022.

ROBERT, L.; et al. A retrospective review of cats with suspected false positive results in point-of-care feline leukemia virus tests and concurrent immune-mediated anemia. **J Am Vet Med Assoc.**, 2023. Disponível em: <10.2460/javma.23.02.0059/>. Acesso em: 14 jul. 2023.

SANTOS, C. R. G. R.; et al. Undetectable proviral DNA and viral RNA levels after raltegravir administration in two cats with natural feline leukemia virus infection. **Braz J Vet Med**. v. 44, 2022. Disponível em: <10.29374/2527-2179.bjvm003522>. Acesso em: 01 mai. 2023.

SILVA, Dayse H.L. et al. Classification of lymphoma in cats and its relationship with the detection of feline leukemia virus proviral DNA. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. [S. L.], p. 1-10. fev. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/8LGyJYKtpyncWnJhPss9zJ/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 18 dez. 2022.

STÜTZER, B. et al. Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 2, p. 81–87, 2011. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.ifms.2010.09.015>>. Accessed: Mar. 14, 2017. doi: [10.1016/j.ifms.2010.09.015](https://doi.org/10.1016/j.ifms.2010.09.015)

STÜTZER, B. et al. Role of latent feline leukemia virus infection in nonregenerative cytopenias of cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 192–197, 2010. Available from: <<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0417.x>>. Accessed: Mar. 14, 2017. doi: [10.1111/j.1939-1676.2009.0417.x](https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0417.x)

SUNTZ, M. et al. High prevalence of non-productive FeLV infection in necropsied cats and significant association with pathological findings. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 136, p. 71–80, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.02.014>>. Acesso em: Mar. 14, 2017.

SYKES, Jane E.. **Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 5. ed. [S. L.]: Elsevier, 2022. 1818 p.

TANDON, R. et al. Quantitation of feline leukaemia virus viral and proviral loads by TaqMan® real-time polymerase chain reaction. **Journal of Virological Methods**, v. 130, p. 124–132, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2005.06.017>>. Acesso em: 1 jan. 2017.

TAYLOR, S. et al. 2021 ISFM consensus guidelines on the collection and administration of blood and blood products in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 23, n. 5, p. 410-432, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1098612X211007071>>. Acesso em: 01 mai. 2023.

Torres A.N, O'Halloran K.P, Larson L.J, et al. Development and application of a quantitative realtime PCR assay to detect feline leukemia virus RNA. **Vet Immunol Immunopathol** . 2008;123:81–89. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786314/>. Acesso em 1 jan. 2017.

TORRES, A. N.; MATHIASON, C. K.; HOOVER, E. A. Re-examination of feline leukemia virus: Host relationships using real-time PCR. **Virology**, v. 332, p. 272–283, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.10.050>>. Acesso em 01 jul. 2017

WANG, Chengming; KALTENBOECK, Bernhard; FREEMAN, Mark D. **Veterinary PCR diagnostics**. Bentham Science Publishers, 2012.

WEISS, A. T. A.; KLOPFLEISCH, R.; GRUBER, A. D. Prevalence of feline leukaemia provirus DNA in feline lymphomas. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, p. 929–935, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.07.006>>. Acesso em: 10 jul. 2017.