



FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA – USP
MEDICINA VETERINÁRIA



**ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DAS LENTIVIROSES EM PEQUENOS
RUMINANTES: UMA REVISÃO**

NATÁLIA DE PAULA RAMALHO
ORIENTADORA: PROF^a LILIAN GREGORY

SÃO PAULO

2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a todos os que contribuíram e me ajudaram, direta ou indiretamente, na realização deste sonho.

“Tudo o que fizerem, seja em palavra ou em ação, façam-no em nome do Senhor Jesus, dando por meio dele graças a Deus Pai.”

Colossenses 3:17

RESUMO

As lentiviroses foram descritas primeiramente como infecções virais espécies-específicas, sendo a artrite e encefalite caprina (CAE) limitada a caprinos e a Maedi Visna restrita a ovinos. Com o passar dos anos foram descritas infecções cruzadas entre ovinos e caprinos e atualmente a CAE e Maedi Visna são classificadas como lentiviroses. Essa doença tem um curso clínico longo, porém as perdas econômicas são claramente visíveis num sistema de produção. Atualmente, 5 genótipos são descritos, sendo eles A, B, C, D e E. Os genótipos A e B acometem preferencialmente ovinos e caprinos, respectivamente; já o C e D são relatados em ambas espécies; E só foi descrito em caprinos até os dias de hoje. A transmissão pode ocorrer direta ou indiretamente e tanto animais sintomáticos como assintomáticos podem transmitir o vírus. O período de incubação viral é altamente variável e pode durar de meses a anos. As manifestações clínicas da lentivirose podem assumir diferentes formas, podendo afetar o sistema nervoso, músculo esquelético (artrite), a glândula mamária e até mesmo os pulmões. Para o diagnóstico de um animal positivo, existem dois tipos de testes, o sorológico e o teste virológico, sendo que ambos os testes possuem suas limitações. Não existe tratamento específico, recomenda-se somente uma terapia suporte. Devido à ausência de vacinas para esta doença, as medidas de controle são as ferramentas que existem para evitar a sua disseminação.

Palavras-chave: lentiviroses, pequenos ruminantes, CAE, Maedi Visna.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	5
REVISÃO DA LITERATURA	6
Etiologia	6
Espécies afetadas	7
Distribuição geográfica	7
Transmissão	7
Período de incubação	8
Fatores de risco.....	9
Sinais clínicos	9
- Respiratória.....	9
- Neurológica	10
- Artrite	11
- Mastite	12
Testes diagnósticos.....	13
Tratamento.....	16
Controle	16
CONCLUSÃO	17
REFERÊNCIAS.....	17

INTRODUÇÃO

A produção de pequenos ruminantes tem apresentado um grande crescimento no Brasil. Na última década houve um aumento de 6% do rebanho total de caprinos e ovinos a nível nacional (IBGE, 2016). Para que esta produção seja sustentável, é imprescindível assegurar a sanidade desta criação.

As lentivirose foram descritas primeiramente como infecções virais espécies-específicas, sendo a artrite e encefalite caprina (CAE) limitada a caprinos e a Maedi Visna restrita a ovinos (SPICKLER, 2015). Com o passar dos anos foram descritas infecções cruzadas e atualmente ambas são classificadas como lentivirose. Análises filogenéticas demonstraram a importância da transmissão desses lentivírus entre caprinos e ovinos, porém não foram encontradas evidências de que um tipo viral tenha derivado o outro (BANKS et al., 1983; SHAH *et al.*, 2004a; 2004b).

O vírus Maedi Visna foi primeiramente isolado em 1964 (SIGURDARDOTTIR & THORMAR, 1964). O termo Maedi se refere a uma falta de ar, logo que é responsável por causar uma pneumonia intersticial progressiva, também conhecida como pneumonia ovina progressiva; e Visna significa uma diminuição ou perda, que estão relacionados aos sinais manifestados devido a paralisia causada pela meningoencefalite (THORMAR, 2005; OIE 2017).

Essa doença tem um curso clínico longo, porém as perdas econômicas são claramente visíveis num sistema de produção, devido ao descarte precoce dos animais acometidos, diminuição na produção de leite, menores taxas de concepção, cordeiros e cabritos com menor peso ao nascimento e desmama, entre outros. (MACLACHLAN & DUBOVI, 2011; SPICKLER, 2015).

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão sobre as lentivirose, principalmente sobre as manifestações clínicas apresentadas pelos animais e também as ferramentas diagnósticas laboratoriais que estão disponíveis atualmente.

REVISÃO DA LITERATURA

Etiologia

A lentivirose é causada por vírus do gênero *Lentivirus*, família *Retroviridae* e subfamília *Orthoretrovirinae*. Os retrovírus possuem a transcriptase reversa que é a enzima responsável pela transcrição do RNA viral para a fita dupla de DNA no citoplasma da célula do hospedeiro imediatamente após a sua entrada (KUWATA et al., 1997). Esse processo é passível de erros e, como a replicação viral envolve inserções e deleções, podem ocorrer mutações, sendo estimada uma taxa de mutação de 0,1 a 2 por genoma e ciclo de replicação. Se compararmos a mutação com a recombinação, a última é mais importante se avaliarmos a questão evolutiva, uma vez que ela é capaz de agrupar as combinações genéticas benéficas, remover mutações que são deletérias, favorecendo a adaptação, integração e persistência viral (MINGUIJÓN et al., 2015).

Devido a essas ocorrências, surgiu o termo *quasispecies*, proposto por Manfred Eigen, que se define por uma população de variantes genéticas, nas quais uma delas é dominante. O tipo viral que infecta o animal primeiramente coexiste com as novas variantes, porém o surgimento dessas novas variantes não necessariamente fazem com que a doença progrida no animal (MURPHY et al., 1999; RAMIREZ et al., 2013). Esses processos são um mecanismo para que o vírus consiga escapar do sistema imune do hospedeiro, fazer a infecção viral persistir, além de até infectar novas espécies (alcançar animais silvestres) (NARAYAN et al., 1977a,b; MURPHY et al., 1999).

Com o passar do tempo, inúmeros tipos virais foram identificados, sendo hoje descritos cinco genótipos A, B, C, D e E. Cada um desses grupos possuem subtipos que são descritos abaixo:

Genótipo A: Possui 17 subtipos e afetam ambas espécies (OLECH et al., 2018);

Genótipo B: Possui 3 subtipos e afetam ambas espécies;

Genótipo C, D e E (1 e 2) são raros. O genótipo C afeta caprinos e ovinos; enquanto D e E são restritos a caprinos. (KUCHAR et al., 2013; SPICKLER, 2015)

Espécies afetadas

Atualmente já são descritas infecções cruzadas que ocorreram de forma natural, como por exemplo ovelhas que conviviam no mesmo ambiente que cabras e foram infectadas pelo genótipo B (PÉREZ et al., 2015; SOUZA et al., 2015). Desta forma, o genótipo A e B acometem preferencialmente ovinos e caprinos, respectivamente; já o C é relatado o acometimento de ambas espécies; D e E são mais raros e só foram descritos em caprinos até os dias de hoje (SPICKLER, 2015).

Também existem relatos de lentivirose em animais silvestres, nos quais ocorre uma infecção por um agente descrito em animais domésticos, por meio do consumo de colostro proveniente de uma cabra infectada ou mesmo pela convivência de animais silvestres com domésticos infectados. Também se discute a existência de lentivirose de animais silvestres, diferindo do que já foi descrito para o MV e a CAE (SPICKLER, 2015).

Distribuição geográfica

Sabe-se que os genótipos A e B são distribuídas mundialmente, enquanto que o C já foi descrito na Noruega e no Brasil (um subtipo C-like), D e E descritos somente na Europa (RAMIREZ et al., 2013; HASEGAWA et al. 2016).

Segundo estudos realizados por Hasegawa et al. 2016, foi descrito um subtipo C-like no Brasil, além de observarem a predominância de infecção em rebanho caprino no Sudeste brasileiro pelo subtipo B1 e, assim como reportado por outros autores (CASTRO et al., 1999; RAVAZZOLO et al., 2001; SHAH et al., 2004), não foi identificado nenhum lentivírus do grupo A nos estudos realizados.

Transmissão

A transmissão pode ocorrer direta ou indiretamente, sendo o colostro (via digestiva) a principal forma de transmissão direta, pode-se citar ainda o uso de fômites (como agulhas e equipamentos utilizados para marcar) ou a inseminação artificial (SOUZA et al., 2013; SPICKLER, 2015). Segundo estudos realizados por Souza et al. (2015), foi possível confirmar a transmissão de lentivirose por meio do fornecimento de leite de cabras positivas para cordeiros negativos tanto por colostro, como por leite

(somente após os 15 dias de vida). Também foi confirmado que a transmissão de imunidade passiva (anticorpos das fêmeas infectadas através do colostro) não previne a infecção do recém nascido.

Outro método de transmissão que ainda não foi descartado é a forma intrauterina (ALVES, 2015). Sabe-se que no sêmen do macho e no trato reprodutivo da fêmea também foram encontrados os lentivírus, sendo que a eliminação viral por meio do sêmen se demonstrou intermitente (SPICKLER, 2015). Estudos realizados por Hasegawa et al. (2017a, 2017b) comprovaram a transmissão do lentivírus através da inseminação artificial tanto para a fêmea como para a sua prole.

Os lentivírus também foram encontrados em secreções nasais e fezes, sendo comprovada a inoculação intranasal e intraconjuntival, e por meio de água contaminada por fezes. Souza et al. (2015) alocou cabras positivas em um rebanho de ovelhas negativas e conseguiu comprovar a transmissão por contato, porém o grau de adaptação viral ao hospedeiro interferiu nos índices de soroconversão e na persistência desta infecção.

Animais sintomáticos e assintomáticos podem transmitir a lentivirose. Uma vez infectado, o vírus entra no DNA dos leucócitos e o animal passa a ser um portador.

Período de incubação

O período de incubação viral é altamente variável e pode durar de meses a anos (CALLADO et al., 2001; SPICKLER, 2015). A infecção respiratória ocasionada pelo genótipo A desenvolve sinal clínico em ovelhas até 3 a 4 anos de idade, enquanto que o quadro neurológico aparece em animais por volta de dois anos. No entanto, em relato descrito na Espanha, os sinais neurológicos apareciam em cordeiros de 4 a 6 meses de idade (SPICKLER, 2015).

Já a encefalite causada pelo genótipo B, os sinais foram vistos em animais jovens de 2 a 6 meses, porém também foi reportado em animais mais jovens e idosos. Poliartrite é mais comuns em idosos (SPICKLER, 2015).

Fatores de risco

Como fatores de risco para a infecção pelos lentivírus alguns autores relacionam o tamanho do rebanho, a idade ao desmame, o tempo de confinamento dos animais, o uso de monta natural, tipo de aleitamento, a densidade animal e nível de ventilação do local. É de grande importância a identificação destes fatores, pois a partir deles pode-se estabelecer as medidas estratégicas de controle para esta doença (PEREZ et al., 2009; LEGINAGOIKOA et al., 2010; LAGO et al., 2012; BARQUERO et al., 2013).

Sinais clínicos

Sugere-se que a infecção clínica causada pelos lentivírus depende do tipo de tropismo da linhagem viral envolvida, espécie acometida e histórico genético individual ou até racial. Tanto em cabras como em ovelhas, somente as síndromes neurológica e respiratória levam o animal a óbito (MINGUIJÓN et al., 2015). Muitas infecções são assintomáticas, porém em animais com sinais clínicos a lentivirose pode assumir diferentes formas:

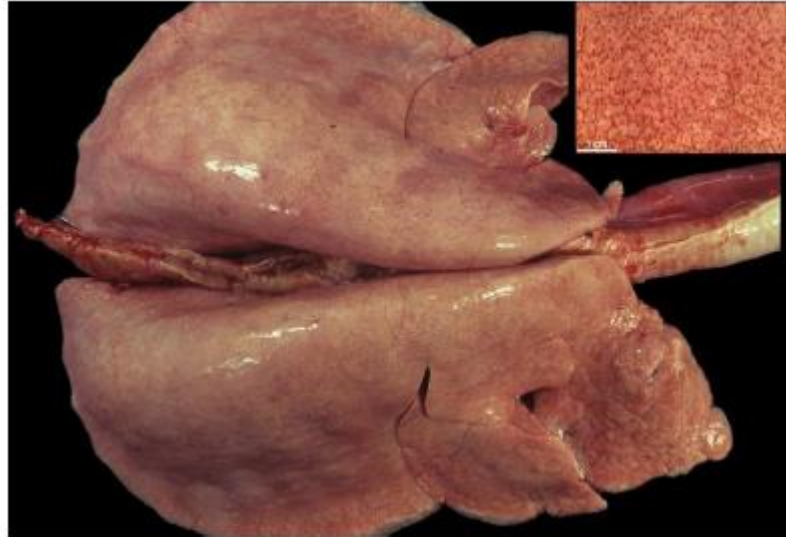
- Respiratória

É a forma mais vista em ovelhas (Figura 1), principalmente adultas (acima de dois anos de idades). A manifestação clínica inicial é sutil, apenas uma perda de peso progressiva e uma dispneia, que inicialmente só é vista quando o animal passa por algum esforço físico, como durante a condução do rebanho (BRODIE et al., 1998). Febres, exsudatos em brônquios e depressão são sinais raros. Eventualmente é fatal, sendo que a morte ocorre por anóxia ou pneumonia bacteriana secundária. O genótipo tipo C também pode causar lesões pulmonares crônicas em ovinos.

Esta forma clínica é resultado de uma pneumonia intersticial que leva ao aumento da espessura do septo alveolar e, conseqüentemente, diminui a eficiência da troca de gases nos pulmões acometidos. (CUTLIP et al., 1979).

Caprinos infectados com o genótipo B podem desenvolver uma pneumonia intersticial crônica e dispneia progressiva, porém esta forma é mais rara.

Figura 1 – Lesão pulmonar em ovino causada por lentivírus, este pulmão apresentava o dobro do peso e tamanho de um órgão saudável; no canto direito da imagem é possível visualizar o aspecto miliar da superfície pulmonar.



Fonte: Minguijón et al., 2015

- Neurológica

Em ovinos esta forma é vista principalmente em animais adultos, sendo o seu início insidioso com sinais neurológicos súbitos, como fraqueza em membros posteriores, tremores de lábios ou *head-tilt*, acompanhados por perda de peso. Os sinais progridem para ataxia, incoordenação, tremores musculares, paresia e paraplegia, principalmente dos membros posteriores. Podem ser vistos outros sinais neurológicos, como a cegueira temporária. O seu curso clínico pode durar até um ano e geralmente os animais morrem por inanição se não assistidos (Spickler et al., 2015).

Em caprinos a forma neurológica da doença é caracterizada por uma encefalomielite. A faixa etária dos animais acometidos varia de 2 a 6 meses de idade. Os sinais clínicos iniciais observados são de claudicação, ataxia, déficit de propriocepção dos membros posteriores, hipertonia e hiperreflexia. Os sinais progridem para paraparesia, tetraparesia ou paralisia. Alguns animais podem ficar deprimidos e apresentarem uma hipertermia. Geralmente os animais acometidos são submetidos a eutanásia ou vão a óbito por alguma infecção secundária. Já em adultos esta forma é mais rara e quando ocorre é caracterizada por uma pequena alteração de marcha e

claudicação, que progride para paralisia, sendo os reflexos mantidos intactos. Sinais neurológicos também foram relatados em cabras infectadas pelo genótipo A (Spickler et al., 2015).

- Artrite

Ovinos também podem desenvolver uma artrite progressiva crônica quando infectados pelo genótipo A, porém esta manifestação clínica é incomum. Já o genótipo B (CAE) causa aumento das articulações quase exclusivamente do carpo (Figura 2). Neste surto relatado não houveram sinais respiratórios, porém na necrópsia houve evidência de pneumonia intersticial. Um estudo realizado na Espanha revelou que as lesões observadas em ovelhas com artrite estavam relacionadas com o genótipo B (CAE) e correlacionaram esse ocorrido devido a presença de cabras em rebanhos de ovelhas para a amamentação de cordeiros orfãos (MINGUIJÓN et al., 2015).

Esta é a principal síndrome observada em caprinos infectados pelo genótipo B, a qual é crônica, dolorosa e acompanhada por sinovite. Pode ocorrer em cabritos de 6 meses de idade e os sinais iniciais são o aumento da cápsula articular e um grau variável de claudicação (PINHEIRO et al., 2005; ABREU et al., 2010). A articulação do carpo é a mais afetada, possui curso lento e progressivo. Em estágios avançados da doença, o animal pode andar com a articulação do carpo flexionada. O curso clínico pode ser grave, apresentar uma sinovite crônica proliferativa, fibrose da cápsula articular e até mesmo destruição da cartilagem articular (SPICKLER, 2015).

Figura 2 – Aumento das articulações do carpo em caso avançado de infecção por lentivírus em um ovino.



Fonte: Minguijón et al., 2015

- Mastite

A mastite crônica, com edema, endurecimento da glândula mamária e diminuição da produção de leite pode acontecer tanto em ovinos como caprinos. Em casos graves, o animal pode não produzir leite após o parto. Existem relatos da diminuição da taxa de gordura e proteína no leite de animais infectados, aumento na contagem de células somáticas, menor período de lactação e maior suscetibilidade a infecções (BRITO, 2009; GREGORY et al., 2009; MARTÍNEZ-NAVALÓN et al., 2013). Infecções pelo genótipo C também relataram mastite em ovelhas (SPICKLER, 2015). Segundo pesquisas realizadas por Brito (2009), em que foram avaliados rebanhos leiteiros de cabras na região semi-árida do Ceará, foi estimada uma redução de até 26% na produção de leite dos animais positivos.

A mastite observada é resultado de uma intensa fibrose periacinar, causada pela replicação viral nos macrófagos locais ou até mesmo nas células epiteliais dos ácinos, mudando a sua estrutura devido a inflamação local (BOLEA et al., 2006). Durante o exame físico da glândula mamária, nota-se consistência firme a palpação e ausência manifestação dolorosa, o que torna o diagnóstico difícil (SPICKLER, 2015).

Testes diagnósticos

Devido a grande diversidade dos lentivírus de pequenos ruminantes, a resposta imune do hospedeiro depende de diferentes fatores para elaborar uma resposta eficiente frente à infecção, dificultando o diagnóstico e o desenvolvimento de vacinas (PETERHANS et al., 2004; REINA et al., 2009; BLACKLAWS, 2012).

Para o diagnóstico de um animal positivo, existem dois tipos de testes, o sorológico, que busca identificar anticorpos contra o vírus em questão, e o teste virológico, que identifica o próprio agente viral; sendo que ambos os testes possuem suas limitações (Tabela 1). Alguns autores sugerem o uso de dois testes para confirmação.

Tabela 1 – Métodos disponíveis para o diagnóstico de CAE e Maedi Visna e seus objetivos.

Método	Objetivo		
	População livre de infecção	Confirmação de casos clínicos	Prevalência da infecção - vigilância
Deteção do vírus			
PCR	+	++	++
Isolamento Viral	-	+	-
Deteção de anticorpos			
ELISA	+++	+	+++
IDGA	+	+++	+++

Legenda: +++ = teste recomendado , validado para o objetivo mencionado; ++ = método adequado mas necessário mais validações; + = pode ser usado em algumas situações, mas o custo, confiabilidade ou outros fatores podem limitar sua aplicação; - = não apropriado.

Fonte: Adaptado de OIE, 2017.

Como testes sorológicos pode-se citar o ELISA e a imunodifusão em ágar gel (IDGA) utilizando soro ou leite do animal supostamente infectado. A IDGA é considerada um teste específico e de fácil execução, porém é necessário uma experiência para a realização da leitura. Já o ELISA é um teste economico, quantitativo e pode ser automatizado, permitindo a análise em larga escala. Devido a grande variabilidade de genótipos das lentivirose existentes esses testes utilizados devem contemplar os vírus circulantes na região, motivo esse que pode dificultar o diagnóstico. Como testes

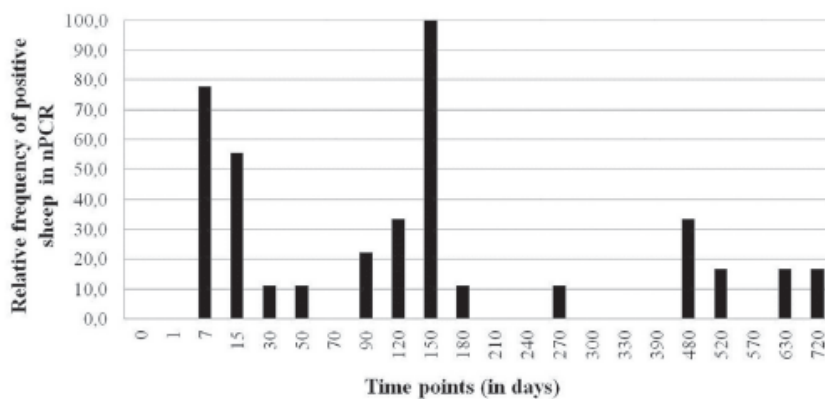
confirmatórios tem-se o *Western blotting* (WB) e rádio imunoprecipitação, porém estes não estão disponíveis em muitos laboratórios (OIE 2017).

Estudos realizados por Pinheiro et al. (2012) confrontaram a sensibilidade dos seguintes testes: IDGA, ELISA e WB através da diluição seriada de um soro positivo para lentivirose, chegando a conclusão de que os resultados positivos eram detectados na diluição de 1:8 na IDGA, 1:64 no ELISA e até 1:1024 no WB, demonstrando assim a alta sensibilidade do WB e justificando o seu uso como teste confirmatório.

Pelo fato de alguns animais soroconverterem meses após a infecção e outros possuírem títulos de anticorpos flutuantes, estes podem apresentar resultados negativos de forma intermitente. Também deve-se levar em consideração que alguns animais infectados não manifestam sinais clínicos. Por esses motivos, os testes sorológicos tem maior significado na detecção de animais positivos num rebanho do que diagnóstico de casos clínicos individuais.

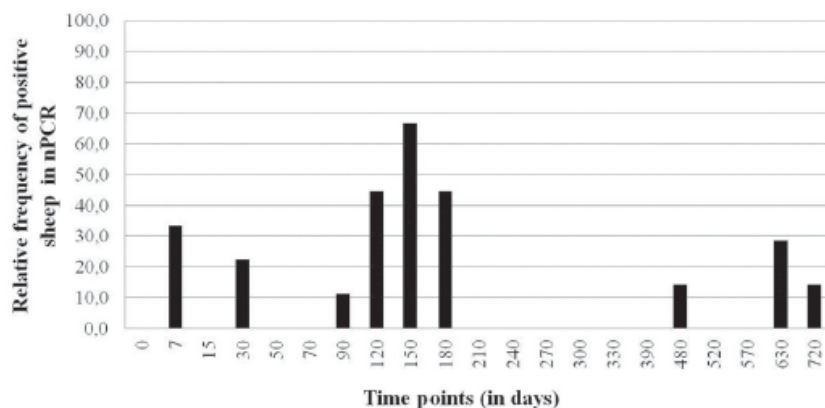
A PCR (*polymerase chain reaction*) ou o isolamento viral são os testes virológicos mais importantes que podem ser feitos antes da soroconversão do animal, mas não são testes utilizados rotineiramente para diagnóstico (SPICKLER, 2015; OIE 2017). As limitações da PCR são devido a variabilidade genética (falta de primers) e pela baixa carga viral. Souza et al. (2015) monitoraram com a PCR, durante 720 dias, cordeiros que foram amamentados com colostro e leite de cabras infectadas, além de ovelhas negativas que ficaram em contato com cabras positivas (mesmo rebanho). Os gráficos abaixo (Gráficos 1, 2 e 3) revelam que em alguns testes realizados, os animais foram negativos, demonstrando a influência da baixa carga viral. Dos 24 animais que foram positivos na PCR, somente 3 deles soroconverteram e no período do estudo não foram observados sinais clínicos.

Gráfico 1 – Resultados de PCR para lentivirose, em leucócitos sanguíneos de 9 cordeiros que receberam colostro de cabras infectadas nas primeiras 24 horas de vida.



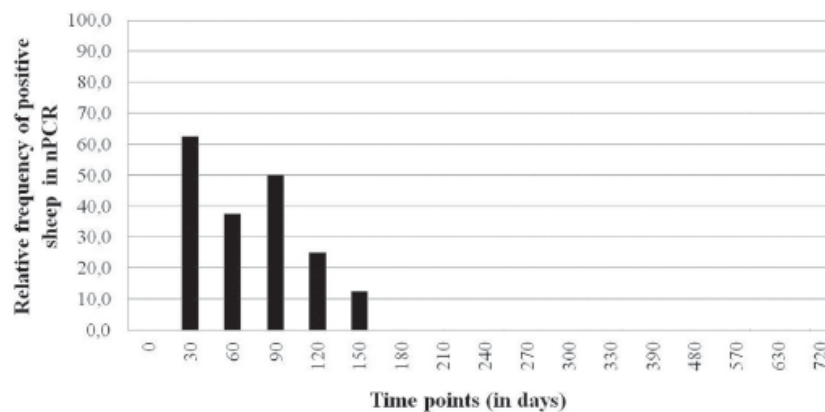
Fonte: Adaptado de Souza et al., 2015.

Gráfico 2 – Resultado de PCR para lentivirose, em leucócitos sanguíneos de 9 cordeiros que receberam leite de cabras infectadas durante 15 dias.



Fonte: Adaptado de Souza et al., 2015.

Gráfico 3 – Resultados de PCR para lentivirose de leucócitos sanguíneos de 8 ovelhas confinadas com cabras positivas, durante 720 dias.



Fonte: Adaptado de Souza et al., 2015.

O vírus pode ser identificado em leucócitos (monócitos circulantes e macrófagos teciduais), no sangue ou leite e também no líquido sinovial de animais com artrite (CRAWFORD et al., 1980; ADAMS et al., 1983). Na necropsia, o vírus pode ser encontrado nos tecidos afetados, como pulmões, linfonodos mediastínicos, baço (maedi), cérebro e medula espinhal (visna), plexo coróide, úbere ou membrana sinovial. Também podem ser encontrados em macrófagos alveolar coletados pós-mortem por lavado broncoalveolar.

A PCR pode ser confirmada por sequenciamento de ácido nucleico para a exclusão de falsos positivos, o que também permite a identificação do país ou região de origem do vírus, revelando qual teste sorológico (dependendo do antígeno) deve ser utilizado (SPICKLER, 2015; OIE, 2017). A PCR *real-time* ou quantitativa é realizada em alguns laboratórios, visando a determinação da carga viral no animal e também a situação da infecção (ALVAREZ et al., 2006; HERRMANN-HOESING et al., 2007; DE REGGE & CAY, 2013). O isolamento viral não é um teste rotineiro e tem baixo índice de sucesso.

O exame histológico de tecidos afetados citados anteriormente podem auxiliar a confirmação do diagnóstico em animais sintomáticos, os quais podem ser obtidos através de biópsia ou amostras coletadas na necrópsia.

Tratamento

Não existe tratamento específico, sendo recomendada a terapia suporte, o que não impede a progressão da doença. Recomenda-se a frequente apara corretiva dos cascos, o uso de materiais para cama que proporcionem um maior conforto ao animal e o uso de antiinflamatórios não esteroidais. Os antibióticos podem ser usados para infecções secundárias em pulmões e glândula mamária (SPICKLER, 2015).

Controle

Devido à ausência de vacinas para esta doença, as medidas de controle são as ferramentas que existem para evitar a disseminação da lentivirose. Como medidas de controle, pode-se citar o aleitamento artificial dos recém nascidos, testar o rebanho

frequentemente para a identificação de novos animais soropositivos, separar animais soropositivos dos soronegativos, abater os animais positivos, introduzir no rebanho somente animais negativos e desinfetar todo o equipamento que será compartilhado entre animais positivo e negativos. (PEREZ et al., 2009; MINGUIJÓN et al., 2015; SPICKLER, 2015).

Deve-se levar em consideração a realidade de cada propriedade no momento da escolha das medidas de controle, visto que o abate dos animais positivos em uma pequena propriedade pode representar um grande prejuízo (GERSTNER et al., 2015).

Uma medida de controle ideal que pode levar até a erradicação da doença e que se apresenta como uma tendência é a seleção genética de animais com genes que conferem resistência à infecção viral pelos lentivírus (HEATON et al., 2012)

CONCLUSÃO

É comprovado que as lentiviroses acarretam grandes perdas econômicas a longo prazo no sistema de produção de pequenos ruminantes, porém pouca importância é dada a essa doença no Brasil. De acordo com a revisão científica realizada foi possível perceber que o rebanho brasileiro carece de um monitoramento dos genótipos virais encontrados, o que resulta na ausência de diagnóstico desta doença. Além do mais, vale ressaltar que para se obter um diagnóstico com precisão, é necessário a existência de testes específicos para cada genótipo da região em questão, o que evidencia mais uma razão da importância da vigilância desta doença em nosso país. Somente a partir de diagnósticos mais rigorosos será possível estabelecer medidas de controles eficientes e o direcionamento para uma erradicação plausível desta doença dos rebanhos de pequenos ruminantes no Brasil.

REFERÊNCIAS

ABREU, D.A.; ANDRIOLI, A.; BRITO, R.L.L.; ÁVILA, A.A.; PINHEIRO, R.R.R.; SOUZA, K.C. **Avaliação da massa corporal e do índice articular clínico em caprinos portadores do vírus da artrite encefalite caprina (CAEV).** In: CONGRESSO NORDESTINO DE PRODUÇÃO ANIMAL, 6., 2010, Mossoró. Anais... Mossoró: Sociedade Nordestina de Produção Animal; UFERSA, 2010. 1 CD-ROM.

ALVAREZ V., ARRANZ J., DALTABUIT M., LEGINAGOIKOA I., JUSTE R.A., AMORENA B., DE ANDRES D., LUJAN L.L., BADIOLA J.J. & BARRIATUA E. (2006). **PCR detection of colostrum-associated Maedi-Visna virus (MVV) infection and relationship with ELISA-antibody status in lambs.** *Res. Vet. Sci.*, 80, 226–234.

ALVES, R.P.A. **Artrite encefalite caprina**: comparação entre técnicas diagnósticas e estudo da transmissão vertical entre animais soronegativos. 72f. Dissertation (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2015

BANKS, K. L., D. S. ADAMS, T. C. MCGUIRE, AND J. CARLSON. 1983. **Experimental infection of sheep by caprine arthritis-encephalitis virus and goats by progressive pneumonia virus.** *Am. J. Vet. Res.* 44:2307–2311.

BARQUERO, N., GOMEZ-LUCIA, E., ARJONA, A., TOURAL, C., LAS HERAS, A., FERNÁNDEZ-GARAYZÁBAL, J. F., ... & DOMÉNECH, A. (2013). **Investigation of risk factors associated with infections caused by small ruminant lentiviruses.** *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 57(4), 473-478.

BLACKLAWS, B.A., 2012. **Small ruminant lentiviruses**: Immunopathogenesis of visna-maedi and caprine arthritis and encephalitis virus. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 35, 259–269

BOLEA, R., MONLEÓN, E., CARRASCO, L., VARGAS, A., DE ANDRÉS, D., AMORENA, B., BADIOLA, J.J., LUJÁN, L., 2006. **Maedi-visna virus infection of ovine mammary epithelial cells.** *Vet. Res.* 37, 133–144.

BRITO, R.L.L. **Implicações da artrite-encefalite caprina na reprodução, produção e na qualidade de leite de cabras.** 109 f. Dissertation (Mestrado em Zootecnia) – Universidade Estadual Vale do Acaraú, Sobral, 2009.

BRODIE SJ, DE LA CONCHA-BERMEJILLO A, SNOWDER GD, et al. **Current concepts in the epizootiology, diagnosis, and economic importance of ovine progressive pneumonia in North America: a review.** *Small Rumin Res* 1998;27:1–17.

CASTRO, R.S., GREENLAND, T., LEITE, R.C., GOUVEIA, A., MORNEX, J.F., CORDIER, G., 1999. **Conserved sequence motifs involving the tat reading frame of Brazilian caprine lentiviruses indicate affiliations to both caprine arthritis-encephalitis virus and visna-maedi virus.** *J. Gen. Virol.* 80, 1583–1589.

CUTLIP, R.C., JACKSON, T.A., LEHMKUHL, H.D., 1979. **Lesions of Ovine Progressive Pneumonia: Interstitial Pneumonitis and Encephalitis.** *Am. J. Vet. Res.* 40, 1370– 1374.

GERSTNER, S., ADAMOVICZ, J. J., DUNCAN, J. V., LAEGREID, W. W., MARSHALL, K. L., LOGAN, J. R., & SCHUMAKER, B. A. (2015). **Prevalence of and risk factors associated with ovine progressive pneumonia in Wyoming sheep flocks.** *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 247(8), 932-937.

GREGORY, L.; LARA, M.C.C.S.H.; VILLALOBOS, E.M.C.; HASEGAWA, M.Y.; CASTRO, R.S.; RODRIGUES, J.N.M.; ARAÚJO, J.; KELLER, L.W.; DURIGON, E.L. **Deteção do vírus da artrite encefalite caprina em amostras de leite de cabras pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e nested-PCR.** *Ars Veterinária*, v.25, n.3, p.142-146, 2009.

HASEGAWA, M. Y., MEIRA JR, E. B. S., LARA, M. C. C. S. H., CASTRO, R. S., RODRIGUES, J. N. M., ARAÚJO, J., ... & GAETA, N. C. (2016). **Small ruminant lentivirus variants and related clinical features in goats from southeastern Brazil.** *Small Ruminant Research*, 140, 32-36.

HASEGAWA, M. Y., DO CCSH LARA, M., GAETA, N. C., MARQUES, J. A., RIBEIRO, B. L., ROSSI, R. S., ... & GREGORY, L. (2017a). **Transmissibilidade de Lentivírus de Pequenos Ruminantes para cabritos e cabras adultas por meio de sêmen infectado experimentalmente.** *Pesq. Vet. Bras*, 37(8), 805-812.

HASEGAWA, M. Y., DE SOUZA, M. D. C. C., LARA, H., LOBOS, E. M. C. V., GAETA, N. C., HAYASHI, M., ... & GREGORY, L. (2017b). **An experimental study on the vertical transmission of caprine arthritis-encephalitis virus from naturally infected females to their offspring.** *Small ruminant research*, 149, 23-27.

HEATON MP, CLAWSON ML, CHITKO-MCKOWN CG, et al. **Reduced lentivirus susceptibility in sheep with TMEM154 mutations.** *PLoS Genet* [serial online]. 2012;8:e1002467. Available at: journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1002467. Accessed Nov 20, 2018.

HERRMANN-HOESING L.M., WHITE S.N., LEWIS G.S., MOUSEL M.R. & KNOWLES D.P. (2007). **Development and validation of an ovine progressive pneumonia virus quantitative PCR.** *Clin. Vacc. Immunol.*, 14, 1274–1278.

IBGE 2016, disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3939> Último acesso em: 20 de Nov de 2018.

KUHAR, U., BARLIC-MAGANJA, D., ZADNIK, T., GROM, J., 2013. **Molecular and genetic characteristics of small ruminant lentiviruses in Slovenia.** *Acta Vet. Hung.* 61(1):135-46.

KUWATA T, MIYAZAKI Y, IGARASHI T, TAKEHISA J, HAYAMI M. **The rapid spread of recombinants during a natural in vitro infection with two human immunodeficiency virus type 1 strains.** *J Virol* 1997; 71: 7088-91.

LAGO N., LOPEZ C., PANADERO R., CIENFUEGOS S., PATO J., PRIETO A., DIAZ P., MOURAZOS N., FERNANDEZ G.: **Seroprevalence and risk factors associated with Visna/Maedi virus in semi-intensive lamb-producing flocks in northwestern Spain.** *Prev Vet Med* 2012, 103, 163–169.

LEGINAGOIKOA I., MINGUIJON E., JUSTE R.A., BARANDIKA J., AMORENA B., DE ANDRES D., BADIOLA J.J., LUJAN L., BERRIATUA E.; **Effects of housing on the incidence of visna/maedi virus infection in sheep flocks.** Res Vet Sci 2010, 88, 415–421.

MARTÍNEZ-NAVALÓN, B.; PERIS, C.; GÓMEZ, E.A.; PERIS, B.; ROCHE, M.L.; CABALLERO, C.; GOYENA, E.; BERRIATUA, E. **Quantitative estimation of the impact of caprine arthritis encephalitis virus infection on milk production by dairy goats.** The Veterinary Journal, v.197, p.311-317, 2013.

MACLACHLAN NJ, DUBOVI EJ. RETROVIRUS. IN: MACLACHLAN NJ, DUBOVI EJ, eds. **Fenner's veterinary virology.** 4th ed. San Diego: Elsevier Inc, 2011;243–274.

MINGUIJÓN, E., REINA, R., PÉREZ, M., POLLEDO, L., VILLORIA, M., RAMÍREZ, H., ... & LUJÁN, L. (2015). **Small ruminant lentivirus infections and diseases.** Veterinary microbiology, 181(1-2), 75-89.

MURPHY, F.A., GIBBS, E.P.J., HORZINEK, M.C., STUDDERT, M.J., 1999. **Veterinary Virology**, 3rd ed. Academic Press, San Diego

NARAYAN, O., GRIFFIN, D.E., CHASE, J., 1977a. **Antigenic shift of visna virus in persistently infected sheep.** Science 197, 376–378.

NARAYAN, O., GRIFFIN, D.E., SILVERSTEIN, A.M., 1977b. **Slow virus infection: replication and mechanisms of persistence of visna virus in sheep.** J. Infect. Dis. 135, 800– 8060

OIE- World Organization for Animal Health. **Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals** 2017. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.07.02-3_CAE_MV.pdf. Último acesso em 20/11/2018.

OLECH, M., VALAS, S., & KUŹMAK, J. (2018). **Epidemiological survey in single-species flocks from Poland reveals expanded genetic and antigenic diversity of small ruminant lentiviruses.** PloS one, 13(3), e0193892.

PEREZ M., BIESCAS E., DE ANDRES X., LEGINAGOIKOA I., SALAZAR E., BERRIATUA E., REINA R., BOLEA R., DE ANDRES D., JUSTE R.A., CANCER J., GRACIA J., AMORENA B., BADIOLA J.J., LUJAN L.; **Visna/maedi virus serology in sheep: Survey, risk factors and implementation of a successful control programme in Aragon (Spain).** Vet J 2009, 186, 221–225.

PÉREZ, M., BIESCAS, E., REINA, R., GLARIA, I., MARÍN, B., MARQUINA, A., ... & BADIOLA, J. J. (2015). **Small Ruminant Lentivirus-Induced Arthritis: Clinicopathologic Findings in Sheep Infected by a Highly Replicative SRLV B2 Genotype.** Veterinary pathology, 52(1), 132-139.

PETERHANS, E., GREENLAND, T., BADIOLA, J., HARKISS, G., BERTONI, G., AMORENA, B., ELIASZEWICZ, M., JUSTE, R.A., KRASSNIG, R., LAFONT, J.P., LENIHAN, P., PÉTURSSON, G., PRITCHARD, G., THORLEY, J., VITU, C., MORNEX, J.F., PÉPIN, M., 2004. **Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes.** Vet. Res. 35, 257–274.

PINHEIRO, R.R.; GOUVEIA, A.M.G.; ALVES, F.S.F.; ANDRIOLI, A. **Medidas carpo-metacarpianas como índice articular clínico em caprinos.** Revista Brasileira de Medicina Veterinária, v.27, n.4, p.170-173, 2005.

PINHEIRO, R.R.; ANDRIOLI, A.; SIDER, L.H.; SANTIAGO, L.B.; OLIVEIRA, E.L.; SOUSA, A.L.M.; ALVES, F.S.F.; CRUZ, J.C.M. **Lentiviroses em Pequenos Ruminantes: Principais Métodos de Diagnóstico.** Sobral: Embrapa Caprinos e Ovinos, 2012. 42p. (Documentos, 107)

RAVAZZOLO, A.P., REISCHAK, D., PETERHANS, E., ZANONI, R., 2001. **Phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses from Southern Brazil.** Virus Res. 79, 117–123.

DE REGGE N. & CAY B. (2013). **Development, validation and evaluation of added diagnostic value of a q(RT)-PCR for the detection of genotype A strains of small ruminant lentiviruses.** J. Virol. Methods, 194, 250–257.

REINA, R., BERRIATUA, E., LUJÁN, L., JUSTE, R.A., SÁNCHEZ, A., DE ANDRÉS, D., AMORENA, B., (2009). **Prevention strategies against small ruminant lentiviruses: an update.** Vet. J. 182, 31–37.

SHAH, C., BONI, J., HUDER, J.B., VOGT, H.R., MUHLHERR, J., ZANONI, R., MISEREZ, R., LUTZ, H., SCHUPBACH, J., (2004A). **Phylogenetic analysis and reclassification of caprine and ovine lentiviruses based on 104 new isolates: evidence for regular sheep-to-goat transmission and worldwide propagation through livestock trade.** Virology 319 (1), 12–26.

SHAH C., HUDER J.B., BÖNI J., SCHÖNMANN M., MÜHLHERR J., LUTZ H. & SCHÜPBACH J. (2004b). **Direct evidence for natural transmission of small ruminant lentiviruses of subtype A4 from goats to sheep and vice versa.** J. Virol., 78, 7518–7522.

SIGURDARDOTTIR B., THORMAR H.: **Isolation of a viral agent from the lungs of sheep affected with Maedi.** J Infect Dis 1964, 114, 55–60.

SOUZA, K.C.; PINHEIRO, R.R.; SANTOS, D.O.; BRITO, R.L.L.; RODRIGUES, A.S.; SIDER, L.H.; PAULA, N.R.O.; AVILA, A.A.; CARDOSO, J.F.S.; ANDRIOLI, A. **Transmission of the caprine arthritis-encephalitis virus through artificial insemination.** Small Ruminant Research, v.109, n.2-3, p.193-198, 2013.

SOUZA, T. S. D., PINHEIRO, R. R., COSTA, J. N., DE LIMA, C. C., ANDRIOLI, A., DE AZEVEDO, D. A., ... & FERNANDES, F. (2015). **Interspecific transmission of small ruminant lentiviruses from goats to sheep.** *Brazilian Journal of Microbiology*, 46(3), 867-874.

SPICKLER, A. R. (2015). Small Ruminant Lentiviruses: **Maedi-Visna & Caprine Arthritis and Encephalitis.** *The Center for Food Security & Public Health Iowa State University.* Available at: http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/maedi_visna_and_caprine_arthritis_encephalitis.pdf.

THORMAR H. **Maedi-visna virus and its relationship to human immunodeficiency virus.** *AIDS Rev* 2005; 7: 233-45.