

JEFERSON SILVA CARVALHO

**Estudo dos diferentes genótipos de lentivírus de pequenos ruminantes no
Brasil e sua relação com manifestações clínicas**

São Paulo

2023

JEFERSON SILVA CARVALHO

**Estudo dos diferentes genótipos de lentivírus de pequenos ruminantes no
Brasil e sua relação com manifestações clínicas**

VERSÃO CORRIGIDA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Prof. Dra. Lilian Gregory

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada fonte.

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

4320
FMVZ

Carvalho, Jeferson Silva

Estudo dos diferentes genótipos de lentivírus de pequenos ruminantes no Brasil e sua relação com manifestações clínicas / Jeferson Silva Carvalho. – 2023.
162 f. : il.

Doutorado (Tese) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2023.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Lilian Gregory.

1. Artrite encefalite caprina. 2. Maedi visna. 3. Caracterização genética. 4. Diagnóstico. 5. Estratégias de controle. I. Título.



CERTIFICADO : RELATÓRIO PARCIAL v26/01/2023

Certificamos que o RELATÓRIO PARCIAL (versão de 26/01/2023) da proposta intitulada "Estudo dos diferentes genótipos de lentivírus em pequenos ruminantes no Brasil e sua relação com manifestações clínicas", CEUA nº 7064070219 (0 05846), sob a responsabilidade de **Lilian Gregory** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos vigentes para sua apresentação, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), sendo assim **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) em 08/03/2023.

Término previsto: 12/2022

ANIMAIS UTILIZADOS

| | | Quantidade Aprovada | Quantidade Utilizada |
|----------|-----------------|------------------------|-------------------------|
| Caprinos | Machos e Fêmeas | 500 | 472 |
| Ovinos | Machos e Fêmeas | 1000 | 236 |

São Paulo, 31 de março de 2023

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Camilla Mota Mendes
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo



FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: CARVALHO, Jeferson Silva

Título: Estudo dos diferentes genótipos de lentivírus de pequenos ruminantes no Brasil e sua relação com manifestações clínicas

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nome do Programa da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

*Dedico esse trabalho a minha família, em especial aos meus pais,
Jailson Félix de Carvalho e Alucivone Maria da Silva, razão do meu viver.*

*E aos meus irmãos,
Jadson Silva Carvalho, Jonathas Silva Carvalho e Núbia Silva Carvalho,
apoio de todas as horas, admiração e companheirismo.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu Senhor, Pai dos Céus, agradeço e louvo sempre pela graça derramada na minha vida, e por chegar até aqui, pois tudo posso naquele que me fortalece!

À Universidade de São Paulo, gratidão pela acolhida e oportunidade por também fazer parte da sua história.

À minha orientadora, Profa. Dra. Lilian Gregory, pela oportunidade que me foi concedida para trabalhar com a senhora, pela confiança depositada e os inúmeros momentos de aprendizado pessoal e profissional.

Aos meus amigos da equipe Profa. Lilian Gregory: Mário Augusto Reyes Alemán, Natália Carillo Gaeta, Daniel Ubriaco Oliveira Gonçalves de Carvalho, Margarida Hissae Fukuya, Lucas Alencar Fernandes Beserra e Gisela Gregoria Choque, pelos anos de convívio, amizade e parceria.

Aos professores do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia: Alice Maria Melville Paiva, Della Libera, Archivaldo Reche Júnior, Carla Bargi Belli, Denise Saretta Schwartz, Enrico Lippi Ortolani, Fabio Celidonio Pogliani, Márcia de Oliveira Sampaio Gomes, Maria Cláudia Araripe Sucupira, Raquel Yvonne Baccarin, Sílvia Regina Ricci Lucas, Viviani Gomes e Fernando José Benesi (*in memoriam*), por todos os ensinamentos e as experiências adquiridas.

Aos Residentes do Hospital veterinário do Setor Clínica Médica de Bovinos e Pequenos Ruminantes, pelo auxílio nas coletas das amostras a campo.

Aos técnicos do Hospital Veterinário da FMVZ-USP, em especial a Edna Santos (Dinha), Clara Mori e Edilson Duque, pelas risadas, a amizade e auxílio nas minhas atividades.

Aos amigos da Pós-Graduação: Karen Nascimento, Gabriela Reis, Jennifer Amorim, José Ferronato, Mari Cardoso, Ana Cláudia, Kelly Perestrelo, pelo convívio e apoio mútuo.

Ao Laboratório de Zoonoses Bacterianas (FMVZ-USP): Prof. Marcos Bryan Heinemann, Gisele Oliveira de Souza e Antônio Francisco de Souza Filho, pelos ensinamentos compartilhados e treinamento da técnica de PCR.

Ao Laboratório de Virologia Clínica e Molecular (ICB-USP): Prof. Edison Luiz Durigon, Profa. Danielle Bruna Leal de Oliveira, Luciano Matsumiya Thomazelli e Amanda de Oliveira Viana, por todo auxílio prestado durante a preparação das amostras para sequenciamento.

À Universidade Federal Rural de Pernambuco: Prof. Huber Rizzo, pelo grande auxílio que recebi durante as minhas coletas de amostras em Pernambuco. Ao Prof. Roberto Soares de Castro, pela doação dos kits de IDGA, e Sérgio Alves do Nascimento e Taile Katiele Souza de Jesus, pela realização dos exames.

À Universidade de Turim (Itália): Prof. Sergio Rosati, pela doação do kit de ELISA e Luigi Bertolotti, pela realização da análise filogenética das sequências.

Aos amigos, Adriano Domeny e Pedro Celestino, pelos conselhos valiosos e gratidão por caminharem comigo durante toda a minha jornada do doutorado.

Aos meus diretores espirituais do Centro de Estudos Universitários do Sumaré, Padre Mauricio e Padre Alexsandro, pelos conselhos e as sábias orientações.

Aos meus amigos do Grupo de Oração Universitário São Paulo Apóstolo da USP: Karoline, Larissa, Jonathan, Mariana, Naiara, Rafaella, Alana, Paulo e Giovana, por todos os encontros e partilhas que fizemos juntos durante os quatro anos de doutorado.

Aos criadores de caprinos e ovinos que aceitaram o convite para participar da pesquisa, meu muito obrigado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de doutorado (processo 88882.376855/2019-01).

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

A todos aqueles que participaram de alguma forma da minha caminhada, gratidão.

“Não sei aonde Deus me leva, mas sei que Ele me conduz”.

Santa Edith Stein

RESUMO

CARVALHO, J.S. **Estudo dos diferentes genótipos de lentivírus de pequenos ruminantes no Brasil e sua relação com manifestações clínicas.** 2023. 162 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

O vírus do Maedi-visna (MVV) e da artrite encefalite caprina (CAEV) são atualmente denominados como lentivirose de pequenos ruminantes (LVPR). É uma enfermidade viral caracterizada por alta variabilidade genética e longo período de incubação, afetando negativamente a ovinocaprinocultura. O objetivo do estudo foi determinar a ocorrência dos diferentes genótipos de LVPR nos rebanhos caprinos e ovinos do Brasil e relacionar com os achados clínicos. Foram coletadas amostras de sangue de 708 animais (236 ovinos e 472 caprinos) em 21 rebanhos dos Estados de Pernambuco e São Paulo. O diagnóstico sorológico foi determinado pelas técnicas de imunodifusão em gel ágar (AGID - Biovetech Kit®, Recife, PE, Brasil) e/ou ELISA indireto (Eradikit™ SRLV, IN3 Diagnostics, Torino, Itália). Um questionário com perguntas fechadas e ficha de exame físico foi aplicado em cada propriedade com a finalidade em obter informações voltadas aos parâmetros de manejo e saúde dos animais, respectivamente. Todas as amostras soropositivas foram selecionadas para a realização do diagnóstico molecular. O DNA proviral foi primeiramente analisado por um PCR hemi-nested (1.3 kb *gag-pol*), e as amostras com resultados negativos foram testadas pelo PCR nested (0.8 kb *gag-pol*). As amostras positivas ao PCR hemi-nested ou PCR nested foram também submetidas ao segundo PCR nested (*pol* 1.2 kb). Os fatores de risco foram determinados por regressão logística binária por análise univariada pelo teste Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, considerado como variável dependente a soropositividade para LVPR. As variáveis sem ausência de colinearidade e com $p \leq 0,2$ foram selecionadas e incluídas no modelo de regressão logística multivariada. Foi observada uma soropositividade de 25,0% (118/472) em caprinos e 1,3% (03/236) em ovinos, sendo que 47,3% (10/21) dos rebanhos apresentaram pelo menos um animal soropositivo. A criação consorciada (odds ratio= 6,35; IC95%= 3,67-11,01; $p= 0,001$), raça Saanen (odds ratio=8,37; IC95%=2,45-28,61; $p=0,001$) e presença de animais com artrite (odds ratio=6,60; IC95%= 2,43-17,84; $p=0,0001$) foram identificadas como fatores de risco associados com a ocorrência de LVPR, enquanto que a prática de desinfecção de utensílios perfurocortantes (odds ratio=0,145; IC95%= 0,084-0,249; $p=0,001$) foram considerados como fatores de proteção para a doença.

De 121 amostras soropositivas, apenas 42 foram positivas pelo PCR, o que pode ser explicado por falhas na amplificação viral provavelmente devido a variabilidade genética de cepas circulantes locais e a baixa carga proviral em animais assintomáticos. No ELISA Eradikit Genotyping, 21 (72,4%) amostras de soro foram classificadas como genótipo B e 8 (27,6%) foram indeterminadas. Ressalta-se a importância da avaliação futura de um maior número de animais pela sorotipagem, uma vez que essa técnica auxilia na detecção do genótipo nos rebanhos presentes nas diferentes regiões geográficas do Brasil. O subtipo B1 foi identificado por genotipagem em quatro caprinos e a possibilidade da ocorrência do subtipo A1 em ovino que apresentava histórico de desconforto respiratório, porém há a necessidade de sequenciamento de outras regiões do gene *gag* e *pol* para sua confirmação. Os resultados do presente estudo evidenciaram a ampla disseminação de focos de infecção para LVPR e a necessidade da aplicação de ferramentas laboratoriais de maior precisão para a ampla caracterização de genótipos circulantes em rebanhos caprinos e ovinos do Brasil, uma vez que essa etapa é fundamental para a seleção de antígenos para os testes de diagnóstico sorológico e aperfeiçoamento das estratégias de controle da doença.

Palavras-chave: Artrite encefalite caprina. Maedi visna. Caracterização genética. Diagnóstico Estratégias de controle.

ABSTRACT

CARVALHO, J.S. **Study of the different genotypes of small ruminants lentiviruses in Brazil and their relationship with clinical manifestations.** 2023. 162 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Maedi-visna virus and caprine arthritis encephalitis virus are currently known as small ruminant lentiviruses (SRLV). It is a viral disease characterized by high genetic variability and long incubation period, negatively affecting sheep and goat farming. The objective of the study was to determine the occurrence of different SRLV genotypes in goat and sheep herds in Brazil and relate them to clinical findings. Blood samples were collected from 708 animals (236 sheep and 472 goats) in 21 herds in the states of Pernambuco and São Paulo. The serological diagnosis was determined by agar gel immunodiffusion techniques (AGID - Biovetech Kit®, Recife, PE, Brazil) and/or indirect ELISA (Eradikit™ SRLV, IN3 Diagnostics, Turin, Italy). A questionnaire with closed questions and a physical examination form was applied to each property in order to obtain information related to the management and health parameters of the animals, respectively. All seropositive samples were selected for molecular diagnosis. Proviral DNA was first analyzed by hemi-nested PCR (1.3 kb gag-pol), and samples with negative results were tested by nested PCR (0.8 kb gag-pol). Samples positive for hemi-nested PCR or nested PCR were submitted to the second nested PCR (1.2 kb). Risk factors were determined by binary logistic regression by univariate analysis using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, seropositivity for SRLVs being considered as the dependent variable. Variables without absence of collinearity and with $p \leq 0.2$ were selected and included in the multivariate logistic regression model. A seropositivity of 25.0% (118/472) was observed in goats and 1.3% (03/236) in sheep, and 47.3% (10/21) of the herds had at least one seropositive animal. The mixed breeding (odds ratio= 6.35; CI95%= 3.67-11.01; $p= 0.001$), Saanen breed (odds ratio=8.37; CI95%=2.45-28.61; $p= 0.001$) and the presence of animals with arthritis (odds ratio=6.60; CI95%= 2.43-17.84; $p=0.0001$) were identified as risk factors associated with the occurrence of SRLV, while the practice disinfection of sharps (odds ratio=0.145; CI95%= 0.084-0.249; $p=0.001$) were considered as protective factors for the disease. Of 121 seropositive samples, only 42 were positive by PCR, which can be explained by failures in viral amplification, probably due to the genetic variability of local circulating strains and the low proviral load in asymptomatic animals. In the Eradikit Genotyping ELISA, 21 (72.4%) serum samples were classified as genotype B and

8 (27.6%) were indeterminate. The importance of future evaluation of a larger number of animals by serotyping is emphasized, since this technique helps in the detection of the genotype in herds present in the different geographic regions of Brazil. The B1 subtype was identified by genotyping in four goats and the possibility of the occurrence of the A1 subtype in a sheep that had a history of respiratory distress, but there is a need for sequencing of other regions of gene *gag* and *pol* for confirmation. The results of the present study showed the wide dissemination of infection foci for SRLV and the need to apply more precise laboratory tools for the broad characterization of circulating genotypes in goat and sheep herds in Brazil, since this step is fundamental for the selection of antigens for serological diagnostic tests and improvement of disease control strategies.

Keywords: Caprine arthritis encephalitis. Visna Maedi. Diagnostic. Genetic characterization. Control strategies

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Representação esquemática da estrutura do LVPR | 21 |
| Figura 2 - Soropositividade para lentivirose de pequenos ruminantes em rebanhos caprinos de diferentes Estados do Brasil Ano 2012-2022 | 16 |
| Figura 3 - Soropositividade para lentivirose de pequenos ruminantes em rebanhos ovinos de diferentes Estados do Brasil - Ano 2012-2022 | 47 |
| Figura 4 - Representação geográfica dos municípios do Estado de Pernambuco que foram incluídos no estudo | 66 |
| Figura 5 - Representação geográfica dos municípios do Estado de São Paulo que foram incluídos no estudo | 67 |
| Figura 6 - Eletroferograma de gel de agarose 1% corado com brometo de etídio, apresentando produtos da amplificação do DNA proviral do PCR nested do gene <i>gag-pol</i> das LVPR de amostra de sangue | 72 |
| Figura 7 - Eletroferograma de gel de agarose 1% corado com brometo de etídio, apresentando produtos da amplificação do DNA proviral do PCR hemi-nested do gene <i>gag-pol</i> das LVPR de amostra de sangue | 73 |
| Figura 8 - Eletroferograma de gel de agarose 1% corado com brometo de etídio, apresentando produtos da amplificação do DNA proviral do PCR nested do gene <i>pol</i> das LVPR de amostra de sangue..... | 73 |
| Figura 9 - Alinhamento de dedução de aminoácidos das amostras de LVPR da região do gene <i>gag-pol</i> . As amostras B4, B9, B13, B19 e B23 foram alinhadas com as sequências de referências CAEV-Co (M33677.1) e K1515 (M10608.1), além do isolado brasileiro BRMG_CNPC (MH936674.1). (.) homologia | 81 |
| Figura 10 - Árvore filogenética da sequência de nucleotídeos de amostras brasileiras de LVPR de caprinos e ovinos. A árvore foi construída pelo método Neighbour-Joining, com valores de bootstrap baseados em 1000 replicatas. Os isolados brasileiros agruparam no subtipo B1 (isolados de caprinos B4, B9, B13 e B1) e genótipo A (isolado ovino B23) | 82 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Visão geral dos genótipos e subtipos de LVPR que foram publicados e caracterizados desde o ano de 2004 | 28 |
| Tabela 2 - Sequência de primers utilizados nas reações de hemi nested-PCR (1.3kb <i>gag-pol</i>) e nested-PCR (0.8 kb <i>gag-pol</i> e 1.2kb <i>pol</i>) | 71 |
| Tabela 3 - Número total de caprinos e ovinos soropositivos para LVPR pelo IDGA e ELISA Eradikit Screening em rebanhos caprinos e ovinos do Estado de Pernambuco e São Paulo, Brasil | 76 |
| Tabela 4 - Análise univariável para os fatores de risco associados a infecção por LVPR em caprinos e ovinos do Estado de São Paulo e Pernambuco | 77 |
| Tabela 5 - Análise univariável para os fatores de risco associados a infecção por LVPR em caprinos e ovinos do Estado de São Paulo e Pernambuco | 78 |
| Tabela 6 - Análise de regressão logística dos fatores de riscos associados a infecção por LVPR em rebanhos caprinos e ovinos do Estado de Pernambuco e São Paulo | 79 |
| Tabela 7 - Destaque dos principais achados obtidos pela análise filogenética das sequências brasileiras de LVPR identificadas na espécie caprina e ovina do Estado de São Paulo | 81 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 18 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA | 20 |
| 2.1 | ASPECTOS GERAIS DAS LVPR | 20 |
| 2.2 | IMPACTOS PRODUTIVOS E ECONÔMICOS | 25 |
| 2.3 | DIVERSIDADE GENÉTICA | 27 |
| 2.4 | TROPISMO TECIDUAL | 32 |
| 2.5 | FORMAS DE TRANSMISSÃO | 33 |
| 2.6 | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS | 37 |
| 2.7 | RESPOSTA IMUNE | 40 |
| 2.7.1 | Celular | 41 |
| 2.7.2 | Humoral | 43 |
| 2.7.3 | Fatores de restrição viral | 45 |
| 2.8 | EPIDEMIOLOGIA | 47 |
| 2.9 | DIAGNÓSTICO LABORATORIAL | 51 |
| 2.9.1 | Métodos sorológicos | 51 |
| 2.9.1.1 | Imunodifusão em Gel Ágar | 52 |
| 2.9.1.2 | Ensaio de Imunoadsorção Enzimática | 53 |
| 2.9.1.3 | Western Blot | 55 |
| 2.9.2 | Detecção viral | 55 |
| 2.9.2.1 | Reação em cadeia da polimerase | 56 |
| 2.9.2.2 | Isolamento em cultivo celular | 57 |
| 2.10 | Estratégias de controle | 58 |
| 2.11 | Estudos de caracterização genética e antigênica no Brasil | 63 |
| 3 | OBJETIVOS | 66 |
| 3.1 | GERAL | 66 |
| 3.2 | ESPECÍFICOS | 66 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS | 67 |
| 4.1 | LOCALIZAÇÃO DO ESTUDO | 67 |
| 4.2 | COLETA DAS AMOSTRAS | 68 |
| 4.3 | EXAME FÍSICO E APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO | 68 |
| 4.4 | METODOLOGIA LABORATORIAL | 68 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 4.4.1 | Exame sorológico | 68 |
| 4.4.1.1 | IDGA | 69 |
| 4.4.1.2 | ELISA indireto | 69 |
| 4.4.2 | Exame molecular | 70 |
| 4.4.2.1 | Extração de DNA proviral | 71 |
| 4.4.2.2 | Amplificação do DNA proviral por PCR | 71 |
| 4.4.2.2.1 | Hemi Nested PCR 1.3kb <i>gag-pol</i> e Nested PCR 0.8kb <i>gag-pol</i> | 71 |
| 4.4.2.2.2 | Nested PCR 1.2kb <i>pol</i> | 72 |
| 4.4.3 | Sequenciamento Sanger | 74 |
| 4.4.4 | Análise filogenética | 75 |
| 4.5 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 76 |
| 5 | RESULTADOS | 77 |
| 6 | DISCUSSÃO | 83 |
| 7 | CONCLUSÕES | 88 |
| | REFERÊNCIAS | 89 |
| | APÊNDICE | 155 |

1 INTRODUÇÃO

O vírus do Maedi-visna (MVV) e da artrite encefalite caprina (CAEV) são atualmente denominados como lentiviruses de pequenos ruminantes (LVPR), devido a sua proximidade filogenética e a comprovação da sua transmissão natural interespecie entre ovinos e caprinos (MINGUIJÓN et al., 2015). A enfermidade é transmitida naturalmente de um animal para o outro e não existe terapia curativa ou esquema de vacinação capaz de bloquear a cadeia de infecção (NALBERT et al., 2019a). As perdas causadas estão relacionadas com falhas reprodutivas, vida produtiva curta e diminuição da produção leiteira dos animais infectados. Esse vírus também pode promover a redução da qualidade do leite, afetando a produção de laticínios (AZEVEDO et al., 2017).

As LVPR pertencem a família *Retroviridae* e o gênero *Lentivirus*. Os outros retrovírus que acometem caprinos e ovinos são representados pelo retrovírus de ovelha Jaagsiekte e o vírus do tumor nasal enzoótico (LEROUX; MORNEX, 2008). Todos os lentivírus possuem a organização genética semelhante, com o genoma apresentando genes estruturais (*gag*, *pol* e *env*) e acessórios (*vif*, *vpr-like* e *rev*), ambos flanqueados por sequências longas repetidas não codificantes (LTRs). O gene *gag* codifica as proteínas matrix (p16MA), capsídeo (p25CA) e o nucleocapsídeo (p14NC); o gene *pol* codifica as enzimas protease (PR), retrotranscriptase (RT), dUTPase (DU) e integrase (IN); o gene *env* codifica a proteína de membrana (gp46TM) e a glicoproteína de superfície (gp135SU) (GOMEZ-LUCIA; BARQUERO; DOMENECH, 2018).

Devido ao número pequeno de genomas que foram caracterizados, o MVV e CAEV foram inicialmente descritos como dois grupos geneticamente distintos que infectavam especificamente ovinos e caprinos, respectivamente (CALLADO et al., 2001). Com o avanço das técnicas de biologia molecular, foi possível realizar ao longo do tempo a análise filogenética de múltiplas sequências parciais e completas de isolados caprinos e ovinos de diferentes regiões geográficas, o que levou a conclusão de que esses isolados não puderam ser mais agrupados somente de acordo com a espécie (LEROUX; CRUZ; MORNEX, 2010). Então, uma nova classificação filogenética foi proposta em substituição a anterior (ZANONI, 1998). De acordo com a nova classificação, baseada nas sequências longas 1.8kb *gag-pol* e 1.2kb *pol*, as LVPR foram classificadas em cinco grupos genéticos (A-E) e vários subtipos. Os isolados do genótipo A são agora referenciados como cepas MVV-like e representa o grupo genético mais heterogêneo, ao passo que os isolados do genótipo B são denominados de CAEV-like (SHAH et al., 2004a). A partir dessa nova classificação, cepas do genótipo A

puderam ser detectadas em caprinos e cepas do genótipo B em ovinos, o que permitiu a confirmação da transmissão natural interespecie (SHAH et al., 2004b; GREGO et al., 2007; OLECH et al., 2009).

A Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) incluiu as LVPR na lista de doenças de notificação de animais terrestres e aquáticos e preconiza a utilização do IDGA (imunodifusão em gel ágar) e ELISA (Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay) para diagnóstico de triagem no rebanho (OIE, 2010). Porém, o ELISA vem sendo progressivamente mais utilizado ao longo das últimas décadas no mundo, tornando-se a técnica mais realizada entre os anos de 2001 a 2020 (DE MIGUEL et al., 2021). Essa preferência ocorreu principalmente pela sua maior sensibilidade e habilidade para detectar menores títulos de anticorpos do que o IDGA (CIRONE et al., 2019).

No Brasil, somente um kit IDGA está comercialmente disponível (Biovotech Indústria e Comércio de Produtos Biotecnológicos LTDA, Recife, PE, Brasil; licenciado pelo MAPA sob nº 9050/2005). No entanto, a maior desvantagem da técnica é a observação de uma alta taxa de resultados falsos negativos quando utilizada como único método de diagnóstico nos estudos soropidemiológicos (MUSSI et al., 2015). Os animais que apresentam falsa soronegatividade devem ser investigados para infecções com novos genótipos virais que não são detectados nos testes sorológicos tradicionais (GAYO et al., 2018).

As LVPR foram introduzidas no Brasil nas décadas de setenta e oitenta, através da importação de caprinos e ovinos da América do Norte e Europa que tinha como objetivo o melhoramento genético do rebanho local (LIMA et al., 2004; SANTIAGO et al., 2012; CASTRO; MODOLO, 2016). Embora haja comprovação que a enfermidade esteja distribuída por todo território brasileiro, há ainda pouca informação com relação ao levantamento genotípico nas diferentes regiões geográficas do país. Os genótipos A e B foram identificados em ovinos e caprinos do Brasil, respectivamente (FEITOSA et al., 2010; LIMA et al., 2004; RAVAZZOLO et al., 2001). Adicionalmente, o genótipo A foi relatado em caprino naturalmente infectado que apresentava desconforto respiratório (CASTRO et al., 1999a). Recentemente, os subtipos A1 e B1 foram identificados em caprinos, onde também foi demonstrada pela primeira vez a evidência de transmissão horizontal do subtipo B1 entre caprinos e ovinos adultos (BRAZ et al., 2022).

Apesar de vários estudos demonstrarem a infecção em ambas as espécies, ainda existem poucos estudos sobre a caracterização molecular das cepas isoladas no Brasil (AZEVEDO et al., 2019a). O conhecimento detalhado sobre a diversidade genética das LVPR e a circulação dos diferentes genótipos no campo é crucial para a efetividade dos programas

de controle, como também para desenvolvimento de testes de diagnóstico para o sucesso da detecção de cepas locais (OLECH; KUŽMAK, 2020; ARCANGELI et al., 2022). Estudos que possam diferenciar a importância clínica de cada variante também poderão contribuir para uma melhor definição da epidemiologia da doença (HASEGAWA et al., 2016).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS GERAIS DAS LVPR

O primeiro relato de descrição da doença foi observado na Islândia no ano de 1933 em ovinos com quadro neurológico, mas não se tornou difundida até cinco ou seis anos depois da introdução (SIGURDSSON, PÁLSSON, VAN BOGAERT, 1962). Durante os anos de 1949 a 1951, todos os ovinos da região norte, sudeste e sul da Islândia foram abatidos a fim de erradicar a doença no país (SIGURDSSON, GRIMSSON, PALSSON, 1952; SIGURDSSON, PÁLSSON, VAN BOGAERT, 1962). A manifestação do surto provavelmente foi desencadeada pela importação de animais da raça Karakul da Alemanha que foram adquiridos com o objetivo de melhorar geneticamente as raças nativas locais da Islândia (PETURSSON et al., 1976).

Mesmo antes do conhecimento desse caso, já haviam sido descritos outros relatos em ovinos com pneumonia intersticial na África do Sul e Estados Unidos, nos anos de 1915 e 1923, respectivamente, onde não tinha nenhum conhecimento sobre o possível agente causal (MARSH, 1923; PÁLSSON, 1976). Nessa época, acreditava-se que o MVV era conhecido como duas entidades distintas. Os dois nomes são de origem islandesa. *Maedi*, que significa dispneia e *Visna* que significa desorientação. Porém, foi comprovado posteriormente que ambos tratavam-se do mesmo vírus, recebendo-se assim a denominação de Maedi Visna (THORMAR, 1965; THORMAR; HELGADÓTTIR, 1965). Os lentivírus de ovinos também são reconhecidos em alguns países como o vírus da pneumonia progressiva ovina ou lentivírus ovino (TORSTEINSDÓTTIR et al., 2007).

O CAEV foi relatado pela primeira vez durante os anos de 1970 a 1971 na região noroeste dos Estados Unidos, em que cabritos de quatro meses de idade que apresentavam leucoencefalomielite acompanhada por pneumonia intersticial. As manifestações clínicas e patológicas foram similares com a forma neurológica dos ovinos da Islândia (CORK et al., 1974). Os estudos virológicos e epidemiológicos de rebanhos caprinos com alta incidência de leucoencefalomielite revelaram que o mesmo vírus causava artrite em caprinos adultos, e o

agente foi assim nomeado como vírus da artrite encefalite caprina (CRAWFORD, 1980). Posteriormente, os estudos sorológicos comprovaram que o CAEV estava amplamente difundido pela América do Norte, Europa, Austrália e Nova Zelândia (ADAMS et al., 1984). Atualmente, a infecção em caprinos está distribuída ao redor do mundo, com exceção da Nova Zelândia, Austrália e Islândia, que conseguiram alcançar a erradicação (HIGHLAND, 2017). Os relatos históricos sugerem que o início da emergência do MVV pelo mundo pode estar relacionado com a exportação da raça ovina Karakul, nativa da Ásia Central, no final do século XIX e início do século XX, que foi exportado para a Europa, América do Norte e África. Enquanto que a distribuição do CAEV pelo mundo parece ser mais recente que o MVV, estando visivelmente associado com raças de caprinos da Suíça (CARROZZA et al., 2018).

Os dados sugeriram na época que a cepa CAEV era uma variante com propriedades patogênicas ao retrovírus ovino, compartilhando determinantes antigênicos, porém com uma infecção restrita a células da espécie caprina (NARAYAN et al., 1980). Foi observado que o CAEV compartilhava características comuns com o MVV em relação a sua morfologia geral, distribuição topográfica e a natureza das lesões neurológicas (CORK et al., 1974b). Devido ao limitado conhecimento genético pelo baixo número de sequências completas disponíveis, MVV e CAEV eram considerados como dois agentes virais distintos que infectava somente ovinos e caprinos, respectivamente. Atualmente, o MVV e o CAEV são denominados como lentivíroses de pequenos ruminantes (LVPR), pela sua semelhança genética, estrutural, patogênica e capacidade de infectar ambas as espécies (LEROUX; CRUZ; MORNEX, 2010).

A infecção por LVPR em bovinos foi avaliada experimentalmente em bezerros, porém não resultou no desenvolvimento da doença, pois não foram encontrados indícios de replicação viral (MORIN et al., 2003). Outras espécies de pequenos ruminantes selvagens podem ser susceptíveis a infecção natural ou se comportarem como reservatórios, o que pode constituir como um possível fator de risco para a saúde de caprinos e ovinos domésticos que compartilham o mesmo pasto (ERHOUMA et al., 2008; PATTON et al., 2012; SANJOSÉ et al., 2016; OLECH; OSÍŃSKI; KUŹMAK, 2020; KUHAR; VENĀUŠŤ; VENĀUŠŤ, 2022). A doença não é considerada uma zoonose, embora haja relatos de reatividade sorológica em crianças que consumiram regularmente leite oriundo de cabras infectadas (TESORO-CRUZ et al., 2009).

As LVPR pertencem à família *Retroviridae* e subfamília *Orthoretrovirinae*. A família *Retroviridae* é subdividida em sete gêneros: Alfaretrovírus, Betaretrovírus, Deltaretrovírus, Gamaretrovírus, Epsilonretrovírus, Spumaretrovírus e Lentivírus (LEROUX; MORNEX,

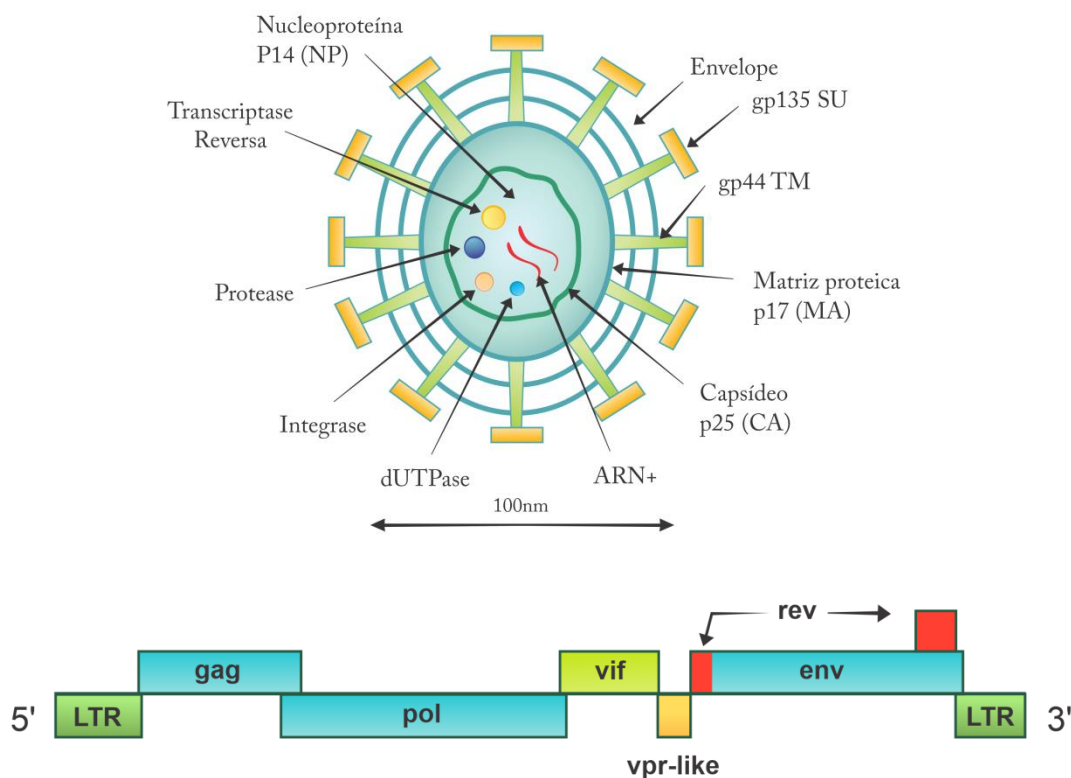
2008). O gênero *Lentivirus* é representado pelas lentiviruses de pequenos ruminantes (LVPR), o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da imunodeficiência símia (SIV), imunodeficiência felina (FIV), o vírus da imunodeficiência bovina (BIV) e o vírus da anemia infecciosa equina (EIAV) (MINGUIJÓN et al., 2015). As LVPR e o EIAV se replicam predominantemente em macrófagos, enquanto que o HIV, SIV e FIV se replicam em macrófagos e linfócitos (CLEMENTS; ZINK, 1996). Os lentivirus, palavra derivada do latim *lentus* que significa “lento”, são caracterizados doença crônica de evolução lenta que leva a degeneração progressiva de múltiplos órgãos do sistema, caquexia e morte (NARAYAN; CLEMENTS, 1989).

O vírus é esférico e tem uma estrutura única de três camadas com tamanho aproximado de 100nm. Na parte central do vírus está presente o seu genoma, que é protegido pelo capsídeo e cercado por um envelope derivado da membrana plasmática do hospedeiro (PÉPIN et al., 1998). O genoma é composto por duas fitas de RNA idênticas de aproximadamente 8.4-9.2 Kb (RAMÍREZ et al., 2013), que tem a habilidade de realizar transcriptase reversa, fazendo com que o RNA viral seja transformado em DNA proviral, pelo uso de sistemas enzimáticos da célula hospedeira. O genoma possui duas regiões não codificadas que são denominadas de long terminal repeat (LTR) em ambas as extremidades da fita. Entre essas duas regiões, encontram-se os genes estruturais *gag*, *pol* e *env*; e dois regulatórios *vpr-like*, *vif* e um acessório *rev* (MINGUIJÓN et al., 2015). Devido à fragilidade da lipoproteína do envelope, as partículas virais são susceptíveis as principais formas de inativação química, como por exemplo, as soluções detergentes, compostos fenólicos, amônia quaternária, formalina e hipoclorito (NARAYAN; CORK, 1990).

O LTR é dividido nas regiões U3, R e U5 e flanqueia o DNA proviral, sendo responsável pela adição dos fatores de transcrição celular, atuando dessa forma no processo de replicação (OLECH; KUŹMAK, 2019; OLECH; KUŹMAK, 2020; OLECH; KYCKO; KUŹMAK, 2022). O gene *gag* codifica as proteínas estruturais internas que protegem o material genético viral. A maior delas é a do capsídeo (p25CA), seguido das proteínas da matrix (p16MA) e do nucleocapsídeo (p14NC). O gene *pol* codifica as enzimas que estão envolvidas na replicação e integração do DNA ao genoma do hospedeiro. É composta pela protease (PR), transcriptase reversa (RT), dUTPase e integrase (IN) (LEROUX; MORNEX, 2008). Os genes regulatórios e acessórios (*vif*, *vpr-like*, *rev*) contém informações para a síntese de proteínas que regulam a replicação viral (SCHOBORG; SALTARELLI; CLEMENTS, 1994; HARMACHE et al., 1995; KRISTBJÖRNSDÓTTIR et al., 2004).

O gene *env* codifica duas proteínas do envelope, denominadas de glicoproteína de superfície (gp135SU) e de transmembrana (p46TM). A SU contém domínios que são reconhecidos pelos receptores celulares que influenciam para a entrada intracelular, enquanto que a TM permite a fusão entre o envelope viral e a membrana plasmática da célula do hospedeiro (GOMEZ-LUCIA; BARQUERO; DOMENECH, 2018). A p46TM é composta por seis epítomos, incluindo uma estrutura conservada (TM3) que corresponde ao epítomo imunodominante do HIV tipo 1 e outras espécies de lentivírus (BERTONI et al., 1994; BERTONI et al., 2000). Cinco regiões variáveis (V1-V5) e quatro regiões conservadas (C1-C4) estão presentes na gp135. A conservação de um número relativamente alto de sítios de glicosilação favorece o escape aos anticorpos e aumento da infectividade viral (VALAS et al., 2000). Os carboidratos presentes na superfície viral podem atuar na proteção das proteínas virais por proteases. O ácido siálico confere um alto grau de resistência a degradação das partículas virais por enzimas proteolíticas e a neutralização do agente por anticorpos (HUSO; NARAYAN; HART, 1988).

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura do lentivírus de pequenos ruminantes (LVPR).



Fonte: CORTEZ-ROMERO et al., 2013.

As próprias células do sistema imune albergam o vírus, o que contribui provavelmente para a inabilidade imunológica em combater eficientemente a infecção (ZINK; YAGER; NYERS, 1990; PISONI et al., 2007b; TORSTEINSDÓTTIR et al. 2007). As LVPR infectam células da linhagem monocítica-macrófago e não possuem a capacidade de replicação em linfócitos T (GORRELL et al., 1992). Os macrófagos M2 desempenham uma importante função nesse processo de proliferação viral (CRESPO et al., 2013). A conversão de monócitos infectados em macrófagos é uma etapa obrigatória para transcrição, síntese proteica e lançamento de partículas virais (NARAYAN et al., 1982; GENDELMAN et al., 1986; BRODIE et al., 1995). A dinâmica de replicação inicia-se pela migração de monócitos sanguíneos aos sítios de inflamação, pela atividade de fatores quimiotáticos presentes nos tecidos alvo (ZINK; YAGER; NYERS, 1990). Secundariamente, as células dendríticas podem atuar como agentes de replicação, atuando na transferência de partículas virais do sítio de inflamação para os tecidos linfoides (RYAN et al., 2000).

A gp135 interage com receptores específicos, provocando uma mudança de conformação com a p46 para a fusão com a membrana celular. Acredita-se que a região hipervariável da proteína do envelope (HV1 e HV2) possa ter um papel importante na ligação ao receptor celular (COLITTI et al., 2019), porém não há comprovação suficiente para afirmar se as LVPR utilizam único tipo de receptor (BLACKLAWS, 2012). Uma molécula da superfície da membrana sinovial caprina e células do plexo coroide bovino de aproximadamente 50 kDa foi identificada como um fator de ligação específico (CRANE; BUZY; CLEMENTS, 1991). Os estudos apontam que o receptor da manose (CD206) seja provavelmente um dos principais responsáveis pela internalização viral (CRESPO et al., 2012).

Uma vez que o capsídeo é lançado no interior do citoplasma, os eventos de transcrição reversa são iniciados. A replicação viral é caracterizada pela transcrição reversa de uma simples fita de RNA em dupla fita de DNA e subsequente integração no genoma do hospedeiro, pela atuação da enzima integrase (LEROUX; MORNEX, 2008). Assim como acontece com outros retrovírus, as LVPR exibem uma alta taxa de mutação, ocasionadas pela baixa fidelidade da RNA polimerase viral, o que gera consequentemente uma população de variantes genéticas que são conhecidas como quasisespécies (OLECH; BOMBA; KUŽMAK, 2021). A enzima dUTPase minimiza a incorporação de resíduos de uracil no DNA, assim como também está envolvida na taxa de replicação viral e desenvolvimento das lesões teciduais (TURELLI et al., 1997). Após a integração ao genoma do hospedeiro, o retrovírus

permanece inativo, sem a produção de proteínas ou partículas virais, fazendo com que seja impossível a detecção pelo sistema imune nessa fase (LEROUX; MORNEX, 2008).

2.2 IMPACTOS PRODUTIVOS E ECONÔMICOS

A avaliação das perdas na produção pode ser muitas vezes, difícil em se estimar com precisão, pois se caracteriza como uma enfermidade de evolução crônica, resultante da complexa interação de vários fatores (CASTRO; MODOLO, 2016). Os estudos apresentam forte evidência de que a infecção por LVPR pode afetar diretamente a produção leiteira de cabras e ovelhas. De maneira geral, estima-se uma redução significativa de aproximadamente 6-10% em animais soropositivos (LEITNER et al., 2010; MARTÍNEZ-NAVALÓN et al., 2013; JUSTE et al., 2020; ECHEVERRÍA et al., 2020). Nos rebanhos com prevalência elevada, a produção total de leite pode chegar a uma redução de 21,5% por lactação (BOHLAND; D'ANGELINO, 2005).

A infecção também pode influenciar significativamente a composição físico-química e celular do leite. A maioria dos estudos demonstram que fêmeas de aptidão leiteira infectadas pelas LVPR apresentam teores lácteos reduzidos de proteína, gordura e lactose (BIRGEL JUNIOR et al., 2007; BRITO, 2009; KABA et al., 2012; CARNEIRO et al., 2011; MARTÍNEZ-NAVALÓN et al., 2013). Os sucessivos processos inflamatórios que ocorrem a partir da replicação viral em cada período de lactação promove a redução gradativa no número de alvéolos mamários funcionais, o que resulta na lise de vários componentes do leite (MARTÍNEZ-NAVALÓN et al., 2013). As alterações na qualidade afeta negativamente no rendimento da produção de derivados lácteos, acarretando prejuízos a criadores e proprietários de laticínios (NOWICKA et al., 2015). A redução da produção e da qualidade do leite acarreta perdas econômicas diretas na receita da produção, podendo comprometer a rentabilidade da atividade (CARNEIRO et al., 2011).

A contagem de células somáticas também é modificada significativamente (TURIN et al., 2005; BIRGEL JUNIOR et al., 2007; GREGORY et al., 2009a; BRITO, 2009; CARNEIRO et al., 2011; MARTÍNEZ-NAVALÓN et al., 2013) pela maior concentração de macrófagos no leite (SANTOS et al., 2017). Essa contagem deve ser analisada criteriosamente nas situações em que esse parâmetro é utilizado como referência para o diagnóstico de mastite inaparente, quando se tem como base de que o agente etiológico provocador seja causado por infecções bacterianas (SÁNCHEZ et al., 2001).

Os impactos negativos da infecção pelas LVPR sobre a produção de cabritos e cordeiros com aptidão para corte estão particularmente relacionados sobre o peso ao nascimento e desmame (GREENWOOD, 1995; KEEN et al., 1997; ARSENAULT et al., 2003; BRITO, 2009; ECHEVERRÍA et al., 2020). A diminuição do ganho de peso poder ser consequência do menor volume de leite secretado em cabras e ovelhas infectadas, principalmente em múltiparas (ECHEVERRÍA et al., 2020; NALBERT et al., 2019b). Os cordeiros mais leves são relativamente mais fracos e apresentam menores resistências as condições ambientais, levando ao aumento da taxa de mortalidade (LIPECKA et al., 2013).

As LVPR também podem exercer influência sobre o desempenho reprodutivo de cabras e ovelhas infectadas. Estima-se que a prolificidade de ovelhas infectadas pode ser 10% menor quando comparado com ovelhas não infectadas (LIPECKA et al., 2013). A infecção também pode comprometer a fertilidade do rebanho pela redução da taxa de concepção (DOHOO et al., 1987) e de serviços por concepção (BRITO, 2009). Em animais com co-infectados pelo CAEV e *Toxoplasma gondii* ($p < 0,01$) ou CAEV e *Neospora caninum* ($p < 0,001$), as ocorrências de falhas reprodutivas foram significativamente maiores, sugerindo que a imunossupressão causada pelo CAEV pode predispor os caprinos ao desenvolvimento dessas doenças reprodutivas (COSTA et al., 2012).

Embora vários estudos descrevam os impactos produtivos causados pelas LVPR, há ainda a falta de dados concretos para avaliar os custos reais quanto a tomadas de decisões em relação viabilidade da aplicação de medidas de controle da doença na fazenda (AZEVEDO et al., 2017). Embora haja evidência que ocorra uma associação da infecção com os parâmetros produtivos e reprodutivos, ao mesmo tempo existem relatos controversos na literatura que não apontaram qualquer impacto significativo sobre os índices de produção de leite (SNOWDER et al., 1990a; NORD; ADNØY, 1997; LEGROT TAGLIE et al., 1999; BEZERRA JÚNIOR et al., 2012; ARAUJO et al., 2021b; PERSSON et al., 2022) ou carne (SNOWDER et al., 1990b; LEGROT TAGLIE et al., 1999; DUNGU et al., 2000; NALBERT et al., 2019b; NALBERT et al., 2020).

Os resultados controversos podem ser favorecidos por alguns fatores voltados ao delineamento experimental, como por exemplo, período curto de avaliação (KABA et al., 2012), número limitado de rebanhos examinados (PERSSON et al., 2022), combinação de diferentes técnicas de diagnóstico para identificação acurada dos animais verdadeiramente infectados (RAMÍREZ et al., 2021) e exclusão de variáveis consideradas como potenciais fatores de confusão que venham a modular os efeitos sobre a performance produtiva (DOHOO et al., 1987; SNOWDER et al., 1990b; KEEN et al., 1997).

2.3 DIVERSIDADE GENÉTICA

As LVPR eram anteriormente descritas como duas enfermidades virais distintas denominadas de MVV e CAEV que acometiam ovinos e caprinos, respectivamente. Embora houvesse demonstrado a capacidade de infecção experimental (OLIVER et al., 1982; BANKS et al., 1983), não havia sido relatados casos de infecção natural. Os dois vírus eram classificados em seis grupos filogenéticos numerados de I-VI, sem haver uma clara separação dos isolados derivados de caprinos e ovinos (ZANONI, 1998). Com o avanço no uso das tecnologias de sequenciamento e reconstrução filogenética, foi possível descrever um maior número de sequências parciais e completas de isolados de diferentes regiões geográficas, o que levou posteriormente a conclusão que os dois vírus não puderam mais ser agrupados somente em função da espécie (LEROUX; CRUZ; MORNEIX, 2010). Evidências de infecção natural começaram a ser observadas, onde as análises das sequências de MVV tiveram maior identidade em caprinos (CASTRO et al., 1999a) e as sequências de CAEV com maior homologia para a espécie ovina (LEROUX et al., 1995; CHEBLOUNE et al., 1996b; KARR et al., 1996).

A partir da análise filogenética que foi baseada em sequências longas de 1.8kb *gag-pol* e 1.2kb *pol* de 104 novos isolados de caprinos e ovinos da Suíça e demais sequências depositadas na base de dados do Genbank®, uma nova classificação de agrupamento foi proposta (SHAH et al., 2004a). Em concordância com os critérios de classificação empregados para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), diferenças nas sequências de nucleotídeos variam de 25-37% para os genótipos e de 15-24% para subtipos (PEETERS et al., 2000). A partir desse estudo, foi possível realizar análises mais refinadas com relação as pesquisas voltadas a epidemiologia molecular, pois foi possível desenvolver um conjunto de primers degenerados capazes de amplificar longos fragmentos (SHAH et al. 2004a). Conseqüentemente, contribuiu para o primeiro relato de transmissão natural inter-espécie do subtipo A4 de ovinos para caprinos e vice-versa (SHAH et al., 2004b).

O genótipo A está relacionado ao protótipo do MVV, representado pelo genoma das cepas EV1, K1514 e SA-OMVV da Escócia, Islândia e África do Sul, respectivamente (SONIGO et al., 1985; BRAUN et al., 1987; QUERAT et al., 1990), classificadas como subtipo A1 (SHAH et al., 2004a). No mesmo estudo de Shah et al. (2004a), o subtipo A1 também foi identificado em isolados de ovinos da Islândia, assim como o subtipo A2 em ovinos da América do Norte; A3-A4 em ovinos e caprinos da Suíça; A5 em caprinos da

Suíça; A6 em ovinos e caprinos do sul da França; e A7 em caprinos da Suíça (SHAH et al., 2004a).

A Itália relatou pela primeira vez os subtipos A8-A9 (GREGO et al., 2007), A10 (PISONI et al., 2010), A11 (GIAMMARIOLI et al., 2011) e A18-A19 (COLITTI et al., 2019). Na Polônia, foi descrito pela primeira vez a ocorrência dos subtipos A12-A13 em ovinos (OLECH et al., 2012), A16-A17 em caprinos (OLECH; VALAS; KUŹMAK, 2018), A18 em ovinos (OLECH; MURAWSKI; KUŹMAK, 2019), A23 em caprinos e ovinos, A24 em ovinos (OLECH; KUŹMAK, 2021) e A27 em caprinos (OLECH; KYCKO; KUŹMAK, 2022). Os subtipos A14 em caprinos e A15 em ovinos foram previamente relatados na Eslovênia (KUHAR; BARLIČ-MAGANJA; GROM, 2013) e A21 em ovinos da Alemanha (MOLAEI et al., 2020). O subtipo A22 é provavelmente a versão mais antiga, uma vez que até o presente momento, foi observado somente em ovinos do Irã, Líbano e Jordânia e nenhum país da Europa (MOLAEI et al., 2020).

O genótipo B contém os isolados relacionados ao protótipo CAEV, representado pela cepa CAEV Cork, previamente classificada como subtipo B1 (SALTARELLI et al., 1990). O subtipo B2 foi caracterizado em ovinos da Suíça (SHAH et al., 2004a), B3 (cepas Fonni e Volterra) em ovinos da raça Sarda nas regiões italianas de Toscana e ilha Sardenha (BERTOLOTTI et al., 2011) e B4 em rebanhos ovinos e caprinos do Canadá (SANDRY et al., 2013). Porém foi observado que o subtipo B4 foi reclassificado como uma cepa recombinante do genótipo A, resultante de eventos de recombinação entre cepas ancestrais dos subtipos A2 e B1 (L'HOMME et al., 2015). No último estudo publicado sobre a circulação de novos subtipos relacionados ao genótipo B, houve uma tentativa de classificação do subtipo B5 pela análise filogenética na região *pol* (1.2Kb) a partir de duas cepas isoladas em caprinos. Porém, quando foram analisadas as sequências da região *gag-pol* (1.8Kb), os fragmentos foram agrupados no subtipo B1. Segundo os autores, a hipótese para esse achado controverso seja que a cepa B1 tenha sido provavelmente sofrido um acúmulo exponencial de mutações no gene *pol* (MICHIELS; ADJADJ; DE REGGE, 2020).

Esse fenômeno também foi observado em cepas isoladas de ovinos da Suíça e Espanha, onde inicialmente foram classificadas como genótipo D pela análise da sequência do gene *pol* (1.2kb) (SHAH et al., 2004; REINA et al., 2006) e que os estudos seguintes levaram a reclassificação como genótipo A quando analisada conjuntamente com a sequência do gene *gag* (RAMÍREZ et al., 2013). Os achados demonstram que padrões mais rigorosos sejam levados em consideração para a correta classificação filogenética de novas cepas,

recomendando-se pelo menos a análise simultânea dos fragmentos *gag-pol* e *pol*, conforme proposto por Shah et al. (MICHIELS; ADJADJ; DE REGGE, 2020).

Os genótipos C e E foram identificados em regiões geográficas restritas da Noruega e Itália, respectivamente. A ausência de observação desses grupos em outros países provavelmente esteja relacionada com características epidemiológicas associadas pelo isolamento desses rebanhos, como por exemplo, a importação limitada de animais vivos na Noruega ao longo dos anos (GJERSET; STORSET; RIMSTAD, 2006) e pela presença de raças nativas encontradas somente na Itália (GREGO et al., 2007; GREGO et al., 2009), o que dificulta a introdução e compartilhamento de novas variantes virais entre países diferentes.

O genótipo C foi caracterizado em isolados de caprinos da Noruega pela análise de 1.8kb *gag-pol* e 1.2kb *pol* (SHAH et al., 2004a) e posteriormente pela sequência total (CAEV-1GA) e parcial do gene *env* em caprinos assintomáticos e sintomáticos com artrite e encefalite (GJERSET; STORSET; RIMSTAD, 2006). O genótipo C também foi confirmado em ovinos com pneumonia e mastite intersticial, onde na maioria dos casos, os animais eram procedentes de rebanhos de criação consorciada, porém a infecção foi mais prevalente em caprinos (GJERSET et al., 2009). A análise filogenética do gene *pol* e *SU env* revelaram que as LVPR derivadas de caprinos e ovinos em rebanhos mistos foram distribuídos no genótipo C, enquanto que os isolados de ovinos de rebanhos não mistos foram agrupados no genótipo A (subtipo A1). Nesse estudo, a direção de transmissão do genótipo C é proposta de caprinos para ovinos, relacionada com a alta soroprevalência em caprinos combinado com práticas de manejo que incluem a alimentação de cordeiros com leite de cabras (GJERSET et al., 2007).

O genótipo E (E1, cepa Roccaverano) foi primeiramente descrito em caprinos da raça Roccaverano criados na região de Piemonte (GREGO et al., 2007) e posteriormente em caprinos da raça Sarda (E2, cepa Seui) procedentes da ilha Sardenha. Esse genótipo apresenta uma divergência de nucleotídeos que pode chegar a 42% em comparação com os outros grupos genéticos (GREGO et al., 2009). A organização genômica da cepa Seui é semelhante a cepa Roccaverano, onde ambas possuem uma deleção genética natural pela ausência da enzima dUTPase e do gene *vpr* (REINA et al., 2010). Devido a essa característica particular, o genótipo E é considerado de baixa patogenicidade (GREGO et al., 2018).

Foi demonstrado que a presença do genótipo E no rebanho poderia prevenir o desenvolvimento das manifestações clínicas, uma vez que caprinos que eram co-infectados com os subtipos B1 e E1 foram assintomáticos em comparação com animais infectados somente com o subtipo B1. Ainda é preciso avaliar se os isolados Roccaverano apresentam

potencial para o desenvolvimento de uma vacina viva atenuada (REINA; DE ANDRÉS; AMORENA, 2013; REINA et al., 2009b).

Tabela 1 - Visão geral dos genótipos e subtipos de LVPR que foram publicados e caracterizados desde o ano de 2004

| Subtipo | Região genômica | Espécie | País | Referência |
|---------|--|-----------------|------------------|------------------------------------|
| A1 | | Ovino | Islândia | |
| A2 | <i>gag-pol</i> (1.8 kb) | Ovino | América do Norte | Shah et al. (2004a) |
| A3 | <i>pol</i> (1.2 kb) | Ovino e caprino | Suíça | |
| A4 | RT (279 bp) | Ovino e caprino | Suíça | |
| A5 | | Caprino | Suíça | |
| A6 | RT (279 bp) | Ovino e caprino | França | |
| A7 | <i>pol</i> (1.2 kb) | Caprino | Suíça | Shah et al. (2004a) |
| A8 | <i>gag</i> (684 bp) | Caprino | Itália | Grego et al. (2007) |
| A9 | <i>gag</i> (684 bp) | Ovino e caprino | Itália | Grego et al. (2007) |
| A10 | <i>pol</i> (353 bp) | Caprino | Itália | Pisoni et al. (2010) |
| A11 | <i>gag-pol</i> (640bp) | Ovino e caprino | Itália | Giammarioli et al. (2011) |
| A12 | CA (467 bp) | Ovino e caprino | Polônia | Olech et al. (2012) |
| A13 | MA (327 bp) | Ovino e caprino | Polônia | |
| | SU (394 bp) | | | |
| A14 | <i>gag-pol</i> (1471 bp) | Caprino | Eslovênia | Kuhar; Barlič-Maganja; Grom (2013) |
| A15 | <i>pol</i> (1025 bp) | Ovino | Eslovênia | |
| A16 | CA (467 bp) | Caprino | Polônia | Olech; Valas; Kuzmak (2018) |
| A17 | <i>env</i> (344 bp) | Caprino | Polônia | |
| A18 | <i>gag</i> (576 bp) | Ovino | Polônia | Olech et al. (2019) |
| A19 | Genoma total | Caprino | Itália | Colliti et al. (2019) |
| A20 | | Ovino | Itália | |
| A21 | <i>gag</i> (630 bp) | Ovino | Alemanha | Molae et al. (2020) |
| A22 | <i>gag</i> (648 bp) | Ovino | Irã | Molae et al. (2020) |
| A23 | <i>gag-pol</i> (723 bp) | Ovino | Itália | Bazzucchi et al. (2021) |
| A24 | <i>gag-pol</i> (705 bp) | Ovino | Itália | Bazzucchi et al. (2021) |
| A25 | <i>gag</i> (414 bp) <i>env</i> (407 bp) | Ovino | Polônia | Olech; Kuźmak (2021) |
| A26 | <i>gag</i> (395 bp) <i>env</i> (383 bp) | Ovino | Polônia | Olech; Kuźmak (2021) |
| A27 | <i>gag</i> (625 bp) <i>env</i> (608 bp) LTR (213 bp) | Caprino | Polônia | Olech; Kycko; Kuźmak (2022) |

| Subtipo | Região genômica | Espécie | País | Referência |
|---------|--|-----------------|---------|-----------------------------------|
| B1 | <i>gag-pol</i> (1.8 kb) | Ovino e caprino | Estados | Shah et al. (2004a) |
| B2 | <i>pol</i> (1.2 kb) | Ovino | Unidos | |
| | RT (279 bp) | | Suíça | |
| B3 | <i>gag-pol</i> (1320 bp) <i>pol</i> (3201 bp) <i>env</i> (2814 bp) | Ovino e caprino | Itália | Bertolotti et al. (2011) |
| B4 | <i>gag</i> (1187 bp) | Caprino | Canadá | Santry et al. (2013) |
| B5 | <i>pol</i> (1052 bp) | Caprino | Bélgica | Michiels; Adjadj; de Regge (2020) |
| C | <i>gag-pol</i> (1.8 kb) <i>pol</i> (1.2 kb) RT (279 bp) | Ovino e caprino | Noruega | Shah et al. (2004a) |
| D | <i>pol</i> (1.2kb) | Ovino e caprino | Suíça | Shah et al. (2004a) |
| E1 | <i>gag</i> (525 bp) | Caprino | Itália | Reina et al. (2010) |
| E2 | | | | |

Fonte: CARVALHO, J.S., 2023

Alguns animais também podem ser co-infectados por diferentes subtipos, favorecendo a ocorrência de eventos de recombinação viral (PISONI et al., 2007a; OLECH; VALAS; KUŽMAK, 2018). A recombinação tem como consequência a expansão da variabilidade viral pela mistura de fragmentos genéticos de diferentes genótipos em células duplamente infectadas, levando a emergência de novas cepas (GERMAIN; CROISE; VALAS, 2008; ECHEVERRÍA et al., 2021; ECHEVERRÍA et al., 2020). O primeiro caso de coinfeção e recombinação viral foram relatados em dois caprinos naturalmente infectados, concluindo uma evidência clara que a coinfeção de diferentes cepas de LVPR dos grupos A e B podem de fato ocorrer e estes vírus recombinam *in vivo* (PISONI et al., 2007a).

A co-infeção com subtipos altamente divergentes foi relatada em caprinos e ovinos infectados por mais de um subtipo, havendo diferentes combinações, A10/B1 (PISONI et al., 2010); A2/A3 (GLARIA et al., 2012); A2/B1 (FRAS et al., 2013); B/E (BERTOLOTTI et al., 2013); A12/B2, B1/A1, A1/B1/A12; B1/A17, A12/B2 (OLECH; VALAS; KUŽMAK, 2018); B2/A23 e A5/A23 (OLECH; KUŽMAK, 2021). A rápida evolução das LVPR e a emergência de novas formas recombinantes, subtipos e grupos podem ter implicações significantes no desenvolvimento de testes de diagnósticos confiáveis e no sucesso do programa de controle da doença (BAZZUCCHI et al., 2021).

2.4 TROPISMO TECIDUAL

O processo de replicação viral ocorre em células da linhagem monócito-macrófago (BRODIE et al., 1995). O vírus também possui a capacidade de invadir diferentes tipos celulares que atuam como reservatório, permitindo a persistência viral, disseminação e patogênese (LAMARA et al., 2002b). As células dentríticas (RYAN et al., 2000), células epiteliais dos túbulos renais (ZINK; YAGER; NYERS, 1990; ANGELOPOULOU; BRELLOU; VLEMMAS, 2006), hepatócitos, miócitos cardíacos (BRELLOU et al., 2007), células epiteliais das criptas intestinais, células foliculares da tireóide (ZINK; YAGER; NYERS, 1990), células do estroma da medula óssea (GROSSI et al., 2005), células do trato reprodutivo (LAMARA et al., 2001; FIENI et al., 2002; FIENI et al., 2003; CORTEZ ROMERO et al., 2006; CAVALCANTE et al., 2015), pneumócitos, células endoteliais, fibroblastos (CARROZZA et al., 2003) e células epiteliais da membrana nictitante (CAPUCCHIO et al., 2003).

O baço é considerado o principal órgão-alvo para a persistência e replicação, uma vez que a polpa vermelha possui uma grande reserva de macrófagos residentes (COLITTI et al., 2019). A glândula mamária e os nódulos linfáticos são também considerados importantes locais de reservatório e replicação viral (RAVAZZOLO et al., 2006). O tecido mamário é caracterizado por uma alta população de macrófagos que durante a colostrogênese, os monócitos carregando o provírus são transportados do sangue para o interstício mamário (ADJADJ et al., 2019). Conseqüentemente durante essa fase, é observada uma maior carga proviral e viral no colostro do que no sangue (PISONI et al., 2007b).

O efeito dos hormônios lactogênicos no terço final de gestação da cabra sobre as células infectadas no úbere poderia aumentar a expressão viral e conseqüentemente estimular o desenvolvimento da infecção (LERONDELLE; GODET; MORNEX, 1999). Não somente macrófagos presentes no tecido mamário, como células epiteliais mamárias podem ter função na replicação, uma vez que já foi observado o brotamento de partículas virais na membrana plasmática, sugerindo fortemente que essas células dão origem a uma infecção produtiva (BOLEA et al., 2006). Dessa maneira, as células epiteliais do leite podem contribuir como uma importante fonte de transmissão e patogênese (MSELLI-LAKHAL et al., 1999).

Uma vez dentro da célula, a imunidade inata pode interferir com a replicação, mas o vírus desenvolve mecanismos de escape, multiplicação e sobrevivência, que leva a eventos de compartimentalização e criação de quasispecies (RAMÍREZ et al., 2013). Foi encontrado como esperado, que seqüências ancestrais intra-hospedeiro não foram localizadas no sistema

nervoso central ou outros tecidos, mas no lavado bronco-alveolar e células mononucleares do sangue periférico. Esse estudo mostrou que diferentes LVPR podem coexistir no sistema nervoso central de ovinos acometidos por Visna (RAMÍREZ et al., 2012). Quando as regiões do capsídeo e o nucleocapsídeo foram sequenciadas, a sequência viral do granuloma diferiu com as sequências obtidas dos leucócitos de sangue periférico e foram similares aos isolados do baço, articulação do carpo e cérebro, indicando recombinação viral entre genótipo A e B no granuloma (ECHEVERRÍA et al., 2021).

Foi demonstrado que a variabilidade na sequência LTR pode estar associada com o tropismo tecidual (ÓSKARSSON et al., 2007), embora haja conclusões divergentes, pois outros estudos apontaram que essas regiões não foram boas preditoras, uma vez que essas sequências foram conservadas em diferentes tecidos (MURPHY et al., 2010; OLECH; KYCKO; KUŹMAK, 2022). A hipótese é que outras regiões do genoma viral estejam envolvidas com o processo de compartimentalização, como por exemplo, regiões específicas do gene *env* e *gag* (OLECH; KUŹMAK, 2019).

Duas regiões genômicas estão envolvidas com o tropismo celular, provavelmente por variações que podem estar presentes nas sequências U3 e R do LTR (AGNARSDÓTTIR et al., 2000; BARROS; ANDRÉSDÓTTIR; FEVEREIRO, 2005; BRELLOU et al., 2007; ÓSKARSSON et al., 2007; GLARIA et al., 2009; BLATTI-CARDINAUX et al., 2016b). A região U3 contém sítios de ligação de fator de transcrição, como AML (*vis*), AP-1, AP-4, Poly A e TATA box (MENDIOLA et al., 2019). A presença de dois sítios extras CAAAT na região U3 do LTR pode explicar a alta capacidade de replicação em células do plexo coroide em cepa considerada neurovirulenta (ÓSKARSSON et al., 2007; GLARIA et al., 2009).

2.5 FORMAS DE TRANSMISSÃO

AS LVPR podem ser transmitidas pela via horizontal e/ou vertical. A transmissão horizontal ocorre por contato direto entre animais saudáveis e infectados. Essa via é exemplificada pela ingestão de colostro/leite, inalação de aerossóis e por sêmen infectado. A transmissão vertical ou intrauterina tem sido demonstrada, mas o mecanismo exato desse tipo de transmissão ainda não tem sido totalmente elucidado (CORTEZ-ROMERO et al., 2013). Espécies de ruminantes selvagens foram susceptíveis a infecção natural e caprinos domésticos podem transmitir eficientemente através da ingestão de leite infectado e pela inalação de aerossóis (PATTON et al., 2012). Aqueles animais com baixa carga proviral possuem menor

capacidade de eliminação viral e conseqüentemente não representam um real perigo para a disseminação no rebanho (CRESPO et al., 2016).

A transmissão horizontal do tipo respiratória ocorre comumente pela inalação de aerossóis contendo partículas liberadas no ar pela tosse de animais infectados (PISONI; QUASSO; MORONI, 2005; VILLORIA et al., 2013). As partículas alcançam o trato respiratório inferior do pulmão, infectando células dendríticas, epiteliais broquiais, macrófagos alveolares e intersticiais presentes nos bronquíolos e alvéolos (MCNEILLY et al., 2007). Posteriormente, partículas virais são transferidas do espaço broncoalveolar para nódulos linfáticos traqueobrônquicos pelos macrófagos alveolares infectados (MCNEILLY et al., 2008). Infecções concomitantes poderiam aumentar o número de macrófagos alveolares infectados via secreções respiratórias, aumentando dessa maneira a probabilidade de exposição de células infectadas (ROWE; EAST, 1997).

A transmissão do tipo lactogênica ocorre principalmente no período neonatal, pela ingestão de colostro e leite, reconhecido como a principal via de eliminação do vírus (CASTRO; MODOLO, 2016). Esse modo de transmissão é altamente eficiente, provavelmente devido a fisiologia particular da mucosa intestinal de cordeiros e cabritos recém-nascidos que é altamente permeável ao transporte de um número significativo de células colostrais (PISONI et al., 2010). Embora o mecanismo exato ainda não seja totalmente conhecido, partículas virais são capazes de atravessar as vilosidades intestinais e alcançar os vasos linfáticos mesentéricos. As células epiteliais intestinais não parecem somente estar envolvidas com a absorção, como também poderiam estar desempenhando uma importante função na primeira etapa de replicação viral (PREZIUSO et al., 2004). Outra potencial rota de transmissão é via pelo trato respiratório através da aspiração de leite durante a lactação (HERRMANN-HOESING; PALMER, KNOWLES, 2007).

A presença de partículas virais no sêmen pode ter implicações na disseminação e controle da doença (GREGORY et al., 2011). O estudo sugere que as LVPR podem ser potencialmente transmitidas para fêmeas via monta natural ou inseminação artificial (ALI AL AHMAD et al., 2012a). Foi comprovado experimentalmente que o vírus pode ser transmitido através da inseminação artificial a partir de sêmen infectado (HASEGAWA et al., 2017b; SOUZA et al., 2013). Essa rota de transmissão pode ser potencializada nas situações em que ocorrem inflamações testiculares pelo envolvimento de infecções bacterianas que influenciam no recrutamento de monócitos (ANDRIOLI et al., 2006; PREZIUSO et al., 2003).

Os estudos demonstram a presença de RNAm viral e DNA-proviral em órgãos reprodutivos masculinos (testículos, epidídimos, ampola, próstata, e glândula bulbouretral) de

machos naturalmente e experimentalmente infectados, indicando a possibilidade da ocorrência de eliminação e transmissão das LVPR via sêmen (PETERSON et al., 2008; ALI AL AHMAD et al., 2008b; PURCHETTI et al., 2013). A descamação de células epiteliais infectadas presentes no lúmen e a secreção de fluido seminal com partículas virais propiciam a contaminação do sêmen (TURCHETTI et al., 2013). Potenciais reservatórios no ejaculado incluem os espermatozoides e células não espermáticas, tais como macrófagos e células germinativas imaturas (TRAVASSOS et al., 1999). O DNA proviral do CAEV não foi identificado na fração do espermatozóide. Essa resistência dos espermatozóides a infecção pode ser devido a ausência de receptores de membrana que são necessárias para a internalização das partículas virais (ALI AL AHMAD et al., 2008b).

O sêmen infectado também resulta na transmissão para o embrião nos estágios iniciais de desenvolvimento e conseqüentemente durante as fases do crescimento fetal (ALI AL AHMAD et al., 2012a). A transmissão ao embrião está associada como a infecção das células da granulosa que circundam o oócito, porém não possui a capacidade de atravessar a zona pelúcida, provavelmente devido a ausência de receptores de membrana específicos para a internalização viral (LAMARA et al., 2001; LAMARA et al., 2002a; ALI AL AHMAD et al., 2005; CORTEZ ROMERO et al., 2006; CORTEZ-ROMERO et al., 2010). A técnica enzimática e mecânica para remoção dessas células tem aplicabilidade para a obtenção de oócitos livres de CAEV oriundas de cabras naturalmente infectadas (ALI AL AHMAD et al., 2005).

Mesmo com a adoção da separação do cabrito ou cordeiro logo após o nascimento e antes da ingestão de colostro, embora a sua frequência seja considerada baixa, existe a possibilidade transmissão via transplacentária, uma vez que o feto é exposto ao vírus no seu ambiente uterino (LARA; BIRGEL JÚNIOR; BIRGEL, 2005; RODRIGUES et al., 2017). A ocorrência de transmissão intrauterina foi demonstrada em cabritos nascidos de cabras naturalmente infectadas e que foram inseminadas com sêmen sabidamente negativo (HASEGAWA et al., 2017a; ARAÚJO et al., 2020). O mecanismo responsável pela infecção do trato genital e a identificação dos tipos celulares envolvidos ainda permanece desconhecida (DE ANDRÉS et al., 2005).

As células do ovário, oviduto e útero são passíveis de infecção para as LVPR, provavelmente devido a algum processo de inflamação local que pode levar ao recrutamento de monócitos infectados (FIENI et al., 2002; FIENI et al., 2003; CORTEZ-ROMERO et al., 2011). As células epiteliais são susceptíveis a infecção por CAEV pelo qual as células embrionárias poderiam ser infectadas pelo contato físico entre as mesmas durante diferentes

estágios de desenvolvimento embrionário (ALI AL AHMAD et al., 2012b). O vírus também foi identificado em fluido amniótico de cabras naturalmente infectadas, sustentando a hipótese que a infecção para o feto ocorre pela deglutição (ARAÚJO et al., 2021a). A transmissão ao parto no exato momento em que o neonato passa através do trato genital da fêmea, sendo exposto aos fluidos corporais maternos e sangue (FIENI et al., 2003).

A possibilidade de transmissibilidade iatrogênica é uma potencial rota de infecção, no entanto ainda existem escassos estudos publicados para avaliar o seu impacto na cadeia de transmissão (BLACKLAWS et al., 2004). Os resultados obtidos na presente pesquisa demonstraram que 100% (5/5) dos caprinos inoculados com tatuador contaminado com sangue de caprinos infectado se soroconverteram até 60 dias após a inoculação (LARA et al., 2003). Foi relatado que cabras lactantes soronegativas foram infectadas pelo CAEV após terem sido ordenhadas com o mesmo equipamento para cabras soropositivas (ADAMS et al., 1983). O compartilhamento do equipamento de ordenha pode aumentar significativamente o risco de transmissão, pela presença de leite residual infectado com partículas virais que adentram a glândula mamária de forma ascendente via canal do teto (EAST et al., 1993; ROWE; EAST, 1997; LERONDELLE; GODET; MORNEX, 1999; BLACKLAWS et al., 2004).

A função da água como veículo de transmissão merece também atenção e aumenta os questionamentos sobre a importância de fômites na transmissão do vírus. As sequências de LVPR foram detectadas em 9% das amostras de água dos bebedouros dos animais sintomáticos em rebanho com prevalência média a alta de infecção (VILLORIA et al., 2013). Essa forma de transmissão está intimamente relacionada com a contaminação de bebedouros com saliva contaminada. A saliva pode conter leucócitos e células epiteliais de descamação infectadas pelo vírus, alertando para a possibilidade de transmissão oral (SOUZA et al., 2015). A ocorrência de transmissão oral pela saliva também estar envolvida durante o ato de lambadura realizada pela fêmea infectada de cabritos e cordeiros recém-nascidos (ADAMS et al., 1983; ROWE; EAST, 1997).

O contato direto entre caprinos e ovinos representa um importante fator de risco para a transmissão do vírus de uma espécie para a outra. As primeiras evidências que investigaram a possibilidade de transmissão inter-espécie foram obtidas a partir de estudos com caprinos e ovinos infectados experimentalmente por cepas do protótipo CAEV e MVV (OLIVER et al., 1982; BANKS et al., 1983). A transmissão horizontal entre caprinos e ovinos pelo genótipo A foi comprovada pela primeira vez na Suíça pela observação de infecção pelo subtipo A4 (SHAH et al., 2004b), ao passo que a transmissão pelo genótipo B foi observada pela

transmissão natural do subtipo B1 em rebanhos da Itália (PISONI; QUASSO; MORONI, 2005).

Outros relatos de transmissão horizontal natural envolvendo ambas as espécies foram relatados posteriormente em rebanhos de criações mistas da França e Canadá que compartilhavam as mesmas instalações (GERMAIN; VALAS, 2006; FRAS et al., 2013). A transmissão inter-espécie corresponde a sérias implicações com relação a aquisição de novas propriedades biológicas e emergência cepas de maior transmissibilidade (RACHID et al., 2013), como observado, por exemplo, em cabras co-infectadas com os genótipos A e B, onde a transmissão lactogênica com subtipo A10 foi mais eficientemente do que o subtipo B1 em cabritos (PISONI et al., 2010).

2.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As LVPR são caracterizadas por uma infecção multisistêmica que desencadeia processos inflamatórios em regiões específicas do organismo. As observações clínicas são apresentadas em diferentes formas: nervosa, mamária, respiratória e articular. Exceto nos casos da ocorrência de surtos, é importante enfatizar que em condições normais, somente uma pequena parcela dos animais chegam a desenvolver alguma forma clínica (PETERHANS et al., 2004). Como se trata de uma infecção com longo período de incubação, que pode levar meses ou até anos, alguns animais podem permanecer assintomáticos durante todo seu período de vida produtiva (CASTRO; MODOLO, 2016).

As cepas do grupo MVV afetam principalmente os pulmões e sistema nervoso central e menos frequente, glândula mamária e articulações (HANANEH; BARHOOM, 2009). Embora as articulações e o sistema nervoso central sejam os tecidos alvos de eleição para a infecção pelo protótipo CAEV, o parênquima mamário pode ser importante do ponto de vista epidemiológico, uma vez que afeta diretamente a produção de leite (KENNEDY-STOSKOPF; NARAYAN, STRANDBERG, 1985). A síndrome respiratória e neurológica leva ao estágio de caquexia e morte, por um desequilíbrio na função respiratória ou por uma alteração geral no sistema nervoso, ao passo que a síndrome mamária e articular geralmente não resulta em caquexia ou morte, apesar de que podem ocorrer vários graus de dificuldade de locomoção (MINGUIJÓN et al., 2015).

O tempo decorrido entre o momento da infecção e a apresentação das formas clínicas está intimamente relacionado com fatores ligados à virulência da cepa (PINCZOWSKI et al., 2017; MENDIOLA et al., 2019). O LTR pode explicar em parte a patogenicidade de algumas

cepas, pois essa região é responsável pela regulação e transcrição viral, a sua heterogeneidade genômica pode afetar a replicação do vírus (ANGELOPOULOU et al., 2008; BLATTI-CARDINAUX et al., 2016b). A relação entre a deleção da região R e a ocorrência das formas clínicas tem sido sugerida, podendo inferir que essa região é relevante na evolução e severidade da doença (ANGELOPOULOU et al., 2006, 2008; MENDIOLA et al., 2019). Nenhuma associação entre animais infectados sintomáticos e assintomáticos foi relacionada com variações no LTR (BRAZ et al., 2013; OLECH; KUŹMAK, 2020). A observação da baixa associação do potencial patogênico e as sequências LTR sugere que outros fatores podem estar relacionados com a ausência da apresentação clínica (BRAZ et al., 2013; ANGELOPOULOU et al., 2006; MURPHY et al., 2010; GLARIA et al., 2012; OLECH; KUŹMAK, 2020).

A forma articular é caracterizada por artrite crônica não supurativa que é observada na maioria dos casos em animais adultos da espécie caprina. As articulações do carpo são comumente afetadas, com envolvimento variável das articulações do tarso, patela, jarrete, coxo-femoral e atlanto-occipital (ROWE; EAST, 1997). Com a progressão da doença, alguns animais podem permanecer ajoelhados, com incapacidade de permanecerem em estação (EROKSUZ et al. 2022). Embora seja considerada de menor ocorrência, existem também relatos de ovinos naturalmente e experimentalmente infectados que foram acometidos por essa forma clínica quando infectados por cepas do genótipo A (CUTLIP et al., 1985; ANDERSON; HARKISS; WATT, 1994). Em caprinos adultos infectados com o subtipo A27 no norte da Polônia, originados de um rebanho com alta prevalência para LVPR, observou-se aumento das articulações do carpo (OLECH; KYCKO; KUŹMAK, 2022). Um surto de artrite desencadeado por cepas do subtipo B2 também foi relatado em cinco rebanhos altamente infectados na Espanha em ovinos da raça Aragonesa (PÉREZ et al., 2015).

O aumento do volume das articulações é primariamente macio à palpação e a claudicação nem sempre pode estar presente. Nos casos crônicos, observa-se um endurecimento, acompanhado de uma extensa fibrose periarticular e formação de osteófitos. As infecções causadas por *Mycoplasma* spp. apresentam lesões articulares semelhantes às que ocorrem na infecção causada pelas LVPR, porém pode haver diferenças entre as características macroscópicas e microscópicas observadas no líquido sinovial (GREGORY et al., 2004; GREGORY et al., 2006). A punção de líquido sinovial de animais com LVPR geralmente apresenta-se de coloração amarronzada e frequentemente apresenta placas de fibrina e debris mineralizados (ROBINSON; ELLIS, 1986). A contagem de células mononucleares pode estar acima de 500.000 células/mm³, constituídas por linfócitos, células

do plasma e macrófagos (NARAYAN; CORK, 1990). As lesões microscópicas são caracterizadas pela proliferação da membrana sinovial e hiperplasia de sinoviócitos, infiltrado inflamatório caracterizado principalmente por linfócitos e macrófagos que são localizados no tecido conectivo subsinovial e ao redor do tecido adiposo e vasos sanguíneos (PÉREZ et al., 2015).

A forma mamária é caracterizada por um quadro de mastite endurativa, com alterações na consistência do parênquima mamário a palpação, com endurecimento difuso ou a ocorrência de nodulações localizadas de tamanhos variados (LARA et al., 2005; GREGORY et al., 2009a). O endurecimento pode estar relacionado com fibrose do parênquima mamário decorrentes de processos inflamatórios anteriores ocasionados por agentes infecciosos bacterianos (BIRGEL JUNIOR et al., 2007). Ainda não se tem conhecimento se a inflamação é causada diretamente pelo próprio vírus ou se a presença de partículas virais na glândula mamária reduz sua resistência para infecção bacteriana secundária (URBANSKA et al., 2021). O dano ao parênquima mamário pode ser muito sutil e, portanto não facilmente reconhecido ao exame físico pela palpação, exceto por exame histopatológico (KENNEDY-STOSKOPF; NARAYAN, STRANDBERG, 1985; NARAYAN; CORK, 1990). Os principais achados histológicos observados é o infiltrado de linfócitos no interstício e número reduzido de estruturas glandulares (GJERSET et al., 2009).

A forma pulmonar tem como achado relevante a apresentação de um quadro dispneico associado a um baixo escore de condição corporal (BORQUEZ CUEVAS et al., 2021). Em alguns casos a tosse seca pode ser frequente e a frequência respiratória pode alcançar 120 movimentos por minuto. Com o avanço da doença, o animal pode evoluir para uma pneumonia secundária com presença de descarga nasal (SIGURDSSON, 1954). Com a progressão da doença, a concentração de hemoglobina e a contagem de hemácias diminuem, de modo que a anemia é do tipo hipocrômica, podendo ocorrer aumento discreto no número de leucócitos totais (SIGURDSSON, GRIMSSON, PALSSON, 1952). A pneumonia intersticial propicia condições favoráveis para o desenvolvimento concomitante de outras infecções pulmonares, porém ainda não se sabe ao certo se a gravidade das lesões será desencadeada primeiramente pelas LVPR ou pelas infecções secundárias, pois foi observada uma associação significativa entre a ocorrência de broncopneumonia purulenta e pleuropneumonia fibrinosa (MOROZ et al., 2022).

Quanto às lesões macroscópicas, o que mais chama atenção é o aumento de volume exacerbado dos pulmões e dos linfonodos tranqueobrônquicos (SIGURDSSON, GRIMSSON, PALSSON, 1952). O exame histológico revela evidente infiltrado de linfócitos e

espessamento do septo alveolar (GJERSET et al., 2009). O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido com o adenocarcinoma pulmonar ovino, a forma visceral da linfadenite caseosa, complexo respiratório ovino, pneumonia gangrenosa, infecções bacterianas e parasitárias (LUJÁN et al., 2019).

A forma nervosa é comumente observada como uma alteração neurológica provocada por uma encefalomielite não supurativa que acomete primariamente animais jovens e secundariamente adultos. Os animais inicialmente exibem anormalidades da marcha que pode prolongar por dias ou meses, até o surgimento de ataxia dos membros posteriores e decúbito permanente (SIGURDSSON, PÁLSSON, VAN BOGAERT, 1962; CORK et al., 1974a; SHEFFIELD et al., 1980; BIESCAS et al., 2005; BENAVIDES et al., 2006; BENAVIDES et al., 2007; BENAVIDES et al., 2013; EVANS et al., 2021). Também pode apresentar sinais neurológicos centrais com envolvimento de lesões em nervos cranianos, como por exemplo, inclinação da cabeça (*head tilt*), andar em círculos, tremores faciais, cegueira e nistagmo (SHEFFIELD et al. 1980; BENAVIDES et al., 2006; EVANS et al., 2021).

As lesões macroscópicas nem sempre serão observadas, porém quando presentes, observa-se a presença de áreas acinzentadas de liquefação e malácia que são consistentes com severa inflamação e perda do parênquima nervoso (BENAVIDES et al., 2006). As lesões microscópicas consistem de infiltrado inflamatório, principalmente de linfócitos misturado com macrófagos e células da glia no parênquima cerebral, junto com áreas de desmielinização na medula espinhal, cérebro e cerebelo (SIGURDSSON; PÁLSSON; GRÍMSSON, 1957; SIGURDSSON; PÁLSSON, 1958). Os exames de imunohistoquímica e hibridização *in situ* são ferramentas de diagnóstico úteis para os casos em que as lesões histológicas são inespecíficas e os dados sorológicos e moleculares estão ausentes (BIESCAS et al., 2005). A rota que o vírus utiliza para acessar o sistema nervoso é muito provavelmente a corrente sanguínea, mas o mecanismo sobre o modo como atravessam a barreira hematoencefálica ainda não foi elucidada (ÓSKARSSON et al., 2007).

Embora os principais tecidos acometidos pelo processo de replicação viral sejam os pulmões, sistema nervoso central, glândula mamária e articulações, outros tecidos podem ser comprometidos, tais como os rins, fígado e coração (BLACKLAWS, 2012). Foram observadas lesões renais e cardíacas em animais que manifestaram pelo menos uma das lesões clássicas associadas por LVPR (ANGELOPOULOU; BRELLOU; VLEMMAS, 2006; MURPHY et al., 2021; EROKSUZ et al., 2022).

2.7 RESPOSTA IMUNE

2.7.1 Celular

Nas infecções virais, células CD4 são essenciais tanto para a produção de anticorpos como para a manutenção de células T CD8 para o controle da replicação viral, desempenhando uma importante função na defesa imune contra os vírus (TORSTEINSDÓTTIR et al., 2007). Porém no caso das infecções por LVPR, os linfócitos T CD4⁺ auxiliares são necessários para a replicação eficiente em macrófagos (ERIKSSON et al., 1999). No caso do início da infecção por LVPR, seja em animais assintomáticos ou não, observa-se um aumento de células CD8⁺ (sangue, leite, líquido sinovial) sem alteração no número absoluto de células CD4⁺ o que provoca uma redução na proporção na relação de linfócitos CD4/CD8 (KENNEDY-STOSKOPF; ZINK; NARAYAN, 1989; JOLLY et al., 1997; VON BODUNGEN et al., 1998; PONTI et al., 2008). Essa diminuição na proporção de linfócitos CD4:CD8 coincide também com a diminuição do número total de células mononucleares na circulação periférica (KENNEDY-STOSKOPF; ZINK; NARAYAN, 1989; JOLLY et al., 1997). Os macrófagos e células dendríticas são importantes para o sistema imune inato/adaptativo, atuando como células apresentadoras de antígenos para estimulação de células T. Portanto, a infecção por LVPR pode interferir com a função dessas células, de modo a alterar o tipo de resposta imune que é produzido. Isso pode ser a causa de alguns achados inesperados sobre a resposta imune as LVPR (BLACKLAWS, 2012).

Os estudos posteriores puderam demonstrar como maior precisão a dinâmica da função de linfócitos T na infecção por LVPR em função dos estágios de infecção e grau de lesão tecidual. Um padrão de lesão linfocítico caracterizado pela predominância de células T, especialmente CD8⁺, representando uma fase inicial ou latente de progressão lenta, em que o animal apresenta alguma resistência natural a infecção. O número muito baixo de células B pode indicar que a resposta imune humoral seria mínima neste tipo de lesão, onde a imunidade celular desempenharia maior função. No padrão histiocítico, alta quantidade de macrófagos misturados com células B são observados no local de replicação tecidual, ao qual reflete uma pobre resposta imune ou maior virulência da cepa viral, representando estágios avançados da doença (POLLEDO et al., 2012a ; POLLEDO et al., 2012b; GAYO et al., 2017). A ativação crônica de linfócitos B está associada com a presença de lesões em animais infectados (PERRY et al., 1995).

O aumento da proporção de linfócito B específico ao antígeno em lesões teciduais de padrão histiocítico ocorre provavelmente como resultado da ativação da resposta imune tipo 2

(Th2), ao passo que a resposta imune tipo 1 (Th1) reflete a proliferação de linfócitos T tipo 1, que promove a função imune mediada por células e previne a progressão da doença (JOLLY et al., 1997; TRUJILLO et al., 2004; REINA et al., 2011). Os resultados indicam que animais assintomáticos tem uma população dominante de linfócitos Th1, enquanto que animais com progressão clínica tem uma resposta Th2 (PERRY et al., 1995; CHEEVERS; BEYER; KNOWLES, 1997; VON BODUNGEN et al., 1998). Células Th1 são caracterizadas pela secreção de IFN- γ e IL-2, enquanto que linfócitos Th2 são caracterizados pela secreção de IL-4 e outras citocinas que promovem diferenciação de células B (CHEEVERS; BEYER; KNOWLES, 1997).

Macrófagos infectados produzem citocinas que resultam na ativação da resposta inflamatória. As citocinas produzidas pela resposta inflamatória auxiliarão no aumento da replicação viral presente nas lesões inflamatórias que ocorrem durante a patogênese (BLACKLAWS, 2012). Um dos mais importantes mediadores da imunidade inata contra a infecção por LVPR é o interferon tipo 1 (IFN). A atuação do IFN pode contribuir para uma inibição quase completa da replicação viral, pois esse mediador interfere com a proliferação e diferenciação dos monócitos (ZINK; NARAYAN, 1989; JUSTE et al., 2000). Porém, como outro retrovírus, as LVPR são pobres indutoras de uma resposta a produção de IFN 1 de células infectadas (NARAYAN, CORK, 1985).

Há um complexo padrão de interação entre a regulação de citocinas e replicação viral. As interações entre essas citocinas podem ter uma função crítica na patogênese da doença (ZHANG et al., 2002; LECHNER et al., 1997). Os principais produtores de citocinas que estão associadas com a resposta imunológica inicial são macrófagos e monócitos. As citocinas IFN- γ , TNF- α e GM-CSF (Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos) desempenham um função no desenvolvimento da patogênese pela ativação de promotores virais que envolve a região U3 LTR, levando ao aumento da taxa de replicação (MURPHY et al., 2006; MURPHY et al., 2007; MURPHY et al., 2012). No entanto, a IFN- γ atua como principal citocina envolvida nesse processo. Ela é produzida principalmente por células NK e células CD8+ ativadas e uma das suas principais funções é a maturação de monócitos para macrófagos (TONG-STARKSEN; SEPP; PAGTAKHAN, 1996; MICHIELS et al., 2021). Os níveis de expressão de mRNA GM-CSF elevado em macrófagos alveolares foi correlacionado com a presença de lesões pulmonares em ovinos acometidos por MVV e estimulou a replicação em macrófagos (ZHANG et al., 2002). Macrófagos ativados via regulação positiva por IFN- γ atuam como células apresentadoras de antígeno com aumento da expressão de MHC de classe II sobre linfócitos T (PONTI et al., 2008). Portanto, ao invés de

bloquear a infecção, esse processo vem a causar um recrutamento da adição de células imunes inflamatórias ao sítio de replicação, resultando na infecção de um maior número de macrófagos (BLACKLAWS, 2012; REINA, DE ANDRES, AMORENA, 2013; JARCZAK et al., 2016).

2.7.2 Humoral

A reatividade humoral é consideravelmente robusta contra várias proteínas estruturais do vírus, no entanto essa resposta imunológica é caracterizada por uma reduzida capacidade de neutralização viral, o que contribui para que mecanismos imunopatogênicos favoreçam o desenvolvimento de lesões teciduais (KNOWLES et al., 1990; BERTONI et al., 1994; BERTONI et al., 2000). A gp135 é o principal antígeno considerado para estímulo da produção de anticorpos, porém os epítomos imunodominante presentes nessa proteína possuem mecanismos de escape antigênico, como a presença de sítios de glicosilação (VALLAS et al., 2000; HAFLIDADÓTTIR et al., 2008; OLECH; KUŹMAK, 2019), presença de ácido siálico (HUSO, NARAYAN; HART, 1988; JOLLY et al., 1989), múltiplos pontos de mutação (ANDRÉSDÓTTIR et al., 2002; ZAHNO; BERTONI, 2018; MÉNDEZ et al., 2020), eventos de recombinação (ANDRÉSDÓTTIR, 2003), inserções e deleções (MARTIN et al., 2019).

O tempo entre a infecção e a soroconversão varia consideravelmente e no geral depende da rota de infecção. Em condições experimentais, os anticorpos são detectados quatro semanas após a inoculação oral ou intravenosa e quatro a oito semanas após a inoculação intramamária (EAST et al., 1993). No entanto, tem sido documentado que em condições naturais a soroconversão pode ser atrasada por muitos meses (HOUWERS; VAN DER MOLEN, 1987; RIMSTAD et al., 1993; RIMSTAD et al., 1998). Um dos fatores responsáveis a esse fenômeno envolve a restrição da replicação e latência viral nos monócitos na forma de DNA proviral integrado no genoma celular (SOUZA et al., 2015). O título de anticorpos é significativamente mais elevado em caprinos e ovinos com lesões teciduais do que animais assintomáticos (PERRY et al., 1995; RAVAZZOLO et al., 2006; HERRMANN-HOESING et al., 2009). Isso por sua vez está relacionado com o isótipo de IgG, onde animais com apresentação com uma resposta humoral mais direcionada para IgG1 do que IgG2 (TRUJILLO et al., 2004). A falha no desenvolvimento de anticorpos IgG2 é um fator adicional de persistência viral, indicando uma disfunção imunológica que contribui para a potencialização da entrada viral em macrófagos (BIRD et al., 1995).

As principais proteínas estruturais que fazem parte da composição viral permite uma reatividade antigênica cruzada entre o lentivírus que infectam caprinos e ovinos (GOGOLEWSKI et al., 1985; PYPER et al., 1986; SALTARELLI et al., 1990). Isso ocorre pela conversação de uma sequência de aminoácidos presentes na região N-terminal dos epítomos imunodominante (ROSATI et al., 1999). No entanto, diferentes genótipos virais carregam epítomos específicos em suas principais proteínas estruturais devido a uma variação de aminoácidos que estão localizados na porção C-terminal (ROSATI et al., 2004a; GREGO et al., 2005; LACERENZA et al., 2006; NOGAROL et al., 2019).

O CA é o primeiro antígeno reconhecido por animais infectados e geralmente permanece detectada por um longo período de tempo (ROSATI et al., 1999). Apesar da resposta humoral contra p25 aumentar no início da infecção, os níveis desses anticorpos podem declinar após o surgimento das manifestações clínicas (BRINKHOF; VAN MAANEN, 2007). O epítomo linear do CA é capaz de diferenciar todos os genótipos atualmente conhecidos de acordo com a variação na sequência e reatividade humoral específica na região C-terminal da p25 (NOGAROL et al., 2019). Rosati e colaboradores realizaram um estudo de mapeamento revelando três epítomos imunodominantes críticos para a ocorrência de reatividade cruzada no gene *gag* (ROSATI et al., 1999; ROSATI et al., 2004a). Essa subunidade do epítomo compartilha um epítomo N-terminal comum (sequência LNEEAERW) e possuem epítomos distintos na região C-terminal (grupo A, VRQNPPGPN; grupo B, RRNNPPPPA) (GREGO et al., 2002). A parte C-terminal é variável entre os genótipos, mas é altamente similar entre os genótipos C e E (grupo E, MRQNNPQPP; grupo C, RRQNPQPA), havendo certo grau de reação cruzada entre esses dois genótipos (NOGAROL et al., 2019).

A reatividade humoral para a proteína da matriz (MA) é detectável em animais infectados durante os estágios iniciais da infecção, após o início da resposta de anticorpos específicos anti-CA (HOUWERS; NAUTA, 1989). O mapeamento da subunidade do MA demonstrou que a sequência de aminoácidos de pelo menos um dos epítomos imunodominantes foi muito diferente entre duas cepas do genótipo A e B, observando uma variação na parte C-terminal em 16 aminoácidos (Genótipo B, KLLTPEESNKKDFMSL; Genótipo A, -N-----TS-RE-A--) Porém, assim como no CA, epítomos de reação cruzada também são encontrados na proteína MA (GREGO et al., 2005).

A resposta humoral a p14 é considerada fraca e inconsistente na maioria dos casos, aparecendo após a reação sorológica para p16 (HOUWERS; NAUTA, 1989). Seu principal epítomo apresentou um alto grau de reação cruzada entre cepas do genótipo A e B (Genótipo

B, GNGRRGIRVVPSAPPME; Genótipo A, -N-P-----L--), o que limita seu uso como marcador da sorotipagem, devido a menor variabilidade de aminoácidos presentes na sua porção C-terminal (LACERENZA et al., 2008).

Os maiores títulos de anticorpos contra as proteínas do envelope viral estão associados com a ocorrência de artrite (KNOWLES et al., 1990; MCGUIRE et al., 1992; BERTONI et al., 1994; CZOPOWICZ et al., 2018b). É provável que a estrutura imunodominante induz um forte estímulo imune que propicia a formação de imunocomplexos que favorece a ocorrência de lesões teciduais (BERTONI et al., 1994). Seis epítomos imunodominante (TM1-TM6) podem ser precisamente definidos na proteína de transmembrana, incluindo uma estrutura conservada (TM3) correspondente ao epítomo imunodominante do HIV tipo 1 e outras espécies de lentivírus, que induz uma soroconversão mais lenta (BERTONI et al., 1994; BERTONI et al., 2000).

A análise da resposta humoral a SU revelou que a proteína possui cinco epítomos imunogênicos (SU1-SU5) que apresentam variabilidade entre si quanto ao tempo de soroconversão (BERTONI et al., 2000). O epítomo SU5 é formado por aproximadamente 25 aminoácidos, onde os 13 primeiros resíduos são mais conservados, enquanto que a região C-terminal apresenta maior variação entre cepas do mesmo subtipo (CARDINAUX et al., 2013; OLECH; KUŹMAK, 2021; MICHIELS et al., 2021). Isso faz com que a resposta ao antígeno SU5 seja na maioria das vezes específica para cada subtipo, com baixa ocorrência de reação cruzada (CARROZZA et al., 2009; OLECH et al., 2012), além de apresentar uma forte reatividade e rápida soroconversão (MORDASINI et al., 2006).

O espectro de reatividade sorológica para as proteínas estruturais das LVPR também depende da espécie hospedeira (RACHID et al., 2013). A resposta humoral mais forte foi induzida após infecção homóloga do que heteróloga em ovinos e caprinos infectados com genótipo A e B, respectivamente. Os caprinos são menos susceptíveis a infecção pelo genótipo A do que os ovinos, enquanto que maiores títulos de anticorpos são encontrados em soros na espécie caprina do que ovina, quando ambos são infectados pelo genótipo B (MICHIELS et al., 2021).

2.7.3 Fatores de restrição viral

As diferenças entre as raças quanto a soroprevalência e carga viral já foram indicadas em estudos prévios (CUTLIP et al., 1986; HOUWERS; VISSCHER; DEFIZE, 1989; HERRMANN-HOESING et al., 2008), indicando uma base genética envolvida com a

susceptibilidade a infecção. Diversos estudos têm focado na identificação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes alvos, envolvendo a resistência ou susceptibilidade a doença, como exemplo, TMEM154, CCR5, TLRs e APOBEC3 (LARRUSKAIN; JUGO, 2013).

O gene TMEM154 codifica uma proteína de transmembrana 154 precursora de 191 aminoácidos que maturam para uma proteína de 161 aminoácidos, mas sua função biológica ainda não é conhecida. Alguns estudos mostram que a substituição do aminoácido glutamato tilosina (E/K) na posição 35 pode modular a predisposição a infecção, em particular o genótipo KK foram associados com o status sorológico (HEATON et al., 2012; MOLAEI et al., 2019; YAMAN et al., 2019) e a carga proviral (ALSHANBARI et al., 2014; JONES et al., 2022), sugerindo que diferenças específicas entre raças podem existir e influenciam na susceptibilidade ou resistência a doença. No entanto, outros autores relatam que o genótipo KK não exerce total proteção a infecção, não havendo nenhuma associação significativa (ARCANGELI et al., 2021). Isso pode estar relacionado com a existência de outras mutações no gene TMEM154 diferentes da E35K tais como D33N, T44M, I70N ou G38R, porém os envoltórios desses SNPs individualmente ou juntamente são ainda considerados desconhecidos para susceptibilidade a LVPR (RAMÍREZ et al., 2021). Foi observado que nenhum vírus do genótipo A foi encontrado em ovinos com o genótipo KK, independentemente da raça, que é consistente com o fator de proteção, enquanto que poderia haver uma potencial susceptibilidade em animais carregando pelo menos um alelo (EE ou EK) em infecções causadas pelo genótipo B e E (MORETTI et al., 2022).

Outro candidato como co-receptor extracelular associado com a infecção por MVV é o DRB1, gene MHC de classe II que codifica receptor glicoproteico apresentador de antígeno e que desempenha a função no reconhecimento de peptídeos de patógenos que são apresentados ao linfócito T. Foi associado com menor carga proviral em ovinos com diferentes alelos para esse gene (HERRMANN-HOESING et al., 2008) e que uma deleção de 2bp no gene ovino DRB1 está associada com a susceptibilidade de ovinos para infecção por MVV (YAMAN et al., 2021).

A ausência de infecção produtiva não é somente devido a falta de receptores funcionais, uma vez que outros mecanismos de restrição após a entrada do vírus na célula podem também contribuir para a replicação viral. Uma vez dentro da célula, a imunidade inata pode interferir com a replicação, mas o vírus desenvolve mecanismos para escape, multiplicação e sobrevivência, criando quasisespécies que leva a eventos de compartimentalização (RAMÍREZ et al., 2013). A proteína 5 que contém motivos tripartidos

(TRIM5), liga-se ao capsídeo viral, inibindo as etapas de integração e pos-integração no ciclo do vírus, enquanto que a enzima edição RNAm de Apolipoproteína, catalítica polipéptido semelhante 3G (APOBEC3) tem a função de alterar o genoma viral. (GOMEZ-LUCIA; BARQUERO; DOMENECH, 2018). Ambas levam a degradação proteossomal das proteínas viriais, compartilhando a apresentação antigênica via MHC-1 que poderia resultar numa produção humoral e ausência de replicação viral (SANJOSÉ et al., 2016). A maior expressão de TRIM5 e APOBEC3 foram observadas em animais infectados que apresentavam baixa carga proviral, sugerindo que a ocorrência de potenciais polimorfismos são responsáveis por essas diferenças na atividade retroviral (CRESPO et al., 2016).

Outro gene que vem sendo investigado é receptor da quimiocina (CCR5) responsável pelo recrutamento imune celular. A super expressão do receptor CCR5 sobre a superfície celular por aumentar a internalização do vírus e sua carga proviral (COLUSSI et al., 2019). A deleção de quatro pares de bases (WHITE et al., 2009) e mutação no gene CCR5 (COLUSSI et al., 2019) foram associados com a carga proviral em animais infectados por LVPR. Com relação ao gene CCR5, nenhuma correlação estatística com a resistência ou susceptibilidade foi observada (ALSHANBARI et al., 2014; ARCANGELI et al., 2021; MOLAEI; ELTANANY; LÜHKEN, 2018).

Os receptores Toll-Like (TLRs) e a molécula adaptadora fator de diferenciação mielóide 88 (MYD88) são expressos na membrana endossomal de múltiplos tipos celulares em que atuam no reconhecimento do RNA viral e ativação de células imunológicas. Os polimorfismos presentes nos TLRs e MYD88 parecem estar envolvidos com resistência genética para LVPR, de modo que as variações genéticas nesses genes podem influenciar na infecção e progressão da doença (LARRUSKAIN et al., 2013; SARAFIDOU et al., 2013; ARCANGELI et al., 2021; OLECH et al., 2021).

2.8. EPIDEMIOLOGIA

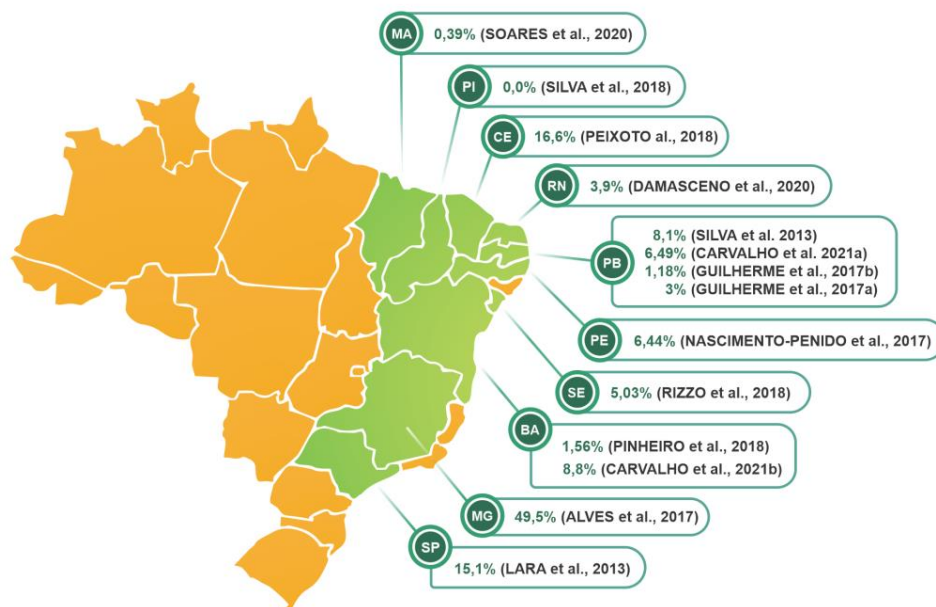
Em 2020, a ovinocaprinocultura brasileira apresentou um cenário de expansão no seu efetivo, com crescimento de 4,0% (12,1 milhões de cabeças) e 3,3% (20,6 milhões de cabeças) no rebanho caprino e ovino, respectivamente, em relação ao efetivo registrado no ano de 2019. A Região Nordeste segue liderando esses rebanhos, sendo responsável por 95,0% do total de caprinos e por 70,6% do total de ovinos do país (IBGE, 2020). Apesar do grande potencial de mercado, ainda é comum a ocorrência significativa de doenças infectocontagiosas que influenciam diretamente na produtividade e desenvolvimento

econômico do setor (HAAS; TORRES, 2021). Os estudos completos das características epidemiológicas, clínico-patológicas e abordagens diagnósticas da ocorrência de doenças virais em pequenos ruminantes do Brasil ainda são limitados (CECCO et al., 2023).

Os primeiros registros da ocorrência sorológica de LVPR no Brasil foram documentados em caprinos e ovinos do Estado do Rio Grande do Sul. Todos os estudos tinham como característica principal o histórico de importação de animais de países europeus que foram adquiridos com o objetivo do melhoramento genético do rebanho local (MOOJEN et al., 1986; DAL PIZZOL et al., 1989). O primeiro relato de diagnóstico por isolamento viral também foi realizado no mesmo Estado, onde os isolados foram relacionados com a cepa CAEV Cork em caprinos que apresentavam artrite (HÖTZEL et al., 1993). Provavelmente a doença já estaria ocorrendo mesmo antes das primeiras descrições clínicas e sorológicas, uma vez que cabras da raça Saanen do Estado de Pernambuco, pertencentes a um rebanho fechado de animais importados da Inglaterra desde o ano de 1980, foram diagnosticados com a doença por isolamento viral (CASTRO et al., 1999b).

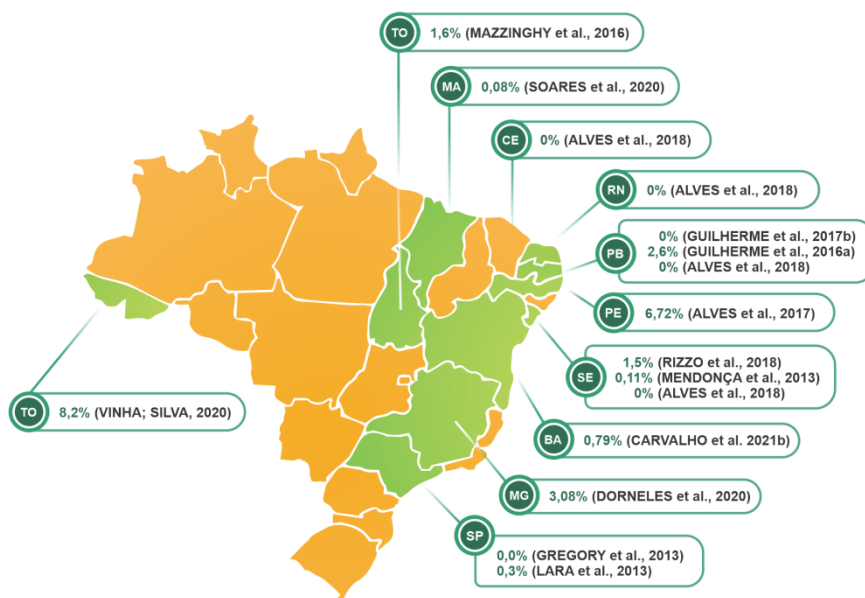
A evidência sorológica nos rebanhos do país demonstra que a enfermidade está amplamente disseminada na maioria dos Estados do Brasil, conforme levantamento realizado nos últimos dez anos de pesquisa sobre soroprevalência em caprinos e ovinos (Figura 2 e 3). Porém, devido ao fato de que maioria dos inquéritos soroepidemiológicos é baseada somente na utilização de um único teste, alta taxa de resultados falsos negativos pode ser observada, o que implica na subestimação da prevalência da infecção no país (SANTIAGO et al., 2012).

Figura 2 - Soropositividade para lentivirose de pequenos ruminantes em rebanhos caprinos de diferentes Estados do Brasil - Ano 2012-2022.



Fonte: CARVALHO, J.S., 2023

Figura 3 - Soropositividade para lentivirose de pequenos ruminantes em rebanhos ovinos de diferentes Estados do Brasil - Ano 2012-2022.



Fonte: CARVALHO, J.S., 2023

Os fatores primários que estão associados com a maior ocorrência de LVPR na espécie caprina estão relacionados com a exploração de raças puras de aptidão leiteira que são criadas em regime de instalação intensivo que contribui para uma maior aglomeração de animais (PINHEIRO; GOUVEIA; ALVES, 2001; PINHEIRO et al., 2004; TEIXEIRA et al., 2016; ALVES et al., 2017; PINHEIRO et al., 2018). A baixa ocorrência na espécie ovina provavelmente está relacionada com a sua aptidão voltada para a produção de carne, que na sua grande maioria são criados em regime de criação extensivo e são abatidos precocemente (MARTINEZ et al., 2010; SARDI et al., 2012; LIMA et al., 2013b; MELO et al., 2016; TEIXEIRA et al., 2016; GUILHERME et al., 2017a).

Diversos outros fatores de risco são gerados em consequência ao padrão racial do rebanho, aptidão, regime de criação, controle do trânsito de animais, que serão detalhados quando nenhuma medida de controle é empregada. A apresentação clínica da doença no rebanho quase não ocorre em animais muito jovens abaixo de dois anos de idade (NARAYAN; CORK, 1985), assim como a ocorrência de soroconversão em animais assintomáticos (PINHEIRO; GOUVEIA; ALVES, 2001; KABA et al., 2012). Essas

observações estão relacionadas com o longo período de incubação da doença (NARAYAN; CORK, 1985).

As criações de alta densidade pode aumentar a eficiência da transmissão horizontal, desencadeado pelo maior contato entre os animais, pela eliminação de partículas virais no ambiente por aerossóis e secreções respiratórias (EAST et al., 1993; PÉREZ et al., 2010; BARRERO DOMÍNGUEZ et al., 2017; RIZZO et al., 2018; MICHIELS et al., 2018b). Conseqüentemente, as criações que adotam um regime de instalação intensivo contribuem para uma maior aglomeração de animais e conseqüentemente aumenta a soroprevalência (LEGINAGOIKA et al., 2006). A transmissão horizontal é considerada a principal rota de infecção para as cepas do protótipo MVV e a taxa de transmissão de ovinos confinados pode ser 1000 vezes mais rápida do que ovinos que são criados a pasto (ILLIUS et al., 2020). A baixa soroprevalência observada em rebanhos criados extensivamente reforçam as indicações prévias que a transmissão lactogênica pelo protótipo MVV não é tão ineficiente quando comparado com o protótipo CAEV, demonstrando que o confinamento de animais infectados e não infectados no mesmo espaço é necessário para a sua manutenção e propagação no rebanho (BERRIATUA et al., 2003; ÁLVAREZ et al., 2005; LEGINAGOIKA et al., 2006).

Alguns estudos têm observado que a infecção crônica está relacionada com a susceptibilidade a ocorrência de doenças concomitantes. Existe uma relação positiva entre a ocorrência de mastite inaparente em cabras e a soropositividade para LVPR, indicando que pode haver uma relação entre a infecção crônica e diminuição da resistência da glândula mamária para infecções bacterianas (TARIBA et al., 2017). A ineficiência na resposta inflamatória contra bactérias causadoras de mastite em fêmeas infectadas poderia ser devido a redução da atividade de macrófagos causada pela infecção viral (SÁNCHEZ et al., 2001). As cabras soropositivas de quinta lactação em diante podem apresentar treze vezes mais chances de apresentar bactérias causadoras de mastite no leite (URBANSKA et al., 2021). As doenças infecciosas de origem respiratória, como a adenomatose pulmonar, também desempenham uma ação sinérgica sobre a disseminação da infecção por MV no rebanho, pelo número abundante de macrófagos alveolares infectados com partículas virais que são eliminados via secreção nasal e tosse (GONZÁLEZ et al., 1993). Embora as LVPR não causem uma imunossupressão evidente, o aumento da susceptibilidade a infecções respiratórias oportunistas pode ser resultante de um comprometimento da função linfocítica (BRODIE et al., 1992).

Deve ser dada atenção em relação a origem dos reprodutores quanto a sua importância epidemiológica pela transmissão via sêmen, pois machos infectados são considerados como

fator de risco para a soropositividade do rebanho (KABA et al., 2013; HASEGAWA et al., 2017b), principalmente aqueles de maior valor genético e econômico que são usados frequentemente durante a estação reprodutiva para cobrir um grande número de fêmeas (NASCIMENTO et al., 2014). Os criadores também possuem o hábito de emprestar ou adquirir reprodutores de outros rebanhos, sem haver a realização de qualquer teste de diagnóstico para as LVPR (SOUSA et al., 2019a).

A criação consorciada de caprinos e ovinos onde ocorre a ingestão de colostro ou leite e o contato entre as duas espécies compartilhando as mesmas instalações, são fatores predisponentes para a ocorrência da transmissão interespecie (BRÜLISAUER et al., 2005; COSTA et al., 2007; SOUZA et al., 2015; RIZZO et al., 2016; LIMA et al., 2018; CARVALHO et al., 2021). É comum a inclusão de certo número de cabras em criações de ovinos para o fornecimento de colostro e leite para cordeiros órfãos ou cordeiros pertencentes a ovelhas com mastite (PÉREZ et al., 2015). Esse tipo de prática pode favorecer a ocorrência da coinfeção de diferentes genótipos no mesmo rebanho. A maior soropositividade em caprinos e a infecção de pelo genótipo A ocorreu com mais frequência ($p < 0,001$) em propriedades com criação mista do que as criações em que existia somente a presença de caprinos (NARDELLI et al., 2020).

2.9 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

2.9.1 Métodos sorológicos

As técnicas de exame sorológico disponíveis são consideradas como primeira opção de diagnóstico laboratorial para a determinação da ocorrência da enfermidade no rebanho. Essa escolha é baseada principalmente na sua maior sensibilidade na identificação de animais infectados em comparação com as técnicas de diagnóstico molecular (GJERSET et al., 2009; CIRONE et al., 2019). Apesar dos avanços nas técnicas de diagnóstico, os métodos sorológicos possuem algumas desvantagens devido a sua capacidade limitada de detecção de anticorpos específicos gerados pela variabilidade genética entre as diferentes cepas, o que pode levar a falhas na detecção de todos os animais infectados (OLECH; VALAS; KUŹMAK, 2018). As variações individuais na resposta imune também são observadas em animais com ausência de soroconversão ou que apresentam títulos de anticorpos inferiores do limite de detecção da técnica empregada (HANSON; HYDBRING; OLSSON, 1996;

CASTRO et al., 2002a; CZOPOWICZ et al., 2017; ALVES et al., 2018; MARINHO et al., 2018).

As principais ferramentas sorológicas atualmente utilizadas em diversos países são o imunodifusão em gel ágar, ensaio de imunoadsorção enzimática e o Western Blot. A associação de diferentes técnicas sorológicas aumenta a capacidade de detecção de um maior número de soropositivos, porém não garante a identificação de todos os animais infectados, uma vez que 10% dos animais podem ser falso soronegativo (ECHEVERRÍA et al., 2020). Esses animais falsos negativos possuem padrão linfocítico com baixo título de anticorpos abaixo do limite de detecção do teste sorológico (GAYO et al., 2017). A confiabilidade dos estudos relacionados ao teste de precisão depende na maioria das vezes da determinação correta do verdadeiro status de saúde do rebanho. Isso, por sua vez, depende da qualidade do teste padrão ouro elegido para efeito de comparação (NOWICKA et al., 2014). Como não há um padrão ouro oficialmente definido para sorologia de LVPR, não é possível determinar a sensibilidade verdadeira dos diferentes testes (AALBERTS et al., 2021), porém todas as ferramentas sorológicas são extremamente importantes para redução da prevalência no rebanho (PETERHANS et al., 2004).

2.9.1.1 Imunodifusão em gel ágar

O IDGA é considerado uma técnica sorológica relativamente prática, porém apresenta sensibilidade reduzida, subestimando o nível de infecção no rebanho (SANTIAGO et al., 2012; ALVES et al., 2018). Os baixos índices de sensibilidade podem ser explicados parcialmente pelos mecanismos de interação antígeno-anticorpo. Embora os testes imunoenzimáticos requeiram pelo menos uma ligação de epítipo-anticorpo para obtenção de um resultado positivo, o IDGA requer múltiplas interações epítipo-anticorpo por reação. (NASCIMENTO et al., 2014).

É muito valiosa nas situações em que ainda não existem informações sobre a ocorrência da enfermidade no rebanho, porém, para um melhor acompanhamento do status sanitário em avaliações futuras, recomenda-se a complementação do diagnóstico com outras técnicas sorológicas de maior sensibilidade (LIMA et al., 2013a), uma vez que um rebanho submetido ao controle pelo uso do mesmo antígeno utilizado no IDGA tende a reduzir a capacidade de detecção sorológica ao longo do tempo em virtude da retirada de todos os animais com o vírus que expressa a aquela proteína (PINHEIRO et al., 2010). Por apresentar alta especificidade, o IDGA tem sido atualmente utilizado principalmente como teste

confirmatório do que triagem, garantindo o reconhecimento de potenciais resultados falsos positivos gerados pelo ELISA (BRINKHOF; VAN MAANEN, 2007; MICHIELS et al., 2018b).

Os antígenos comumente utilizados são a proteína do capsídeo (MVV p25 ou CAEV p28) e da glicoproteína de superfície (gp135), ambos obtidos do sobrenadante de células infectadas com certas cepas em cultivo celular (CELER et al., 1998). A combinação de antígenos pode levar ao aumento da sua sensibilidade, uma vez que pode haver flutuação da resposta humoral ao antígeno em função do estágio de infecção. A sensibilidade do teste pode ser elevada com a aplicação dos antígenos CA e SU, pois a resposta humoral contra essas proteínas potencializa a identificação de um maior número de animais infectados no período inicial e crônico da doença (ADAMS; GORHAM, 1986).

A conservação da sequência de aminoácidos dos epítomos imunodominantes da proteína do capsídeo é fator preponderante para a ocorrência de reações cruzadas nos testes sorológicos (OLECH; MURAWSKI; KUŹMAK, 2019). Os antígenos derivados do genótipo A apresenta uma melhor detecção de anticorpos de reatividade cruzada quando comparado com antígenos derivados do genótipo B (GOGOKEWSKI et al., 1985; LACERENZA et al., 2006; CARROZZA et al., 2009). Embora haja certo grau de reatividade cruzada devido a regiões conservadas entre os genótipos, a heterogeneidade do epítomo imunodominante do capsídeo pode afetar a sensibilidade dos testes sorológicos baseados numa única cepa (GREGO et al., 2002). É observada uma sensibilidade de 35% em ovinos e 75% em caprinos quando utiliza somente a p28 do capsídeo no kit CAEV (MICHIELS et al., 2018b). A sensibilidade do IDGA protótipo CAEV foi de 0,91 e IDGA protótipo MVV foi de 0,56, para os soros homólogos e heterólogos, respectivamente (KNOWLES et al., 1994). A comparação dos antígenos do protótipo MVV e protótipo CAEV para detecção de anticorpos para CAEV foi realizada usando soro de 120 caprinos. A sensibilidade e especificidade do teste usando antígeno p25 MVV comparado com antígeno p28 CAEV foi 77,3% e 100%, respectivamente (ABREU et al., 1998).

2.9.1.2 Ensaio de Imunoadsorção enzimática

No ELISA, o processo pode ser automatizado, sendo conveniente para a triagem de um largo número de amostras no menor intervalo de tempo (CORTEZ-MOREIRA; OELEMANN; LILENBAUM, 2005). Atualmente, diversos ELISAS estão comercialmente disponíveis no mercado e são baseados em diferentes antígenos que incluem vírus total,

proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos (PETERHANS et al., 2004; de ANDRES et al., 2005). A técnica também é compatível com a utilização de amostra de leite como substituto do soro sanguíneo, sendo uma alternativa apropriada pela facilidade de coleta e redução dos custos. Uma amostra de leite do tanque de resfriamento, por exemplo, poderia ser utilizada como método de triagem para determinar se a infecção está presente ou não no rebanho (SAMAN et al., 1999; MOTHA; RALSTON, 1994; PLAZA et al., 2009; BRINKHOF et al., 2010;; POTÁRNICHE et al., 2021; PERSSON et al., 2022).

A aplicação simultânea de mais de um antígeno de diferentes genótipos na mesma placa, faz com que seu espectro antigênico seja elevado e um maior número de animais soropositivos seja identificado (PETERHANS et al., 2004). As maiores taxas de sensibilidade são encontradas em kits ELISA que utilizam múltiplos antígenos (MICHIELS et al., 2018a). Devido a essas características, o método ELISA tende a apresentar melhores benefícios em comparação ao IDGA, pois seus valores médios de sensibilidade e especificidade giram em torno de 97,1% e 89,5%, respectivamente (LARA et al., 2002; CRUZ et al., 2009b; LIMA et al., 2013a; NASCIMENTO et al., 2014).

A combinação das regiões conservadas das proteínas da p16, p25 e gp45 pode aumentar o espectro de reatividade sorológica quando comparado somente com o uso da p25 no ELISA (ROSATI et al., 1995; ROSATI et al., 2004b). A utilização de peptídeos combinados pode ser usada para diagnóstico sorológico de triagem da infecção, enquanto que o uso de ELISA com apenas um peptídeo seria útil para sorotipagem (REINA et al., 2009b ; SANJOSÉ et al., 2015). A subunidade B permite a discriminação entre os genótipos A e B; genótipos A e E; genótipos B e E (GREGO et al., 2007). Certo grau de reatividade cruzada foi observado somente entre o genótipo C e E, pois a sequência de aminoácidos da região C terminal foi altamente similar. Os resultados confirmaram a habilidade dessa subunidade para discriminar corretamente a infecção viral, mostrando uma alta concordância entre a sorotipagem e a genotipagem maior que 97% (NOGAROL et al., 2019).

Assim como a resposta humoral direcionada a região conservada da subunidade B do capsídeo é genótipo específico. A reatividade região variável C-terminal do SU5 para cada subtipo pode também ser usada como ferramenta sorológica para sorotipagem (CARROZZA et al., 2009). Além disso, rápida soroconversão observada para essa região faz com que esse epítipo seja considerado forte candidato para diagnóstico sorológico em infecções recentes (BERTONI et al., 2000). A sorotipagem tem então sua importância para caracterização antigênica de rebanhos onde a informação genética ainda é deficiente, atuando estrategicamente para estudos epidemiológicos nos locais em que a ocorrência das LVPR já

foi detectada, porém ainda não foi totalmente caracterizada (GLARIA et al., 2012; NOGAROL et al., 2019).

2.9.1.3 Western Blot

O WB é uma técnica que vem ganhando maior relevância pelo seu potencial emprego para o sorodiagnóstico rotineiro das LVPR (OLIVEIRA et al., 2008). É um teste baseado em múltiplos antígenos que são purificados de células da membrana sinovial caprina que foram previamente infectadas com cepas do subtipo B1 (ZANONI; KRIEG; PETERHANS, 1989; CARDINAUX et al., 2013). A técnica com essas proteínas virais baseia-se na purificação e desnaturação com dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE), que são posteriormente separadas por peso molecular e transferidas para uma membrana de nitrocelulose. Os soros a serem testados contra anticorpos anti-LVPR são reconhecidos e ligam-se aos antígenos virais presentes na membrana (PEIXOTO et al., 2021).

O WB pode detectar anticorpos numa diluição de até 256 vezes maior que o IDGA e 32 vezes maior que o ELISA (PINHEIRO et al., 2012). Por essa razão, esse método sorológico é considerado por alguns autores como “padrão ouro” para a elucidação de resultados divergentes e confirmação de resultados duvidosos (SAMAN et al., 1999). Dessa forma, esse teste é mais efetivo para identificar um maior número de reações positivas, por sua capacidade de análise simultânea de múltiplas reações, fazendo com que sua sensibilidade seja superior em comparação com as técnicas de IDGA e ELISA (RODRIGUES et al., 2014; RODRIGUES et al., 2018; AZEVEDO et al., 2019b).

Embora apresente uso potencial para o diagnóstico sorológico das LVPR nos estágios finais dos programas de controle, ainda não são técnicas comercialmente disponíveis (MUSSI et al., 2015). Além disso, suas etapas são laboriosas para a realização de grande quantidade de testes e seus custos são elevados, inviabilizando a sua eleição para procedimentos rotineiros de diagnóstico (SCHAER et al., 2022). É esperada também a ocorrência de resultados falsos positivos devido a reações cruzadas não específicas, ou falsos negativos, ocasionados pela fraca afinidade de anticorpos para os antígenos de cepas locais circulantes (de ANDRÉS et al., 2005). É também esperado um baixo desempenho em caprinos e ovinos infectados por algumas cepas do genótipo A (CARDINAUX et al., 2013).

2.9.2 Detecção viral

2.9.2.1 Reação em cadeia da polimerase

Diferente ao que ocorre com os testes sorológicos, a PCR detecta diretamente o vírus a partir da amplificação parcial de um segmento específico do material genético viral. Portanto, um teste molecular tem sua relevância na identificação de animais infectados que apresentam ausência de soroconversão (de ANDRÉS et al., 2005; CORTEZ-ROMERO et al., 2011; HASEGAWA et al., 2017b; ARAGÃO DE AZEVEDO et al., 2019b). Embora seja de custo elevado, sua utilização pode aumentar a eficiência de um programa de erradicação da doença, tendo a capacidade de redução do número de animais falsos soronegativos (MODOLO et al., 2009). A combinação do exame sorológico e molecular garante a detecção de um maior número de animais infectados (REINA et al., 2009a; MARINHO et al., 2018; MUZ et al., 2013; DOLFINI et al., 2015; GAYO et al. 2019). A aplicação do PCR também é importante ao diagnóstico nos estudos de epidemiologia molecular, assim como para a descrição de novas variantes genéticas em determinada área geográfica (RAMÍREZ et al., 2009; LUJÁN et al., 2019; SCHAER et al., 2022).

Os leucócitos do sangue são as principais fontes celulares alvos para amplificação do DNA proviral, devido a sua maior sensibilidade e facilidade de obtenção da amostra (DE ANDRÉS et al., 2005). A falha na amplificação viral pode ser o resultado de uma baixa carga proviral ou heterogeneidade viral (PETERHANS et al., 2004; GJERSET et al., 2009; REGGE; CAY, 2013). Resultados falsos negativos podem ocorrer devido ao número insuficiente de células infectadas que permanecem abaixo do limite de detecção do ensaio (GONZALES et al., 2013; SOUZA et al., 2015).

O genoma viral que está integrado no interior dos monócitos representam 1-10% das células sanguíneas totais e apenas 10% dos monócitos são normalmente infectados com pelo menos uma cópia do vírus, comprometendo a detecção por PCR (LUJÁN et al., 2019). Esse fenômeno está relacionado pela associação da ausência de lesões provocadas pelo processo de replicação viral nos locais específicos (BRODIE et al., 1993; RAVAZZOLO et al., 2006) e a redução significativa na proporção de monócitos em animais infectados assintomáticos (KENNEDY-STOSKOPF; ZINK; NARAYAN, 1989; JOLLY et al., 1997). É provável que o aumento do volume de sangue coletado possa garantir uma maior concentração de monócitos na amostra e conseqüentemente elevar a sensibilidade do PCR (GONZALES et al., 2013).

A alta diversidade das sequências ao longo do genoma é uma limitação considerável para a eficiência do PCR, uma vez que os primers definidos nem sempre são perfeitamente complementares a sequência alvo (ELTAHIR et al., 2006; SANJOSÉ et al., 2015). A

eficiência do PCR está diretamente relacionada com especificidade dos primers construídos e escolha da região alvo do vírus que será amplificada (MARINHO et al., 2016), optando-se para as regiões mais conservadas que estão localizadas nos genes *gag* e *pol* (LEGINAGOIKOA et al., 2009; MENDIOLA et al., 2019). A variabilidade do ensaio PCR para detecção viral em animais infectados pode estar relacionada com mutações localizadas no sítio de ligação dos primers (SANJOSÉ et al., 2015). Em vista das diferenças geográficas nas sequências genômicas das LVPR, os primers devem ser selecionados preferencialmente com referência a população de cepas locais (LEROUX et al., 1997).

Os métodos por real time foram desenvolvidos, porém sua grande maioria é baseada especificamente para uma única cepa (MICHIELS et al., 2018a; DE REGGE; CAY; 2013; LI et al., 2013; HERMANN-HOESING et al., 2007; BRINKHOF et al., 2008; ZHANG et al., 2000; GUDMUNDSSON et al., 2003; BRAJON et al., 2012; KUCHAR; BARLIC-MAGANJA; GROM; 2013; RAVAZZOLO et al., 2006; PETERSON et al., 2008). Os esforços para mitigar os problemas relacionados com a alta heterogeneidade genética das LVPR envolvem a utilização de primers degenerados (RUTKOSKI et al., 2001; DOLFINI et al., 2015; ELTAHIR et al., 2006) associados com PCR nested ou semi-nested (PETERHANS et al., 2004; ÁLVAREZ et al., 2006; BARLOUGH et al., 1994; CELER et al., 2000; ELTAHIR et al., 2006; MODOLO et al., 2009; GREGO et al., 2007; GREGORY et al., 2009b). Os primers degenerados compreendem uma mistura de oligonucleotídeos que tem como alvo a sua ligação em variantes múltiplas, objetivando amplificar uma ampla quantidade de cepas virais diversas (CHASSALEVRIS et al., 2020).

2.9.2.2 Isolamento viral em cultivo celular

As LVPR podem ser replicadas *in vitro* em monocamada de fibroblastos derivados de células da membrana sinovial caprina ou plexo coroide de embriões ou fetos, onde as cepas podem demonstrar distintos efeitos citopáticos e padrões de crescimento (NARAYAN et al., 1980; CHEBLOUNE et al., 1996a). A habilidade de replicação *in vitro* também foi comprovada em células do músculo liso cardíaco (LEROUX et al., 1995), células da granulosa (LAMARA et al., 2001), células da membrana nictante (AZEVEDO et al., 2015), células do cordão umbilical (DIAS et al., 2016; MARTINS et al., 2017), células epididimárias (LAMARA et al., 2013) e do baço (COLLITI et al., 2019).

Dependendo da capacidade e habilidade de indução de efeito citopático, as cepas de LVPR podem ser classificadas fenotipicamente em *rapid/high* (lítico) ou *slow/low* (persistente

ou não lítico) (QUÉRAT et al., 1984). As cepas líticas replicam-se rapidamente, induzindo a formação de sincicial, lise celular e alcançando altos títulos, ao passo que os vírus que são classificados como não líticos apresentam baixo potencial citopático, pois crescem lentamente e apresentam baixos títulos (PISONI et al., 2007a ; RAMÍREZ et al., 2013).

As cepas patogênicas são facilmente cultivadas em células fibroblastos, mas o isolamento de cepas não patogênicas pode requerer diferentes abordagens (CARDINAUX et al., 2013; COLLITI et al., 2019; De la LUZ-ARMENDÁRIZ et al., 2021). Um exemplo é a cepa Roccaverano (genótipo E) que foi primeiramente isolada a partir de tecido esplênico e mamário, onde a adaptação para células fetais (membrana sinovial e plexo coroide) foi improdutiva (REINA et al., 2008), provavelmente devido a sua restrição de tropismo de macrófagos (JUGANARU et al. 2011). A ausência de replicação viral *in vitro* em células heterólogas também já foi relatada em células do plexo coroide ovino infectadas com cepa do genótipo B e fibroblasto caprino infectado com o subtipo A4 (CHEBLOUNE et al., 1996a; DEUBELBEISS et al., 2014).

A replicação viral em cultivo celular é também um processo lento e algumas vezes, o diagnóstico é prejudicado quando não ocorre efeito citopático (JUSTE et al., 1998). Os elevados custos inerentes a sua execução, a demanda por laboratórios especializados e equipe qualificada são considerados obstáculos para que essa forma diagnóstica não seja utilizada rotineiramente (KALOGIANNI et al., 2021).

2.10 ESTRATÉGIAS DE CONTROLE

A enfermidade se distribui facilmente de um animal para o outro e não existe terapia curativa ou vacinação preventiva para quebrar a cadeia de infecção. Portanto, o seu controle baseia-se na adoção periódica de testes sorológicos e segregação ou abate de animais soropositivos (CRUZ et al., 2009b; GUILHERME et al., 2017a; RODRIGUES et al., 2018). Nas regiões onde tem pouca informação sobre a circulação de cepas de LVPR, a melhor estratégia para a identificação de um maior número de animais infectados é realização de pelo menos dois testes de diagnóstico em paralelo (DE MIGUEL et al., 2021; RAMÍREZ et al., 2021). O programa de controle necessita de uma vigilância periódica contínua, de modo que a interrupção do controle sorológico certamente levaria novamente ao aumento progressivo da soroprevalência (PÉREZ et al., 2013).

Nas etapas finais onde a soroprevalência seja considerada residual, a aplicação de técnicas sorológicas ou moleculares de maior sensibilidade poderá alcançar a erradicação

(PÉREZ et al., 2013). A completa erradicação da doença não pode ser alcançada sem uma segregação definitiva de ovinos e caprinos pela separação física dos animais infectados e saudáveis (SHAH et al., 2004a; LEROUX; CRUZ; MORNEX, 2010; TAVELLA et al., 2017). A manutenção de ambas as espécies compartilhando as mesmas instalações pode levar a uma maior facilidade de transmissão viral através da descarga nasal e por aerossóis (TAVELLA et al., 2021). As medidas de controle ainda não são requeridas por lei na maioria dos países, e sua implementação depende de esforço conjunto dos criadores e da iniciativa governamental local (REINA et al., 2009a). Devido aos seus impactos econômicos, muitos países adotaram oficialmente programas de controle e erradicação, como por exemplo, a Suíça (SHAH et al., 2004a; THOMANN et al., 2017; De MARTIN et al., 2019), Holanda (HOUWERS; SCHAAKE; DE BOER, 1984; HOUWERS et al., 1987; AALBERTS et al., 2021), Itália (TAVELLA et al., 2017; CIRONE et al., 2019), Bélgica (MICHIELS et al., 2018a), Finlândia (SIHVONEN et al., 2000) e Grã Bretanha (SYNGE; RITCHIE, 2010).

A Suíça, por exemplo, apresentava uma prevalência para cepas do genótipo B que era de 83% em 1989. O país iniciou um programa voluntário de erradicação na espécie caprina no início dos anos de 1990. Os animais soropositivos eram abatidos e o rebanho ao qual o animal pertencia era colocado em quarentena e realizado três testes sorológicos negativos consecutivos para alcançar o status livre para o genótipo B (SHAH et al., 2004a). Houve o desaparecimento de casos clínicos, sugerindo que a campanha de erradicação tenha sido alcançada na população caprina com uma prevalência atual de 0,38% e 2,77% para protótipo CAEV e MVV, respectivamente (THOMANN et al., 2017). Em contrapartida, as LVPR continuam a circular na Suíça, apesar de um longo e laborioso trabalho de campanha de erradicação, onde os subtipos A3 e A4 ainda estão circulando em caprinos e ovinos do país (BLATTI-CARDINAUX et al., 2016b). Essa soroprevalência residual pode ser eliminada pela aplicação de técnicas sorológicas ou moleculares de maior sensibilidade a fim de que seja alcançada a erradicação total nas duas espécies (PÉREZ et al., 2013).

As LVPR estão na lista de doenças de notificação obrigatória preconizadas pela Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e no Brasil, as medidas estão regulamentadas através da Instrução Normativa nº50 de 24 de setembro de 2013 (BRASIL, 2013). O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) também lançou o Programa de Sanidade Caprina e Ovina (PNSCO) (BRASIL, 2004a), que contempla um Plano Nacional de Vigilância e Controle de Lentivirose de Pequenos Ruminantes (PNVCLVPR). O programa é de caráter voluntário que engloba medidas de biossegurança, como normas para o trânsito de animais, participação em feiras agropecuárias e medidas para certificação de propriedades

livres, ao qual preconiza o IDGA como diagnóstico sorológico de triagem e o WB e PCR em casos duvidosos ou para certificação (BRASIL, 2004b). A produção de sêmen comercial é regulamentada pela Instrução Normativa nº1 de 22 de janeiro de 2014. Para ingresso de machos reprodutores em Centrais de Coleta e Processamento de Sêmen, os mesmos devem apresentar resultado negativo pelo IDGA na sua chegada e reteste pelo menos uma vez ao ano (BRASIL, 2014).

No Brasil, alguns estudos foram realizados objetivando a padronização e avaliação da aplicabilidade de ELISAs, porém até o presente momento, ainda não existem kits comercialmente disponíveis no mercado (CASTRO et al., 1999c; DANTAS et al., 2008; CRUZ et al., 2009b; TORRES et al., 2009; NASCIMENTO et al., 2014; RODRIGUES et al., 2014). Somente um kit IDGA comercial (Biovotech®, Recife, PE) está acessível aos criadores para o diagnóstico sorológico da doença no rebanho (MUSSI et al., 2015). Fatores ligados aos custos de produção do antígeno e ao teste podem estar diretamente envolvidos quanto a disponibilidade de outras ferramentas de diagnóstico. De acordo com a avaliação econômica feita no Brasil, os custos para produção de antígeno foram de US\$ 30,53/mL (IDGA) e US\$ 110,25/mL (ELISA indireto), enquanto que os valores de custo de produção estimados para cada teste foram de US\$ 0,93 e US\$ 1,59 para IDGA e ELISA, respectivamente. O valor final do teste está intimamente relacionado com os custos relacionados com a produção dos antígenos e a complexidade de execução da técnica (PINHEIRO et al., 2006).

O alto custo de importação de ELISAs comerciais e a possível variação genética na região imunodominante do vírus poderia potencialmente induzir a resultados falsos negativos, fazendo com que testes desenvolvidos a nível regional sejam provavelmente mais indicados para detectar infecção de cepas circulantes (PICOTTO et al., 2021). Devido a extensa heterogeneidade entre os genótipos, levando-se em consideração as cepas circulantes, o sucesso do programa de controle é principalmente determinado pela seleção correta do teste diagnóstico adequado ao rebanho local (RAVAZZOLO; COSTA, 2017; NOGAROL et al., 2019; DE MIGUEL et al., 2021).

A limitada adesão de muitos criadores ao programa pode estar relacionada com a desinformação de criadores quanto ao conhecimento da enfermidade (NASCIMENTO-PENIDO et al., 2017), assim como também aos custos associados que estão envolvidos com a realização dos testes sorológicos (MICHIELS et al., 2018b). Outro importante aspecto é a disponibilidade laboratorial com preços acessíveis para grande maioria dos criadores do país (MUSSI et al., 2015). As instituições de ensino e pesquisa na maioria das vezes não tem a capacidade de execução de exames em larga escala e os poucos laboratórios privados cobram

valores elevados por exame realizado (SANTIAGO et al., 2012). É necessário que os criadores incentivem por meio das associações a promoverem discussões sobre o tema, convidando pesquisadores da área, a fim de elaborarem propostas de planos regionais de controle (GUILHERME et al., 2017b).

Em rebanhos com baixo nível de infecção, o abate dos animais soropositivos é recomendável, uma vez que não acarretaria grandes prejuízos econômicos, pois essa medida atuaria não somente no controle, como também no alcance da erradicação (MAZZINGHY et al., 2016). Nas condições de alta soroprevalência, a remoção de todos os animais infectados seria economicamente inviável, adotando nesse caso o descarte de animais com a forma clínica da doença e segregação física em dois rebanhos de status soropositivo e soronegativo (PÉREZ et al., 2010; CZOPOWICZ et al., 2018b). Os animais com a forma clínica são altamente eficientes na eliminação viral devido a alta carga viral que apresentam e a sua remoção contribui para a restrição da propagação no rebanho (CRESPO et al., 2016). A mais completa segregação representa o menor nível de transmissão, o que recomenda uma distância mínima de pelo menos dois metros (ADAMS et al., 1983). Um menor número de animais infectados foi alcançado quando os animais infectados e não infectados foram separados em diferentes apriscos (PÉRETZ; BUGNARD; CALAVAS, 1994).

A separação imediata do neonato ao nascimento antes da ingestão natural do colostro, é recomendada por muitos autores como uma estratégia fundamental para a interrupção da transmissão lactogênica (DE BOER; TERPSTRA; HOUWERS, 1979; ADAMS et al., 1983; ELLIS; ROBINSON; WILCOX, 1983; MACKENZIE et al., 1987; PÉRETZ; BUGNARD; CALAVAS, 1994). O fornecimento de colostro e leite materno após o seu aquecimento a 56°C por sessenta minutos garante a inativação do vírus (ADAMS et al., 1983). No entanto, temperaturas acima de 59°C tende a desnaturar as imunoglobulinas, podendo até mesmo resultar em diarreia osmótica em cabritos e cordeiros (ROWE; EAST, 1997). O potencial uso do dodecil sulfato de sódio (SDS) como possível inativador químico antiviral em diferentes concentrações no colostro e leite foi avaliada, porém os resultados foram inefetivos e houve complicações gastrointestinais após o seu consumo por cabritos (SOUSA et al., 2018; SOUSA et al., 2019b).

O fornecimento de colostro e leite bovino pode ser uma alternativa, podendo ser observado somente um retardo transitório no crescimento durante a fase de aleitamento, porém isso é totalmente compensado após alcançar a maturidade sexual (NALBERT et al., 2019a; 2019b). Um estudo que teve como objetivo a avaliação da influencia do método de controle baseado no desmame precoce do recém-nascido e aleitamento com colostro/leite de

vaca resultou na redução da taxa de soroprevalência de 75,0% para 26,4% no período de cinco anos, com declínio anual de 9,8% (KABA et al., 2011). A separação imediata ao nascimento e o aleitamento artificial são medidas muitas vezes difíceis de serem implementadas na fazenda, uma vez que na maioria dos casos, as propriedades não têm mão de obra suficiente para realizar esse trabalho (PÉREZ et al., 2013; ALCINDO et al., 2020).

Os reprodutores utilizados durante a estação reprodutiva devem apresentar ejaculados livres para LVPR por PCR, pois um único macho com sorologia falso negativa poderia ser responsável pela transmissão viral via sêmen a um grande número de fêmeas no rebanho (PAULA et al., 2009). Embora seja esperado que machos positivos pelo PCR a partir da fração leucocitária seja também PCR positivos no sêmen (ALI AL AHMAD et al., 2008b), a detecção somente do DNA proviral apenas em monócitos sanguíneos não é um método confiável para certificação de machos com sêmen livre de partículas virais (CRUZ et al., 2009a). A realização de apenas um teste por PCR no sêmen pode não ser totalmente confiável devido ao fenômeno de intermitência viral que ocorre em animais infectados (PETERSON et al., 2008; HASEGAWA et al., 2017b).

A ausência de detecção de DNA proviral e/ou anticorpos específicos no sangue e soro, respectivamente, não garante a seleção de fêmeas com trato genital livre para LVPR, oferecendo potencial risco de transmissão pelas técnicas reprodutivas (CORTEZ-ROMERO et al., 2011; CAVALCANTE et al., 2015). A transferência de embriões pode ser seguramente utilizada para produzir cabritos e cordeiros livres de infecção quando procedimentos mecânicos e enzimáticos são aplicados para remover as células do cumulus que circundam os oócitos (CORTEZ ROMERO et al., 2006; ALI AL AHMAD et al., 2008a; ALI AL AHMAD et al., 2012a). Esse procedimento garante a capacidade de preservação do material genético pelo congelamento de embriões provenientes de machos e fêmeas infectadas e consideradas de alto valor zootécnico (VAINAS et al., 2006).

A transmissão intrauterina é considerada como um evento raro em comparação com as outras formas de transmissão, conforme demonstrado nos estudos que apresentaram taxas de 1%-11% (EAST et al., 1993; BRODIE et al., 1994; ALVES et al., 2020). Outra maneira de transmissão compreende a ingestão de fluidos fetais ou sangue materno no momento em que o neonato passa através do trato genital da fêmea durante o parto (CUTLIP; LEHMKUHL; JACKSON, 1981; ELLIS; ROBINSON; WILCOX, 1983; KALOGIANNI et al., 2020). Embora seja de baixa ocorrência, os achados destacam a importância no estabelecimento de controle e detecção precoce da infecção, mesmo em recém-nascidos que foram separados de suas mães ao nascimento e que não ingeriram colostro (SÁNCHEZ et al., 2016). O

isolamento de cabritos e cordeiros imediatamente ao nascimento e a retirada dos animais positivos pela técnica do PCR, possivelmente seria fundamental para o controle efetivo dessa forma de transmissão (ALVES et al., 2020).

Todas as fêmeas soronegativas devem ser ordenhadas primeiramente antes das soropositivas entrarem na sala de ordenha e todo equipamento deve ser desinfetado (EAST et al., 1993; ROWE; EAST, 1997). Essa medida não garante a total prevenção da transmissão, pois existe a possibilidade da presença de animais infectados que ainda não foram soroconvertidos e que, portanto, podem atuar como uma fonte de infecção para o rebanho (ALCINDO et al., 2020). Para evitar a transmissão por fômites contaminados com sangue, é também recomendada a esterilização de todo o material utilizado nas práticas sanitárias que envolvem a vacinação, descorna, castração, tosquia, caudectomia e identificação de animais com alicate brincador (BROUGHTON-NEISWANGER et al., 2010; CASTRO; MODOLO, 2016).

As moléculas da resposta imune inata responsável pelo reconhecimento e degradação dos motifs virais podem abrir novos métodos de estudo para a avaliação da sua possível ação preventiva contra as LVPR (REINA; DE ANDRÉS; AMORENA, 2013). A introdução e desenvolvimento de esquemas de seleção de reprodução assistida por marcadores genéticos poderá também oferecer futuramente uma estratégia inovadora para controle da infecção (COLUSSI et al., 2019; MOLAEI et al., 2019; ARCANGELI et al., 2021). Embora os resultados preliminares sejam promissores, ainda é necessária a realização de estudos complementares, como por exemplo, averiguar se as associações encontradas entre a resistência genética de algumas raças também ocorre com a exposição a diferentes cepas virulentas (YAMAN et al., 2019). É necessário avaliar se o melhoramento genético a resistência a infecção por LVPR poderia acarretar possíveis impactos negativos sobre as características produtivas para esse tipo de seleção (JONES et al., 2022).

2.11 ESTUDOS DE CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA E ANTIGÊNICA NO BRASIL

Apesar do número significativo de estudos soropidemiológicos, ainda existem poucas pesquisas sobre a caracterização molecular das cepas de LVPR isoladas em caprinos e ovinos no Brasil (AZEVEDO et al., 2019a). A primeira evidência de similaridade genética dos isolados clássicos do protótipo MVV na espécie caprina foi descrita no ano de 1999 a partir de uma sequência derivada da região *pol*, *vif* e *tat* de um animal que apresentava desconforto respiratório (CASTRO et al., 1999a). Outro isolado originado de um caprino com artrite

crônica no Rio Grande do Sul apresentou um perfil heterogêneo formando um grupo a parte, demonstrando maior grau de similaridade com as sequências do genótipo A do que o genótipo B (MARCHESIN; MOOJEN; RAVAZZOLO, 1998).

Na Região Nordeste, após amplificação da sequência parcial do gene *gag* de quatro isolados de caprinos naturalmente infectados (BR/CNPC-G1, BR/CNPC-G2, BR/CNPC-G3 e BR/CNPC-G4), as sequências tinham similaridade genética com outros dois isolados brasileiros (CAEVBrUFRGS e CAEVBR-MG), todos eles pertencentes ao subtipo B1 (FEITOSA et al., 2010). Na Região Sul do Brasil, estudos de análise filogenética foram realizados em três caprinos do Rio Grande do Sul e o primeiro um ovino do estado do Paraná, após amplificação parcial do gene *gag* e *pol* (RAVAZZOLO et al., 2001). O estudo da região Sudeste, sequências parciais do gene *gag* (BR-UFMG/PL1, BR-UFMG/PL2 e BR-UFMG/PL3) de caprinos naturalmente infectados e oriundos de rebanho do Estado de Minas Gerais, também apresentavam em média 91% de homologia com a sequência CAEV Cork (subtipo B1) (LIMA et al., 2004), porém não havendo formação de subgrupo homogêneo com os isolados de caprinos (C18, C47 e C767) do Rio Grande do Sul (RAVAZZOLO et al., 2001). Os isolados estavam claramente relacionados com o protótipo CAEV Cork (subtipo B1), sendo portanto agrupados no subtipo B1 e apresentando baixa divergência entre as cepas da França e Suíça (SHAH et al., 2004a; PISONI; QUASSO; MORONI, 2005). No Brasil, os caprinos foram importados de diferentes regiões geográficas da Europa e América do Norte, o que possibilita a ocorrência de amostras virais de diferentes origens, justificando a não formação de um grupo homogêneo de amostras brasileiras (LIMA et al., 2004).

Em estudo mais recente, abrangendo diversas regiões do país e com número significativo de amostras analisadas, foi possível registrar a atual situação epidemiológica da infecção de LVPR no rebanho brasileiro. Pelo sequenciamento parcial dos genes *gag* e *env*, a caracterização genética evidenciou principalmente a presença do subtipo B1 nos rebanhos caprinos, apesar de ter sido encontrado também pela primeira vez no Brasil dois ovinos com o subtipo B1, oriundos de um rebanho de criação mista no Estado do Maranhão (BRAZ, 2013). A transmissão interespecie também foi demonstrada em cordeiros de ovelhas infectadas experimentalmente com o subtipo B1 da cepa CAEV-Cork pela ingestão de colostro e leite e pelo contato direto (LIMA et al., 2018). Adicionalmente encontrou-se o genótipo A em isolados de caprinos, evidenciando a transmissão interespecie. A análise de aminoácidos da região V4/V5 da SU também identificou eventos de recombinação ou coinfeção em três caprinos oriundos dos Estados de Pernambuco, Minas Gerais e Paraíba (BRAZ, 2013).

Estudos de caracterização antigênica também contribuíram na identificação de potenciais subtipos circulando no rebanho brasileiro. Pela utilização de ELISA recombinante (SU1/GAG/SU5 e SU1/SU5) baseado nos subtipos B1 e A13, foi possível determinar a ocorrência do subtipo A13 em sete caprinos pertencentes a rebanhos dos Estados do Maranhão, Ceará, Piauí e Bahia. Enquanto que três ovinos do mesmo rebanho e oriundos de criação consorciada no Maranhão foram identificados do subtipo B1 (BRAZ, 2013). Em estudo transversal com 96 amostras de soro ovino pertencentes aos rebanhos do Estado de São Paulo e Rio de Janeiro, 12 animais foram positivos para pelo menos um dos subtipos A1, A3, A4 e B1 detectados por caracterização antigênica utilizando ELISA SU5 (GREGORY et al., 2020). No estudo com rebanho caprino do Estado de São Paulo, a detecção de coinfeção pela sorotipagem foi evidente em 15 animais (subtipos A3/A4, A1/B1, A1/A3, A1/A3/B1 e A1/A3/A4/B1) com a utilização do mesmo teste sorológico mencionado anteriormente (CARVALHO et al., 2020). Os presentes resultados demonstraram a diversidade genética e antigênica de SRLV em rebanhos no Brasil e confirma a necessidade de considerar todos os genótipos virais nos antígenos utilizados em testes sorológicos (BRAZ, 2013).

Estudos posteriores com novas informações sobre as variantes de LVPR no Brasil foram descritas em dois caprinos que apresentavam mastite intersticial endurecida em rebanho do Estado de São Paulo. Pela análise da sequência parcial do gene *pol* (238bp), os isolados foram denominados como C-like, havendo a possibilidade de circulação do genótipo C no rebanho brasileiro, onde até então ainda não tido sido descrita no país. Como o fragmento foi relativamente curto, mais estudos são necessários para confirmar a hipótese com o sequenciamento de outros genes (HASEGAWA et al., 2016). Foi relatado também pela primeira vez no Brasil a sequência completa dos genes *gag* e *pol* de isolados pertencentes ao subtipo B1 em caprinos naturalmente infectados (AZEVEDO et al., 2019a).

A primeira descrição dos achados clínicos, patológicos e moleculares de LVPR em ovinos no Brasil ocorreu em rebanho da raça Texel na região de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, que eram criados em pastejo de sistema semi-intensivo destinado à produção de cordeiros para corte. Os animais apresentaram a forma nervosa e respiratória da doença (CECCO et al., 2022), onde anteriormente tinha sido identificada somente por imunohistoquímica a partir de amostras de pulmões (ARAÚJO et al., 2004) e por PCR lavado broncoalveolar (MARTINS et al., 2014; MARINHO et al., 2016), em ovinos destinados de abatedouros de Fortaleza que não apresentavam manifestações respiratórias. O presente estudo levanta a hipótese que os isolados estão relacionados com cepas da América do Norte e possivelmente classificadas no subtipo A2 (CECCO et al., 2022).

Apesar dos estudos intensos sobre as LVPR ao longo dos anos, ainda persistem demandas por pesquisas aplicadas ao aprimoramento das técnicas de diagnóstico, a fim de possibilitar uma maior identificação de focos de infecção nos rebanhos brasileiros (GREGORY et al., 2011; CRUZ et al., 2009b). Estudos que possam diferenciar a importância clínica de cada variante viral também poderão auxiliar para uma melhor definição da epidemiologia da doença (HASEGAWA et al., 2016). A variabilidade viral das cepas circulantes a nível regional poderá contribuir para o aperfeiçoamento das ferramentas de diagnóstico. Os estudos futuros sobre a caracterização molecular dessas amostras virais isoladas auxiliará ao aprimoramento de testes com maior grau de acurácia diagnóstica (FEITOSA et al., 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Realizar um estudo sorológico e molecular baseado na ocorrência dos diferentes genótipos de LVPR nos rebanhos de caprinos e ovinos do Brasil e correlacionar com os achados clínicos e epidemiológicos.

3.2 ESPECÍFICOS

- a) Realizar a triagem sorológica dos animais pela aplicação do IDGA e ELISA;
- b) Amplificar as regiões alvo de interesse através do PCR hemi-nested e nested;
- c) Sequenciar parcialmente o gene *gag* e *pol* de LVPR;
- d) Analisar filogeneticamente as sequências de nucleotídeos;
- e) Identificar novas variantes virais circulantes nas regiões Sudeste e Nordeste do Brasil
- f) Identificar fatores de riscos ligados às características de manejo com as estratégias de controle da doença;
- g) Associar a identificação de novos subtipos com as manifestações clínicas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 LOCALIZAÇÃO DO ESTUDO

A população estudada foi composta de caprinos e ovinos de 21 propriedades localizadas nos Estados de São Paulo e Pernambuco. As propriedades de São Paulo estavam localizadas nos municípios de Ibiúna, Jacareí, Valinhos e Mogi das Cruzes. Os municípios do Estado de Pernambuco visitados foram Gravatá, Pombos, Sairé, Recife, Garanhuns, Venturosa, Caruaru, Camaragibe, Feira Nova, Bezerros, Igarassu e Sanharó (Figura 5 e 6). A amostragem foi do tipo não probabilístico por conveniência de acordo com THRUSFIELD (2004).

Figura 4 - Representação geográfica dos municípios do Estado de Pernambuco que foram incluídos no estudo

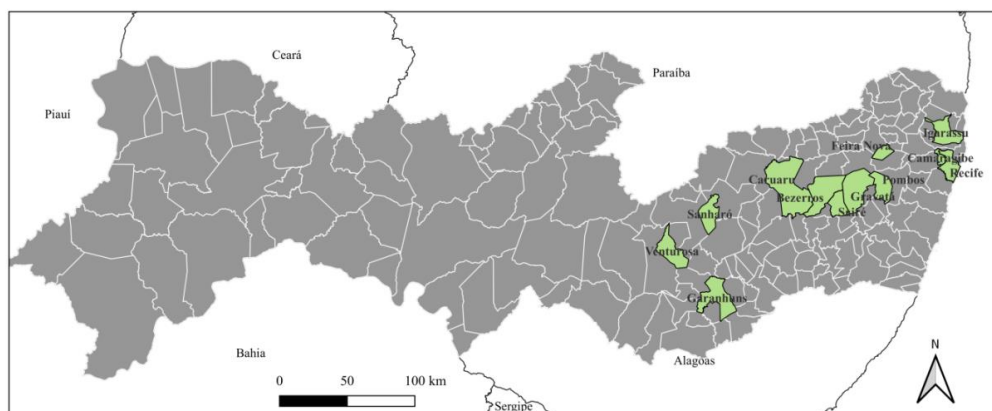
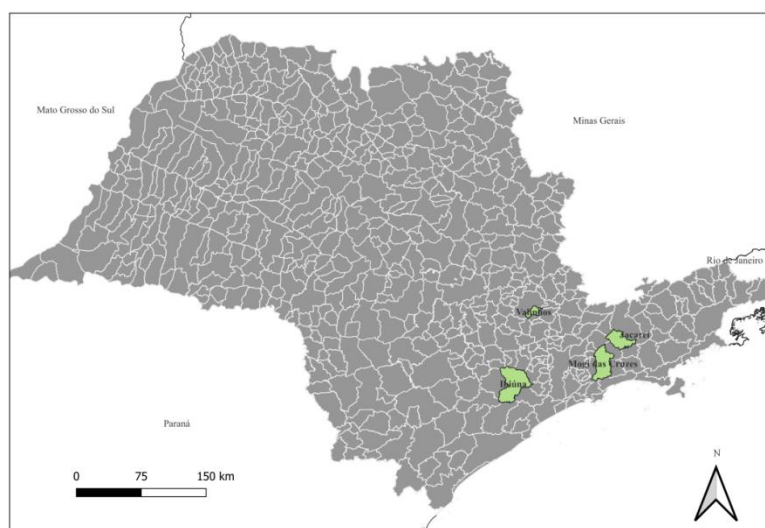


Figura 5 - Representação geográfica dos municípios do Estado de São Paulo que foram incluídos no estudo.



Fonte: CARVALHO, J.S.; 2023

4.2 COLETA DAS AMOSTRAS

Os animais foram selecionados aleatoriamente, seguindo a composição aproximada do rebanho: 70% de fêmeas adultas, 20% de jovens (entre seis a doze meses de idade) e todos os reprodutores, considerando-se 20 como número mínimo de amostras por criatório. As amostras de sangue foram coletadas de 472 caprinos e 236 ovinos por venopunção da jugular com agulhas descartáveis acopladas em adaptadores apropriados em tubos com EDTA (10mL) e sem anticoagulante (10mL). As amostras coletadas em tubos sem anticoagulante foram centrifugadas por 10 min a 1.500 g e o soro transferido para microtubos de polipropileno de 1,5 mL e congelados a -20°C até a realização dos testes laboratoriais. Os leucócitos de sangue periférico foram isolados do sangue total por centrifugação a 1500g por 15 minutos. A capa leucocitária foi coletada e submetida a hemólise osmótica utilizando água fria em solução NaCl 4,5%. Após 20 minutos de incubação em temperatura ambiente, os leucócitos foram recuperados por centrifugação a 600g por 10 minutos e realização de duas lavagens em PBS (OLECH; VALAS; KUZMAK, 2018). O sobrenadante foi descartado e o pelet ressuscitado em 200µL de PBS e congelado à -20°C até a realização da etapa de extração do DNA proviral.

4.3 EXAME FÍSICO E APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO

Em cada propriedade foram selecionados 20 animais para realização do exame clínico, seguindo os métodos descritos por Dirksen et al. (1993), para avaliação do estado geral, parâmetros vitais e exame físico do sistema respiratório, nervoso central, locomotor e glândula mamária. As informações de cada animal foram transferidas para ficha clínica conforme modelo apresentado no Apêndice 2. As propriedades foram submetidas a aplicação de questionário composto por perguntas fechadas voltadas para a busca de informações relacionadas com presença ou ausência de algumas práticas ou condições que atuem como possíveis fatores de risco para a ocorrência da doença (Apêndice 1).

4.4 METODOLOGIA LABORATORIAL

4.4.1 Exame sorológico

4.4.1.1 IDGA

As amostras de soro (n=396) coletadas no Estado de Pernambuco foram testadas para detecção de anticorpos anti-p25, utilizando kit comercial de IDGA (Biovotech Indústria e Comércio de Produtos Biotecnológicos LTDA, Recife, PE, Brasil). A técnica baseia-se na migração radial dupla do antígeno e anticorpos através de agarose a 1% em tampão de base borato. Para a preparação do gel de agarose, foi aquecido o frasco com gel fornecido em forno de micro-ondas até sua total liquefação. Foram distribuídos 14mL em placa de Petri de 90mm de diâmetro. Após resfriamento do gel, a placa foi então perfurada de maneira a formar sete poços com auxílio de molde em forma hexagonal. No poço central foi adicionado o antígeno e os seis poços periféricos foram distribuídos de maneira alternada, os soros controle positivo e os soros a serem testados. Os poços destinados ao soro controle e ao antígeno têm 3mm de diâmetro, enquanto que os soros a serem testados têm 5mm, todos equidistantes a 2mm. Seguindo as recomendações do fabricante, os reagentes foram distribuídos nos seis poços de maneira alternada, sendo 30µL de soro teste, 10µL do soro controle positivo e 10µL do antígeno no poço central. Após essa etapa, as placas de Petri permaneceram em atmosfera úmida à temperatura entre 20°C e 25°C por 48 horas. Para visualização das linhas de precipitação, as placas foram observadas sobre fundo escuro preto, sob luz indireta. A realização da técnica foi realizada no Laboratório de Viroses do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

4.4.1.2 ELISA indireto

As amostras de soro (n=312) coletadas no Estado de São Paulo foram avaliadas pelo kit ELISA comercial Eradikit Screening (EradikitTM SRLV Screening Kit, IN3 Diagnostics, Torino, Itália). A placa de screening é baseada em antígenos multiepítomos pela sensibilização com três peptídeos recombinantes das proteínas da matriz (MA), capsídeo (CA) e proteína de transmembrana (TM) dos genótipos A e B. Foram selecionadas 29 amostras positivas pelo Eradikit Screening para serem analisadas pelo Eradikit Genotyping (EradikitTM SRLV Genotyping kit, IN3 Diagnostics, Torino, Itália). A placa do Eradikit Genotyping é sensibilizada somente com a subunidade recombinante do CA e tem como objetivo discriminar e classificar as amostras nos genótipos A, B ou E.

Ambos os testes (Eradikit Screening e Eradikit Genotyping) foram realizados conforme instruções do manual técnico do fabricante em placas com 96 poços. Pipetou-se 5µL do

controle positivo, controle negativo e soro sanguíneo em cada poço da placa coberto por antígeno. Em seguida, foram adicionados 300µL do tampão de diluição e a placa foi incubada por 60 minutos à temperatura de 37°C. Após a etapa da incubação, a placa foi lavada com solução de lavagem por três vezes. A solução de lavagem foi desprezada e o excesso retirado com toalha de papel. Adicionou-se 100µL do conjugado em cada poço e sem seguida a placa foi novamente incubada por 60 minutos à temperatura de 37°C. Posteriormente, a placa foi novamente lavada com a solução de lavagem por três vezes. A solução de lavagem foi desprezada e o excesso retirado com toalha de papel. Adicionou-se 100µL do substrato em cada poço e a placa foi incubada em temperatura ambiente por 20 minutos, protegida da luz. Na etapa final, foi adicionado 100µL da solução de parada nos respectivos poços. Imediatamente a placa foi lida em leitor de ELISA (Biotek Elx808) em densidade óptica de 405nm. Todas as etapas foram feitas no Laboratório de Pesquisa Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade de São Paulo.

Validação e interpretação do ELISA Eradikit Screening:

1. A média de densidade óptica (OD) do controle positivo deve ser $\geq 0,4$;
2. A razão entre a média de densidade óptica do controle positivo e negativo deve ser ≥ 3 ;
3. Cálculo da porcentagem de reatividade (R%);
$$R\% = \frac{OD \text{ da amostra} - OD \text{ do controle positivo}}{OD \text{ do controle positivo} - OD \text{ do controle negativo}} * 100$$
4. Amostras com reatividade sorológica $\geq 40\%$ são consideradas positivas.

Validação e interpretação do ELISA Eradikit Genotyping:

1. A densidade óptica da amostra é $> 0,4\%$;
2. O valor da densidade óptica do antígeno mais reativo é $> 40\%$ do que o valor da densidade óptica dos outros antígenos;
3. Se ambas as condições acima são preenchidas, o antígeno que a amostra apresentar maior reatividade corresponde ao genótipo infectante. Por outro lado, o genótipo permanece indeterminado.

4.4.2 Exame molecular

4.4.2.1 Extração de DNA proviral

A extração do DNA foi realizada utilizando kit comercial MagMAX™ CORE Nucleic Acid Purification Kit (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA), seguindo as instruções do fabricante. Brevemente, as placas referentes as soluções de lavagem 1 e 2 foram preparadas com a adição de 500µl de cada reagente em placas de 96 poços. A solução de Bead/proteinase K foi preparada por meio da adição de 20µl/amostra de MagMAX™ CORE Magnetic Beads e 10µl de MagMAX™ CORE proteinase K em tudo estéril de 50 mL. A solução de lise/ligação foi preparada por meio da adição de 350µl/amostra de MagMAX™ CORE Lysis Solution e 350µl/amostra de MagMAX™ CORE Binding Solution em tubo estéril de 50 mL. Após estas etapas, a placa de amostras foi preparada por meio da adição de 200µl de cada amostra nos poços correspondentes e 30µl da suspensão bead/proteinase K em cada poço. A placa de amostra foi vigorosamente agitada por dois minutos. Então, 700µl da solução de lise/ligação foi adicionada ao poço. Posteriormente, a placa de eluição foi preparada por meio da adição de 90µl de MagMAX™ CORE Elution Buffer em cada poço de uma placa padrão. Cada placa foi colocada no equipamento de extração e o protocolo apropriado foi selecionado.

4.4.2.2 Amplificação do DNA proviral por PCR

4.4.2.2.1 Hemi nested PCR 1.3kb *gag-pol* e nested PCR 0.8kb *gag-pol*

O DNA foi primeiramente analisado por um PCR hemi-nested projetado para amplificar 1.3 kb *gag-pol*, e as amostras com resultados negativos foram testadas pelo PCR nested projetado para amplificar 0.8 kb (Tabela 2). O primeiro PCR foi preparado num volume de reação de 25µl, usando 1µg da amostra de DNA, 300nM dos primers GAG F1 e POL R1, 200µM de cada dNTP e 1U do HotStarTaq DNA polimerase (Invitrogen™ Platinum™ II Taq Hot-Start DNA Polymerase). O perfil de amplificação foi de 95°C por 15 minutos, 35 ciclos de 94°C por 30 segundos, 55°C por 1 minuto, 72° por 2 minutos e extensão final de 72° por 10 minutos. O segundo PCR foi realizado quase nas mesmas condições descritas acima, usando 4µl do primeiro produto do PCR, mas adicionando 1µg da amostra de DNA e utilizando 45 ciclos para amplificação e anelamento a 60°C por 1 minuto. Os primers GAG F2 e POL R2 foram usados para o PCR nested ou GAG F1 e POL R2 para PCR hemi-nested (GREGO et al., 2007). Uma amostra de PCR positivo também foi submetida para uma

segunda rodada de PCR para amplificar o fragmento do gene *pol*, como descrito por Shah et al. (2004a).

4.4.2.2 Nested PCR 1.2kb *pol*

A amplificação com os primers P28-P32 foi realizada da seguinte maneira: ativação da enzima Taq HotStart DNA polimerase a 95°C por 15 minutos, 45 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 segundos, anelamento a 55°C por 1 minuto e extensão a 72°C por 2 minutos. Para o PCR nested, as condições de ciclo foram as seguintes: 95°C por 15 minutos, seguidos por 45 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 segundos, anelamento a 57°C por 1 minuto, seguido pela etapa de extensão a 72°C por 2 minutos. O volume final de reação consistiu 25µl de Taq HotStart DNA polimerase (Invitrogen), 2µl de cada primer (0,4µM), 16µL de água deionizada livre de DNA/RNA e 2µL do DNA. Todos os produtos do PCR foram visualizados por eletroforese a 1% de gel de agarose na presença de tampão TBE (Tris Borato 0,09M; EDTA 0,002M; pH 8,0) e corados com brometo de etídio (1µg/mL). As amostras foram coradas com 2µl de tampão *Blue Juice*TM 10X (*Invitrogen*) antes de serem aplicadas no gel. Um marcador de peso molecular de 100pb, controle negativo e positivo foram adicionados no gel. Após a corrida eletroforética a 90V por 30 minutos, o gel foi observado em luz ultravioleta com o auxílio de transluminador de luz ultravioleta. As etapas de extração do DNA e realização do PCR foram feitas no Laboratório de Pesquisa Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade de São Paulo.

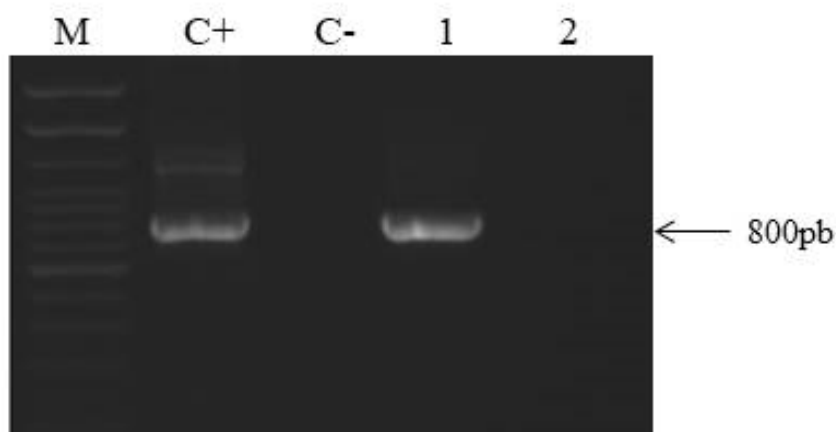
Tabela 2 - Sequência de primers utilizados nas reações de hemi nested-PCR (1.3kb *gag-pol*) e nested-PCR (0.8 kb *gag-pol* e 1.2kb *pol*).

| Gene | Primers | Sequência 5' 3' | Senso | PCR | Posição CAEV cork | Tamanho (bp) |
|----------------|---------|--------------------------|-------|-----|----------------------|-----------------|
| | GAGF1 | TGGTGARKCTAGMTAGAGACATGG | F | 1 | 513-536 | |
| | POLR1 | CATAGGRGGHGCAGGCASCA | R | 1 | 1852-1830 | |
| <i>gag-pol</i> | GAGF1 | TGGTGARKCTAGMTAGAGACATGG | F | 2 | 513-536 | 1300 |
| | POLR2 | GCGGACGGCASCACACG | R | 2 | 1842-1826 | |
| | GAGF2 | CAAACWGTRGCAATGCAGCATGG | F | 3 | 1010-1032 | 800 |
| | POLR2 | GCGGACGGCASCACACG | R | 3 | 1842-1826 | |

| | | | | | | |
|------------|-----|---------------------------|---|---|-----------|------|
| <i>pol</i> | P28 | CATGAAGAGG GGACAAATCA GCA | F | 1 | 3535-3557 | 1200 |
| | P32 | TACCTGDGTT GGTCCYWGCC ACT | R | 1 | 4909-4832 | |
| | P29 | GGTGCCTGGA CATAAAGGGA TTC | F | 2 | 3741-3763 | |
| | P35 | GCCACTCTCC TGRATGTCCT CT | R | 2 | 4894-4915 | |

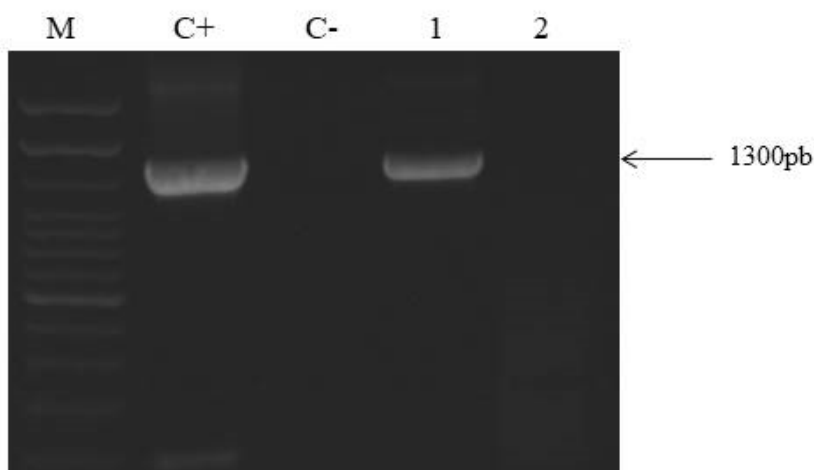
Fonte: CARVALHO, J.S.; 2023

Figura 6 - Eletroferograma de gel de agarose 1% corado com brometo de etídio, apresentando produtos da amplificação do DNA proviral do PCR nested do gene *gag-pol* das LVPR de amostra de sangue. M: marcador molecular (ladder 100pb); C+ (controle positivo); C- (controle negativo); 1: amostra positiva; 2: amostra negativa.



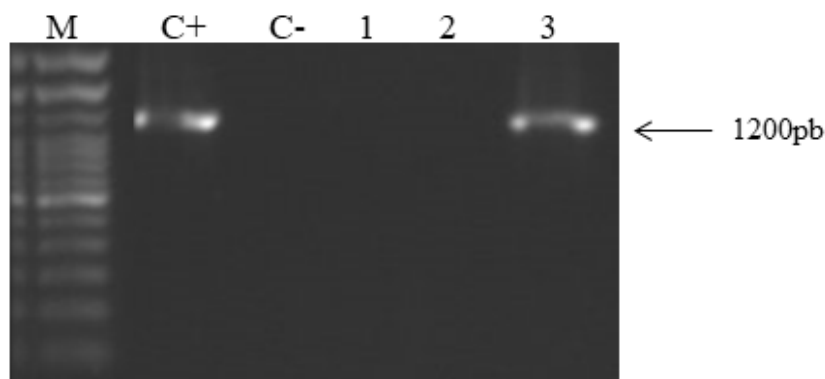
Fonte: CARVALHO, J.S.; 2023

Figura 7 - Eletroferograma de gel de agarose 1% corado com brometo de etídio, apresentando produtos da amplificação do DNA proviral do PCR hemi-nested do gene *gag-pol* das LVPR de amostra de sangue. M: marcador molecular (ladder 100pb); C+ (controle positivo); C- (controle negativo); 1: amostra positiva; 2: amostra negativa.



Fonte: CARVALHO, J.S.; 2023

Figura 8 - Eletroferograma de gel de agarose 1% corado com brometo de etídio, apresentando produtos da amplificação do DNA proviral do PCR nested do gene *pol* das LVPR de amostra de sangue. M: marcador molecular (ladder 100pb); C+ (controle positivo); C- (controle negativo); 1 e 2: amostras negativas; 3: amostra positiva.



Fonte: CARVALHO, J.S.; 2023

4.4.3 Sequenciamento Sanger

As bandas específicas em gel de agarose provenientes das PCRs foram purificadas com QIAquick Gel Extraction Kit (Qiagen, Mississauga, ON), seguindo as recomendações do fabricante. Para reação de sequenciamento foi utilizado kit *BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing* (Applied Biosystems®), segundo instruções do fabricante: O volume da reação de sequenciamento foi de 6µL, contendo 2µL de Big Dye Terminator (APPLIED Biosystems), 2µL de Save Money [5M] (APPLIED Biosystems), 1µL de oligonucleotídeo (primer) [10pmol], 5µL de DNA purificado (200-300ng) e 1µL de água livre de DNase e RNase. Para cada reação, utilizou-se um oligonucleotídeo, ou seja, foi feita uma reação para o oligonucleotídeo no sentido 5'-3' (senso) e outra reação para o oligonucleotídeo 3'-5' (anti-senso). A etapa de amplificação foi feita em termociclador (*Mastercycler ep gradient* – Eppendorf). As amostras foram primeiramente desnaturadas a 96°C por 1 minuto e submetidas a 30 ciclos de amplificação, sendo cada ciclo composto de três temperaturas: desnaturação a 96°C (15 segundos), anelamento a 50°C (15 segundos), extensão a 60°C (04 minutos) e mantida a 4°C até a retirada da placa do equipamento. A placa foi mantida em refrigeração e embalada em papel alumínio para proteção da luz. A última etapa de

purificação foi feita com kit *BigDye X-Terminator* (Applied Biosystems®), segundo as instruções do fabricante para a retirada de impurezas e excessos de dideoxynucleotídeos terminadores não incorporados. Para cada 10µL da amostra foram utilizados 45µL do tampão da reação *SAM Solution* e 10µL do reagente *X-Terminator*®. Após adição dos reagentes, a placa ficou em agitação a 2500 rpm por 30 minutos. A placa foi centrifugada a 1000 rpm por 2 minutos e 20µL do sobrenadante foi transferido para uma placa de sequenciamento MicroAmp® Optical 96-Well Reaction Plate (Applied Biosystems®), armazenados a 4°C em refrigerador, protegido da luz com papel alumínio, até o momento da corrida em analisador genético. As reações de sequenciamento foram realizadas em sequenciador Applied Biosystems 3500 genetic analyzer (Applied Biosystem, Fister City, CA, USA). Todas as amostras foram sequenciadas bidirecionalmente. A realização das técnicas foi efetuada no Laboratório de Virologia Clínica e Molecular do Instituto de Ciências Biológicas – Universidade de São Paulo.

4.4.4 Análise filogenética

Todas as sequências obtidas foram alinhadas com cepas de referência obtidas no Genbank usando ClustalW incluído no programa MEGA 7.0. Rearranjos manuais do alinhamento, incluindo exclusão de gaps e ajuste do tamanho. As sequências editadas foram analisadas e comparadas com os isolados disponíveis no Genbank. A árvore filogenética foi construída usando o método Neighbour-Joining (SAITOU; NEI, 1987), implementadas em MEGA 7.0 (TAMURA et al. 2011) com distância Tamura-Nei e distribuição gamma-1 (TAMURA; NEI, 1993). Os limites de confiança das topologias dos filogramas foram determinados pela análise de 1000 replicatas de bootstraps (FELSENSTEIN, 1985).

O número de acesso no GenBank das sequências previamente publicadas e utilizadas nestes estudo foram as seguintes: Rocaverano (EU293537), Seui (GQ381130), Fonni (JF502416), Volterra (JF502417), 1GA (322109), It0042.2017 (MH374288), Ov496 (FJ195346), It0017.2017 (MG554413), H4.2 (MN784761), FESC-752 (HM210570), Philippine (LC002526), CAEV CORK (M33677), CAEV (NC_001463), Shandong (KT749878), Shaanxi (KT749879), Gansu (AY900630), Shanxi (GU210138), Sichuan (KT214469), guizhou (KT749880), gs-35V (KT749881), Jord1 (KT898826), It0009. 2017 (MG554409), ItVda.2017 (MH374291), SRLV-S4 (AY530292), SNCR5560 (AY454175), 2-15g (JX469607), It0038.2017 (MH374287), G4668 (AY445885), g6221 (KT453988), s7385 (KT453989), s7631 (KY453990), SAOMVV (OLVCG), P1OLV (AF479638), 697

(HQ848062), USMARC-200303013-1 (KY358787), USMARC-199906011-2 (KY358788), Finland (AM084209), kv1772 (VLVGAGA), LV1-1 (VLVCGA) e k1514 (VLVLV1A).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados de maior relevância clínica e epidemiológica obtidos pelo questionário foram analisados por análise descritiva a partir das frequências absolutas e relativas. A associação entre potenciais fatores de risco e soropositividade foi avaliada em duas etapas. A análise univariada foi obtida pelo teste qui-quadrado de Pearson, e quando necessário, o Exato de Fisher, considerado como variável dependente para a infecção por LVPR, o resultado reagente ou não reagente pelo IDGA e/ou ELISA indireto. As variáveis com $p \leq 0,2$ (HOSMER; LEMESHOW, 1989) e com ausência de colinearidade foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada, utilizando a abordagem stepwise forward, usando critério matemático. As variáveis com valor de $p < 0,05$ são consideradas significantes e todas as análises foram realizadas pelo Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0.

5 RESULTADOS

De acordo com o resultado dos testes sorológicos, observou-se uma ocorrência geral de infecção por LVPR de 17,1% (121/708) nos rebanhos de pequenos ruminantes do Estado de São Paulo e Pernambuco. Do total de propriedades analisadas, 47,6% (10/21) apresentaram pelo menos um animal soropositivo. Quando observado o resultado do IDGA isoladamente, 18,6% dos caprinos (32/172) e 0,9% (02/224) dos ovinos apresentaram anticorpos anti-LVPR. No diagnóstico sorológico pelo ELISA Eradikit Screening, 34,6% (86/248) dos caprinos e 1,5% (01/64) dos ovinos foram soropositivos, respectivamente (Tabela 3). No resultado da sorotipagem pelo Eradikit Genotyping, 21 (72,4%) amostras de soro foram classificadas no genótipo B e 8 (27,6%) foram indeterminadas.

Tabela 3 - Número total de caprinos e ovinos soropositivos para LVPR pelo IDGA e ELISA Eradikit Screening em rebanhos caprinos e ovinos do Estado de Pernambuco e São Paulo, Brasil.

| Espécie | IDGA | | ELISA Eradikit Screening | |
|----------|-------|--------------|--------------------------|--------------|
| | Total | Positivo (%) | Total | Positivo (%) |
| Caprinos | 172 | 32 (18,6) | 248 | 86 (34,6) |
| Ovinos | 224 | 2 (0,9) | 64 | 01 (1,5) |
| Total | 396 | 34 (8,6) | 312 | 87 (27,9) |

Fonte: CARVALHO, J.S.; 2023

No resultado da análise univariada referente ao questionário, as variáveis tamanho da propriedade, regime de criação, criação consorciada e desinfecção de utensílios perfurocortantes foram associadas ($p \leq 0,2$) com a soropositividade para as LVPR (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise univariável para os fatores de risco associados a infecção por LVPR em caprinos e ovinos do Estado de São Paulo e Pernambuco.

| Variável | Categoria | Total de animais | Soropositivos (%) | p |
|------------------------|----------------|------------------|-------------------|-------|
| Tamanho da propriedade | Abaixo de 10ha | 256 | 56 (21,9) | 0,035 |
| | Entre 10-50ha | 268 | 56 (21,0) | |
| | Entre 50-250ha | 122 | 03 (2,4) | |
| | Acima de 250 | 62 | 06 (9,6) | |
| Regime de criação | Semi-intensivo | 200 | 28 (14,0) | 0,003 |
| | Intensivo | 434 | 92 (21,2) | |

| | | | | |
|---------------------------|-----------|-----|-----------|--------|
| | Extensivo | 74 | 01 (1,3) | |
| Criação consorciada | Sim | 344 | 81 (23,5) | 0,0001 |
| | Não | 364 | 40 (11,0) | |
| Desinfecção de utensílios | Sim | 504 | 64 (12,7) | 0,0001 |
| | Não | 204 | 57 (26,5) | |
| Empréstimo do reprodutor | Sim | 33 | 1 (3,0) | 0,058 |
| | Não | 675 | 120 (1,8) | |

Fonte: CARVALHO, J.S.; 2023

O resultado da análise univariada referente ao exame físico dos animais (Tabela 5), a variável espécie, raça, aumento de linfonodo, dispneia, respiração, auscultação e artrite apresentaram associação ($p \leq 0,2$) com a infecção por LVPR.

Tabela 5 - Análise univariável para os fatores de risco associados a infecção por LVPR em caprinos e ovinos do Estado de São Paulo e Pernambuco.

| Variável | Categoria | Total de animais | Soropositivos (%) | p |
|----------|--------------|------------------|-------------------|--------|
| Espécie | Caprinos | 229 | 54 (23,6) | 0,0001 |
| | Ovinos | 175 | 04 (22,8) | |
| Sexo | Macho | 55 | 05 (9,1) | 0,295 |
| | Fêmea | 349 | 49 (14,0) | |
| Idade | <12 meses | 47 | 08 (17,0) | 0,447 |
| | >12 meses | 357 | 46 (12,9) | |
| Raça | SRD | 91 | 03 (3,3) | 0,0001 |
| | Saanen | 138 | 38 (27,5) | |
| | Anglonubiano | 09 | 04 (44,4) | |
| | Toggenburg | 09 | 01 (11,1) | |
| | Parda Alpina | 07 | 04 (57,1) | |
| | Moxotó | 01 | 00 (0,0) | |
| | Boer | 12 | 01 (8,3) | |
| | Savana | 01 | 00 (0,0) | |
| | Canindé | 01 | 00 (0,0) | |
| | Dorper | 45 | 00 (0,0) | |
| | White Dorper | 18 | 01 (5,5) | |
| | Santa Inês | 30 | 00 (0,0) | |

| | | | | |
|-------------------|----------------------|-----|------------|--------|
| | Lacaune | 21 | 02 (9,5) | |
| | Somális | 10 | 00 (0,0) | |
| | Cariri | 04 | 00 (0,0) | |
| | Morada Nova | 06 | 00 (0,0) | |
| | Rabo Largo | 01 | 00 (0,0) | |
| Secreção nasal | Sim | 03 | 01 (33,3) | 0,375 |
| | Não | 401 | 53 (13,2) | |
| Respiração | Costal | 01 | 01 (100,0) | 0,04 |
| | Costoabdominal | 403 | 53 (13,1) | |
| Auscultação | Som traqueobrônquico | 398 | 50 (12,6) | 0,003 |
| | Crepitação fina | 05 | 04 (80,0) | |
| | Crepitação grossa | 01 | 00 (0,0) | |
| Artrite | Sim | 21 | 13 (62,0) | 0,0001 |
| | Não | 383 | 41 (10,7) | |
| Claudicação | Sim | 02 | 01 (50,0) | 0,213 |
| | Não | 402 | 53 (13,2) | |
| Aumento linfonodo | Sim | 41 | 24 (58,5) | 0,0001 |
| | Não | 363 | 30 (8,3) | |

Fonte: CARVALHO, J.S.; 2023

Na tabela 6, observa-se que na análise de regressão logística multivariada, a criação consorciada (OR= 6,35; IC95%= 3,67-11,01; p= 0,001), a raça Saanen (OR=8,37; IC95%=2,45-28,61; p=0,001), presença de animais com artrite (OR=6,60; IC95%= 2,43-17,84; p=0,0001) foram identificadas como fatores de risco associados com a ocorrência de LVPR, enquanto que a prática de desinfecção de utensílios perfurocortantes (OR=0,145; IC95%= 0,084-0,249; p=0,001) foram considerados como fatores de proteção para a doença.

Tabela 6 - Análise de regressão logística dos fatores de riscos associados a infecção por LVPR em rebanhos caprinos e ovinos do Estado de Pernambuco e São Paulo.

| Fator de risco | Descrição | OR | IC 95% | p |
|------------------------------|-----------|------|------------|-------|
| Criação de caprinos e ovinos | Sim | 6,35 | 3,67-11,01 | 0,001 |

| | | | | |
|---------------------------|--------|-------|-------------|--------|
| Desinfecção de utensílios | Sim | 0,145 | 0,084-0,249 | 0,001 |
| Raça | Saanen | 8,37 | 2,45-28,61 | 0,001 |
| Artrite | Sim | 6,60 | 2,43-17,84 | 0,0001 |

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança 95%; p<0,05.

Fonte: CARVALHO, J.S.; 2023

De 121 amostras soropositivas, 42 foram positivas pela técnica de PCR (04 para 1.3 kb *gag-pol*, 31 para 0.8 kb *gag-pol* e 07 para *pol* 1.2 kb). No resultado da análise do sequenciamento, foi determinada a classificação genotípica em 05 das 42 amostras PCR positiva, onde quatro isolados de caprinos foram identificados como subtipo B1 (B4, B9, B13 e B19) e um isolado ovino agrupado no genótipo A (B23), com 86% de similaridade com os isolados do subtipo A1 (Tabela 7).

Tabela 7 - Destaque dos principais achados obtidos pela análise filogenética das sequências brasileiras de LVPR identificadas na espécie caprina e ovina do Estado de São Paulo.

| Identificação | Estado | Criação consorciada | Espécie | Raça | Forma clínica | Fragmento sequenciado | Grupo |
|---------------|-----------|---------------------|---------|---------|---------------|-----------------------|-------|
| B4 | São Paulo | Não | Caprina | Saanen | Não | 774nt | B1 |
| B9 | São Paulo | Não | Caprina | Saanen | Não | 787nt | B1 |
| B13 | São Paulo | Não | Caprina | Saanen | Não | 787nt | B1 |
| B19 | São Paulo | Não | Caprina | Saanen | Não | 787nt | B1 |
| B23 | São Paulo | Não | Ovina | Suffolk | Respiratória | 765nt | A |

Fonte: CARVALHO, J.S.; 2023

Nas figuras 9 e 10 estão apresentados o alinhamento de dedução de aminoácidos das amostras de LVPR da região do gene *gag-pol* e a árvore filogenética, respectivamente.

```

          10      20      30      40      50      60      70      80
Cork_(B1)      MASCLRTLKGSWHIMLLWTSKDILEVLAMMPGNRAKELIQGKLNEEAERWRRNPPPPAGGLTVDQIMGVGQTNQAAAQANMDQAR
K1514_(A1)     .DL.P.I.R.N.....V.Q...G.-NV.....Q.S.....
BRMG_CNPC_(B1).....P.....Q.....
B4             .P.FSTIVTYDSIST.PLI.PGFPQL..LLLWTPS.AGSL.N..AC.NSCIL..LLI.HCM.AFFLTTLACC.LCPSILFI.FLTI
B9             .S.FSTIMTCEALPA..FI.PGLPQL..FLCRSIP.FSLP.N.KAC.SNCIL..LLI.H.M.AFPTTLACC.LCPSTLSI.LL.V
B13            .....Q.....*.....R.....M.....D.....Q.....
B19            .P.FSTIVTYDSIST.PLI.PGFPQL..LLLWTPS.AGFP.N..AC.NSCIL..LLI.HCM.AFFLTTLACC.LCPSILSI.FLTI
B23            .S.LSTMMTYSLST.S*I.PSFPQL.TLLICSST.PFLC.GR.AC.SSCIL..LLT.HDM.ASFLTTVACC.LFPKTLISI.LLTI

          110     120     130     140     150     160     170     180
Cork_(B1)      DIWRTGQGIQC**SKKRMSHMKILQQDC*SNRCRASYTAYKRLSKANTIYTNASADSEANG*NTRTKSTT*CRRKNASMGIRRVQN
K1514_(A1)     G.CHID.ETL.**.RRILRV..TS*LAY*GY*.GT.DGP..NIF.S.IV....T..K.D.*DI.DEGS.NG...D.....I*D
BRMG_CNPC_(B1)....L.N...P.**..Q...RT...*.....T.H....I..S.I....T..K...*S.G.E...*.....L.GI.D
B4             YRLCNRFC.Y.F*.SLAAKSSYGSFIF.FNIGFPGL*AI.LTALS.AITCRHICLA.MLA*AAAFVFCP.HNLIHC*CT.WWIIPP
B9             YGLCNRLC.Y.F*.SLAAKSSYASFVF.F.IGFPGL*AICLTARI.VITCRHICLA.MLACAAA*FVCP.HNLIHC*TSRWWVISS
B13            ...L.N...**..R.Q...N.*R...S...T..P...V..G.IV....S..K...*S.G.E..A*.....VRV*GI*.
B19            YRLCNWFC.Y.F*.SLAAKSSYGSFIF.FNIGFPGL*AI.LTALS.AITCRHICLA.MLA*AAAFVFCP.HNLIHC*CT.WWIIPP
B23            YRLCNWFC.Y.F*NSLAIKSS.FSLFF.L.IGFPGL*DICTAL..VITFRHICLA.ILACDAC*FVCP.HDLIHCEditRWILPY

          210     220     230
Cork_(B1)      EWTAKVLQLKTGTSQGNVESYVCGKRGHMQKEC
K1514_(A1)     TQRG...*...R...DS..*..A.....D.
BRMG_CNPC_(B1) T.SP.....A...S.A...A.....D.
B4             FLSSPASWPTSSI.LVQ.A*.ALS.SSDTRPC.
B9             FLSSQASWPTSSI.LVQ.A**ALSNSSDTRPC.
B13            KQAS.....E.R.....A.....V..D.
B19            FLSSPASWPTSSI.LVQ.A*.ALS.SSDTRPC.
B23            FLCSQASWPTSNI.LVH.A**ALS.SSDTSPC.

```

Figura 9 - Alinhamento de dedução de aminoácidos das amostras de LVPR da região do gene *gag-pol*. As amostras B4, B9, B13, B19 e B23 foram alinhadas com as sequências de referências CAEV-Co (M33677.1) e K1515 (M10608.1), além do isolado brasileiro BRMG_CNPC (MH936674.1). (.) homologia.

Fonte: CARVALHO, J.S.; 2023

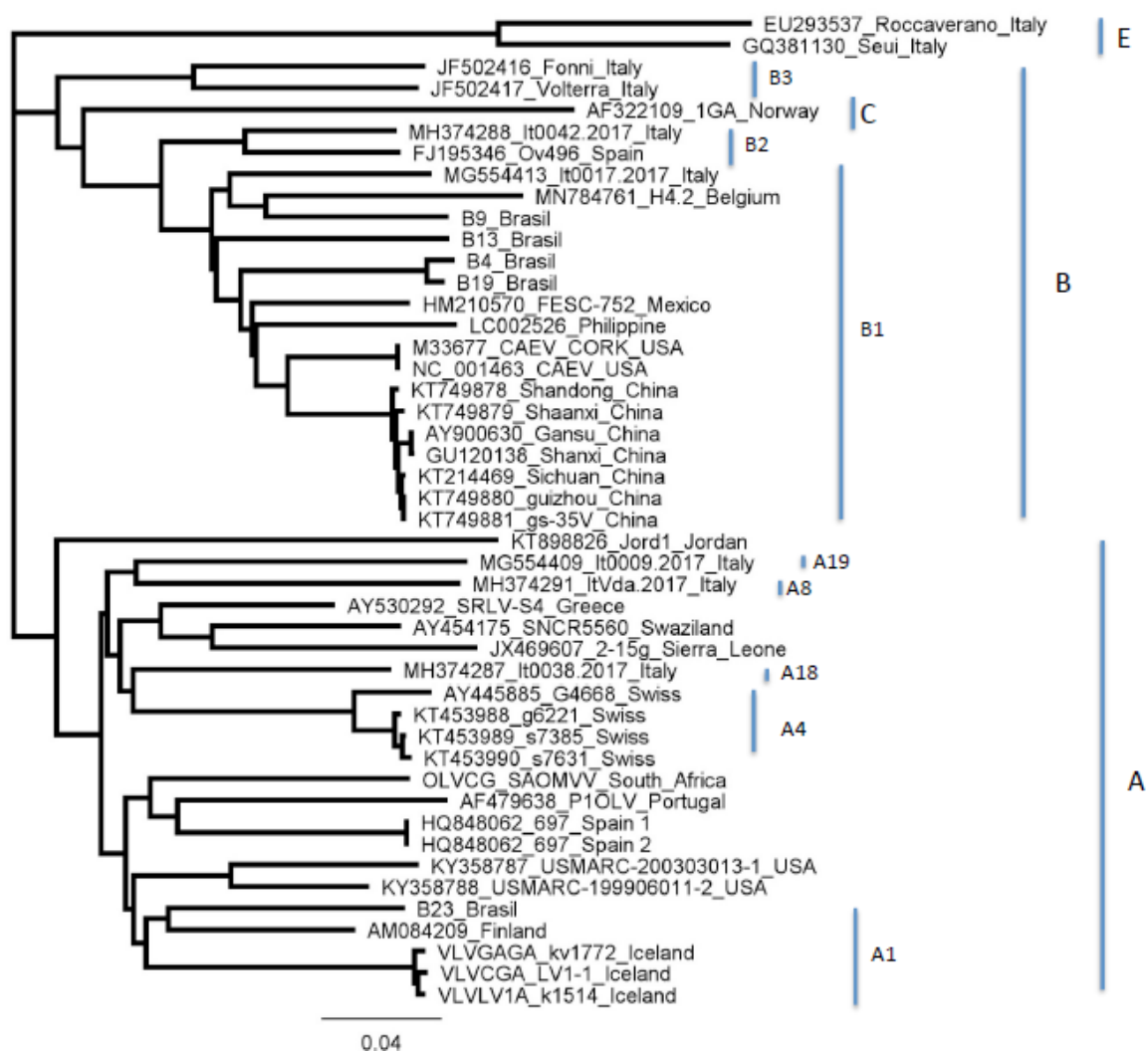


Figura 10 - Árvore filogenética da sequência de nucleotídeos de amostras brasileiras de LVPR de caprinos e ovinos. A árvore foi construída pelo método Neighbour-Joining, com valores de bootstrap baseados em 1000 replicatas. Os isolados brasileiros agruparam no subtipo B1 (isolados de caprinos B4, B9, B13 e B1) e genótipo A (isolado ovino B23).

6 DISCUSSÃO

Foi observada uma ocorrência geral de infecção para LVPR de 17,1% (121/708) nos rebanhos de pequenos ruminantes do Estado de São Paulo e Pernambuco, sendo 25,0% (118/472) dos caprinos e 1,3% (03/236) dos ovinos foram soropositivos. Os três ovinos soropositivos eram duas fêmeas da raça Lacaune e um macho White Dorper, oriundos de rebanhos criados em sistema de manejo intensivo e semintensivo, respectivamente. A baixa ocorrência de infecção encontrada em ovinos foi semelhante com os estudos sorológicos anteriormente realizados no Brasil, que está possivelmente relacionada com fatores epidemiológicos que envolvem a criação de animais com aptidão para corte, predominância do sistema extensivo e abate precoce (SARDI et al., 2012; LIMA et al., 2013b; MELO et al., 2016; GUILHERME et al., 2017a). O baixo número de ovinos soropositivos também pode estar relacionado com a predominância de raças nativas (Somális, Rabo Largo, Santa Inês e Morada Nova) e animais sem padrão racial definido (MARTINEZ et al., 2010; MARTINEZ et al., 2011), o que pode explicar os resultados do presente estudo.

Em relação ao número de animais soropositivos por Estado, 22,6% (62/274) eram de São Paulo e 13,6% (59/434) de Pernambuco. Do total de propriedades analisadas, 47,6% (10/21) foram identificadas como focos, apresentando pelo menos um animal soropositivo, e estavam localizadas nos municípios de Jacareí, Valinhos, Mogi das Cruzes (São Paulo), Pombos, Sairé, Garanhuns, Venturosa e Sanharó (Pernambuco). Os dois Estados já apresentaram trabalhos onde todos os rebanhos caprinos que foram investigados apresentaram pelo menos um animal soropositivo (LEITE et al., 2004; ALVES et al., 2017), demonstrando dessa forma que o número elevado de rebanhos infectados no presente estudo reflete a ampla distribuição do agente viral.

O teste de IDGA possibilita a detecção de anticorpos contra a proteína do capsídeo, respectivamente, enquanto que o ELISA Eradikit Screening é composto por peptídeos recombinantes das proteínas p16 (MA), p25 (CA) e gp46 (TM). As maiores taxas de sensibilidade são encontradas em kits ELISA que usam múltiplos antígenos (MICHIELS et al., 2018b), podendo explicar as variações encontradas quanto a percentagem de soropositividade entre os dois testes empregados. Embora o ELISA Eradikit Screening tenha apresentado uma maior capacidade de detecção de animais infectados quando comparado ao IDGA, é importante considerar que o alto custo de importação e a possível variação genética das cepas locais circulantes sejam possíveis fatores negativos para o seu uso em larga escala para o diagnóstico sorológico de rebanhos caprinos e ovinos do Brasil.

No ELISA Eradikit Genotyping, 21 (72,4%) amostras de soro foram classificadas como genótipo B e 8 (27,6%) foram indeterminadas. A sorotipagem ocorre pela reatividade específica contra o epítipo linear imunodominante do capsídeo que tem a capacidade de discriminar os genótipos A, B e E (GREGO et al., 2002; REINA et al., 2009b; de ANDRÉS et al., 2013). A presença de amostras consideradas indeterminadas pode estar relacionada com a baixa resposta humoral contra o epítipo imunodominante do capsídeo, pois sua sensibilidade é reduzida devido a ausência dos epítipos da TM a MA que estão contidos na placa do Eradikit Screening (ACEVEDO JIMÉNEZ et al., 2021). A caracterização antigênica dos subtipos A1, A3, A4, A13 e B1 pela reatividade sorológica ao epítipo SU5 foi identificada em rebanhos ovinos e caprinos dos Estados do Maranhão, Ceará, Piauí, Bahia, São Paulo e Rio de Janeiro (BRAZ et al., 2022; CARVALHO et al., 2020; GREGORY et al., 2020). A sorotipagem tem sua importância estratégica como ferramenta epidemiológica para o seu uso em locais onde a ocorrência de LVPR já foi detectada nos rebanhos, mas informação genética ainda é deficiente (NOGAROL et al., 2019).

Os resultados do presente estudo indicaram que a criação consorciada foi considerada como fator de risco (OR= 6,35; IC95%= 3,67-11,01; p= 0,001) para a transmissão a transmissão viral. . O contato entre as duas espécies representa um importante fator de risco para a transmissão viral (SHAH et al., 2004a; BRULISAUER et al., 2005; OLECH et al., 2009; LAGO et al., 2012; NARDELLI et al., 2020). A primeira evidência de transmissão natural interespecie foi relatada em ambas as direções em caprinos e ovinos da Suíça infectados pelo subtipo A4 (SHAH et al., 2004b). No Brasil, a ocorrência do subtipo B1 em dois ovinos foi relatada pela primeira vez em rebanho oriundo de criação mista no Estado do Maranhão (BRAZ et al., 2022).

Os rebanhos que eram constituídos pela raça Saanen apresentaram 8,37 vezes mais chances de apresentarem animais soropositivos quando comparado com animais SRD (IC95%=2,45-28,61; p=0,001). Os caprinos e ovinos sem padrão racial definido são menos susceptíveis a infecção do que animais de raças puras (MELO; FRANK, 1997; PINHEIRO; GOUVEIA; ALVES, 2001; CASTRO et al., 2002b; PINHEIRO et al., 2004; SILVA et al., 2017; ALVES et al., 2017; SOARES et al., 2020). As raças caprinas puras especializadas na produção de produção de leite também apresentam maior grau de infecção por LVPR (PINHEIRO; GOUVEIA; ALVES, 2001; PINHEIRO et al., 2018; TEIXEIRA et al., 2016). Em estudo epidemiológico de rebanhos caprinos de leite do Estado de Pernambuco e Bahia, foi observado que cabras consideradas de raça pura de maior produção leiteira tiveram maior

probabilidade de infecção para LVPR (OR=12,52; IC95%=3,37-46,46; p=0,0002) (SOUZA et al., 2021).

A presença de animais com artrite também foi identificado como fator de risco associado com a ocorrência de LVPR no rebanho (OR=6,60; IC95%= 2,43-17,84; p=0,0001). Em pesquisa realizada com criadores de caprinos da Polônia em que foram questionados sobre a ocorrência de aumento de volume no carpo, a probabilidade de observar caprinos com artrite carpal foi significativamente relacionada com a soroprevalência no rebanho (OR=1,058; IC 95%: 1,037-1,078; p<0,001). Porém o momento em que o criador começa a observar foi consideravelmente atrasado comparado com a disseminação da infecção no rebanho (CZOPOWICZ et al., 2018a). É importante ressaltar que a presença de artrite nos caprinos pode ser oriunda de traumatismos e outras enfermidades infecciosas, como a micoplasmose e clamidiose (PINHEIRO et al., 2004). Um achado interessante é que os estudos demonstram que nenhum dos caprinos apresentou simultaneamente anticorpos para ambas as doenças, sugerindo não haver correlação entre elas. Os animais que foram sororeagentes para *Mycoplasma agalactiae* não foram soropositivos para CAEV (PEIXOTO et al., 2018; DAMASCENO et al., 2020).

A prática de desinfecção de utensílios perfurocortantes foi considerada como fator de proteção para a doença (odds ratio=0,145; IC95%= 0,084-0,249; p=0,001). Embora haja uma escassez de estudos referentes a transmissão viral de LVPR por fômites contaminados com sangue, Lara et al. (2003) avaliaram a ocorrência de transmissão pela inoculação de tatuadores infectados com partículas virais em caprinos tatuados com o mesmo equipamento, demonstrando que todos os animais soroconverteram em 60 dias após a inoculação. Em rebanhos caprinos do Estado de Sergipe também foi evidente que propriedades que não fazem o uso de agulhas estéreis foram mais susceptíveis a infecção (OR=3,38; IC95%=1,47-7,75; p=0,004) (RIZZO et al., 2018). É altamente recomendada a desinfecção de todo o material utilizado nas práticas sanitárias voltadas para a vacinação, descorna, castração, tosquia, caudectomia e marcação dos animais com tatuadores (BROUGHTON-NEISWANGER et al., 2010).

De 121 amostras soropositivas, 42 foram positivas ao PCR PCR (04 para 1.3 kb *gag-pol*, 31 para 0.8 kb *gag-pol* e 07 para *pol* 1.2 kb). A amplificação por PCR das sequências de DNA proviral é geralmente menos sensível que os métodos sorológicos, mesmo quando as estratégias de nested e real time são utilizados (BRINKHOF et al., 2010; de ANDRÉS et al., 2005; RAMIREZ et al., 2013; SANTRY et al., 2013; SHAH et al., 2004a). As falhas na amplificação pode estar relacionada com a ocorrência de cepas geneticamente variáveis que

contêm incompatibilidades no sítio de ligação de primers (L'HOMME et al., 2015), o que pode explicar a baixa concordância entre o resultado do PCR e o teste sorológico. O PCR hemi nested 1.3 kb *gag-pol* e o PCR nested 0.8 kb *gag-pol* foi levemente modificado por Shah et al. (2004a). Esse conjunto de primers degenerados é capaz de amplificar regiões conservadas dos genótipos A, B e E (GREGO et al., 2007).

A falha de detecção do DNA por PCR em animais soropositivos está correlacionada com a ausência de lesões, o que reflete numa progressão mais lenta da doença nesses animais (BRODIE et al., 1992). A alta carga proviral em amostras de sangue está ligada a um intenso quadro clínico patológico da doença, indicando haver uma associação positiva entre a carga proviral e o grau de lesões nos tecidos afetados pelas LVPR (RAVAZZOLO et al., 2006; HERRMANN-HOESING et al., 2009; CHASSALEVRIS et al., 2020; OLECH; KYCKO; KUŹMAK, 2022). A necessidade da realização do cultivo celular antes da realização do PCR pode ser usada estrategicamente em animais soropositivos assintomáticos que apresentam baixa carga proviral (BRODIE et al., 1992). A obtenção de fragmentos da polpa vermelha do baço por biópsia é um método para expandir a possibilidade de isolamento viral em animais que apresentam baixa carga viral. Esse órgão é considerado como principal alvo de persistência das LVPR, pois a polpa vermelha possui alta reserva de macrófagos residentes e também é o principal alvo de replicação *in vivo*. Essa técnica foi efetiva para a caracterização do genoma total após isolamento em cultivo celular, onde os isolados foram sequenciados pela tecnologia NGS (Next Generation Sequencing) (COLLITI et al., 2019).

No presente estudo, 04 amostras sequenciadas da espécie caprina foram classificadas como subtipo B1, e um isolado ovino foi agrupado no genótipo A, com 86% de similaridade com os isolados do subtipo A1 e histórico de alterações respiratórias, tais como tosse, dispneia e crepitação pulmonar. Para confirmação do subtipo A1, torna-se necessária a análise de fragmentos maiores das outras regiões do gene *gag* e *pol*, utilizando outros conjuntos de primers recomendados por Shah et al. (2004a). Os cinco isolados que foram sequenciados e genotipados (B4, B9, B13, B19 e B23) não pertenciam ao grupo de amostras que foram submetidas a sorotipagem pelo ELISA Eradikit Genotyping. O genótipo A e B já foram identificados em rebanhos ovinos e caprinos do Brasil, respectivamente (FEITOSA et al., 2010; LIMA et al., 2004; RAVAZOLLO et al., 2001; BRAZ et al., 2022). O genótipo A foi relatado em caprino naturalmente infectado que apresentava desconforto respiratório e que pertencia a um rebanho localizado no Estado de Pernambuco (CASTRO et al., 1999). Também foi demonstrada pela primeira vez a evidência da ocorrência do subtipo B1 em ovinos adultos oriundos de um

rebanho de criação mista no Estado do Maranhão, demonstrando a possibilidade de transmissão interespecie nos rebanhos brasileiros (BRAZ et al., 2002).

Os resultados do presente estudo comprovaram a ampla disseminação de focos de infecção para LVPR nos Estados de Pernambuco e São Paulo, além da necessidade da aplicação de ferramentas laboratoriais de maior precisão para a caracterização de genótipos circulantes em rebanhos caprinos e ovinos do Brasil, uma vez que essa etapa é fundamental para a seleção de antígenos para os testes de diagnóstico sorológico e aperfeiçoamento das estratégias de controle da doença.

7 CONCLUSÕES

Foi observada uma ocorrência geral de infecção para LVPR de 17,1% (121/708) e quase metade dos rebanhos investigados (47,6%; 10/21) apresentaram pelo menos um animal soropositivo, o que caracteriza a ampla distribuição de focos de infecção em propriedades do Estado de São Paulo e Pernambuco.

A baixa detecção de ovinos soropositivos (1,3%; 03/236) quando comparado com caprinos (25,0%; 118/472) pode estar relacionada com fatores ligados ao sistema de criação e aptidão, uma vez que animais criadores em regime de criação intensivo e destinados a produção de leite apresentam maior probabilidade de ocorrência de soropositividade.

Embora o número de animais submetidos a sorotipagem pelo Eradikit Genotyping tenha sido baixo, ressalta-se a importância e a necessidade da sua aplicação em larga escala nos rebanhos de caprinos e ovinos do Brasil, pois ainda há pouco conhecimento genético dos genótipos/subtipos circulantes nas diferentes áreas geográficas do país.

Os resultados do presente estudo indicaram que a criação consorciada, a criação da raça Saanen e presença de animais com artrite foram consideradas como fatores de risco para a ocorrência de LVPR no rebanho, enquanto que a prática de desinfecção de utensílios perfurocortantes foi considerada como fator de proteção para a doença. O conhecimento desses fatores predisponentes e adoção de práticas de manejo adequadas são pontos fundamentais para o controle das LVPR nos rebanhos.

De 121 amostras soropositivas, apenas 42 foram positivas pelo PCR, o que pode ser explicado por falhas na amplificação viral devido à ocorrência de cepas geneticamente variáveis que contêm incompatibilidades no sítio de ligação de primers e a baixa carga proviral em animais assintomáticos.

O subtipo B1 foi identificado em quatro caprinos assintomáticas e um isolado foi agrupado no genótipo A em ovinos que apresentava histórico de desconforto respiratório. Para confirmação do subtipo A1, torna-se necessária a análise de fragmentos de outras regiões do gene *gag* e *pol*.

REFERÊNCIAS

ABREU, S.R.O.; CASTRO, R.S.; NASCIMENTO, S.A.; SOUZA, M.G. Produção de antígeno nucleoproteico do vírus da artrite-encefalite caprina e comparação com o do vírus maedi-visna para utilização em teste de imunodifusão em ágar gel. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.18, n.2, p.57-60, 1998.

AALBERTS, M.; PETERSON, K.; MOLL, L.; VELLEMA, P.; VAN MAANEN, C. Evaluation of five SRLV ELISAs for fitness for purpose in sheep and goat accreditation schemes in the Netherlands. **Small Ruminant Research**, v. 202, p. 1-6, 2021.

ACEVEDO JIMÉNEZ, G. E.; TÓRTORA PÉREZ, J. L.; RODRÍGUEZ MURILLO, C.; ARELLANO REYNOSO, B.; RAMÍREZ ÁLVAREZ, H. Serotyping versus genotyping in infected sheep and goats with small ruminant lentiviruses. **Veterinary Microbiology**, v. 252, p.1-7, 2021.

ADAMS, D.S.; KLEVJER-ANDERSON, P.; CARLSON, J.L.; MCGUIRE, T.C.; GORHAM, J.R. Transmission and control of caprine arthritis-encephalitis vírus. **American Journal of Veterinary Research**, v.44, n.9, p.1670-1675, 1983.

ADAMS, D.S.; OLIVER, R.E.; AMEGHINO, E.; DEMARTINI, J.C.; VERWOERD, D.W.; HOUWERS, D.J.; WAGHELA, S.; GORHAM, J.R.; HYLLSETH, B.; DAWSON, M.; TRIGO, F.J.; MCGUIRE, T.C. Global survey of serological evidence of caprine arthritis-encephalitis virus infection. **The Veterinary Record**, v.115, n.19, p.493-495, 1984.

ADAMS, D. S.; GORHAM, J. R. The gp135 of caprine arthritis encephalitis virus affords greater sensitivity than the p28 in immunodiffusion serology. **Research in veterinary science**, v. 40, n. 2, p. 157–160, 1986.

ANDERSON, A.A.; HARKISS, G.D.; WATT, N.J. Quantitative analysis of immunohistological changes in the synovial membrane of sheep infected with Maedi-Visna virus. **Clinical Immunology and Immunopathology**, v.72, n.1, p.21-29, 1994.

ADJADJ, N. R.; VICCA, J.; MICHIELS, R.; REGGE, N. De. Lentivirus Control Programs in Goats . Comparative Diagnosis in Blood and Milk. **Viruses**, v. 12, n. 3, p. 2–14, 2019.

ALCINDO, J. F.; DANTAS SIMÕES, S. V.; PINHEIRO, R. R.; PEIXOTO, R. M.; ANDRIOLI, A.; SCHULTZ, É. B.; FEITOSA, L. F. Efficacy of measures to control caprine arthritis-encephalitis in dairy herd with high clinical and serological prevalence. **Semina:Ciencias Agrarias**, v. 41, n. 5, p. 2179–2194, 2020.

ALI AL AHMAD, M.Z.; FIENI, F.; MARTIGNAT, L.; CHATAGNON, G.; BARIL, G.; BOUVIER, F.; CHEBLOUNE, Y. Proviral DNA of caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) is detected in cumulus oophorus cells but not in oocytes from naturally infected goats. **Theriogenology**, v.64, n.7, p.1656-1666, 2005.

ALI AL AHMAD, M. Z.; CHEBLOUNE, Y.; BOUZAR, B. A.; BARIL, G.; BOUVIER, F.; CHATAGNON, G.; LEBOEUF, B.; PEPIN, M.; GUIBERT, J. M.; RUSSO, P.; MANFREDI, E.; MARTIN, J.; FIENI, F. Lack of risk of transmission of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) after an appropriate embryo transfer procedure. **Theriogenology**, v. 69, n. 4, p. 408–415, 2008a.

ALI AL AHMAD, M. Z.; FIENI, F.; PELLERIN, J. L.; GUIGUEN, F.; CHEREL, Y.; CHATAGNON, G.; BOUZAR, A. B.; CHEBLOUNE, Y. Detection of viral genomes of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) in semen and in genital tract tissues of male goat. **Theriogenology**, v. 69, n. 4, p. 473–480, 2008b.

ALI AL AHMAD, M. Z.; CHEBLOUNE, Y.; CHATAGNON, G.; PELLERIN, J. L.; FIENI, F. Is caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) transmitted vertically to early embryo development stages (morulae or blastocyst) via in vitro infected frozen semen? **Theriogenology**, v. 77, n. 8, p. 1673–1678, 2012a.

ALI AL AHMAD, M. Z.; DUBREIL, L.; CHATAGNON, G.; KHAYLI, Z.; THERET, M.; MARTIGNAT, L.; CHEBLOUNE, Y.; FIENI, F. Goat uterine epithelial cells are susceptible to infection with Caprine Arthritis Encephalitis Virus (CAEV) in vivo. **Veterinary Research**, v. 43, n. 1, p. 1–7, 2012b.

ALSHANBARI, F.A.; MOUSEL, M.R.; REYNOLDS, J.O.; HERRMANN-HOESING, L.M.; HIGHLAND, M.A.; LEWIS, G.S.; WHITE, S.N. Mutations in *Ovis aries* TMEM154 are associated with lower small ruminant lentivirus proviral concentration in one sheep flock. **Animal Genetics**, v.45, n.4, p.565-571, 2014.

ÁLVAREZ, V.; ARRANZ, J.; DALTABUIT-TEST, M.; LEGINAGOIKOA, I.; JUSTE, R. A.; AMORENA, B.; DE ANDRÉS, D.; LUJÁN, L. L.; BADIOLA, J. J.; BERRIATUA, E. Relative contribution of colostrum from Maedi-Visna virus (MVV) infected ewes to MVV-seroprevalence in lambs. **Research in Veterinary Science**, v. 78, n. 3, p. 237–243, 2005.

ÁLVAREZ, V.; DALTABUIT-TEST, M.; ARRANZ, J.; LEGINAGOIKOA, I.; JUSTE, R. A.; AMORENA, B.; DE ANDRÉS, D.; LUJÁN, L. L.; BADIOLA, J. J.; BERRIATUA, E. PCR detection of colostrum-associated Maedi-Visna virus (MVV) infection and relationship with ELISA-antibody status in lambs. **Research in Veterinary Science**, v. 80, n. 2, p. 226–234, 2006.

ALVES, J. R. A.; LIMEIRA, C. H.; DE SOUZA LIMA, G. M.; PINHEIRO, R. R.; ALVES, F. S. F.; DOS SANTOS, V. W. S.; DE AZEVEDO, S. S.; ALVES, C. J. Epidemiological characterization and risk factors associated with lentiviral infection of small ruminants at animal fairs in the semiarid Sertão region of Pernambuco, Brazilian semiarid. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 38, n. 4, p. 1875–1886, 2017.

ALVES, S.M.; TEIXEIRA, M.F.S.; PINHEIRO, R.R.; ALVES, F.S.F.; LIMA, A.M.C.; FARIAS, D.A.; SANTOS, V.W.S.; AZEVEDO, D.A.A.; MARTINS, G.R.; AGUIAR, T.D.F. Seroepidemiological study of maedi-visna in sheep in Ceara, Rio Grande do Norte, Paraíba, and Sergipe States. **Semina: Ciências Agrárias**, v.39, n.5, p.2017-2028, 2018.

ALVES, R.P.A.; RODRIGUES, A.S.; SANTOS, V.W.S.; DAMASCENO, E.M.; PRADO, G.M.; SOUZA, K.C.; NUNES NETO, T.B.; PINHEIRO, A.A.; CRUZ, M.S.P.; PINHEIRO, R.R. Bases para um programa de controle de artrite encefalite caprina em rebanho leiteiro. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.72, n.6, p.2053-2058, 2020.

ANDRÉSDÓTTIR, V. Evidence for recombination in the envelope gene of maedi-visna virus. **Virus Genes**, v.27, n.1, p.5-9, 2003.

ANDRIOLI, A.; GOUVEIA, A. M. G.; MARTINS, A. de S.; PINHEIRO, R. R.; SANTOS, D. O. Fatores de risco na transmissão do lentivírus caprino pelo sêmen. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 41, n. 8, p. 1313–1319, 2006.

ANGELOPOULOU, K.; BRELLOU, G. D.; VLEMMAS, I. Detection of Maedi-Visna Virus in the Kidneys of Naturally Infected Sheep. **Journal of Comparative Pathology**, v. 134, n. 4, p. 329–335, 2006.

ANGELOPOULOU, K.; BRELLOU, G.D.; GREENLAND, T.; VLEMMAS, I. A novel deletion in the LTR region of a Greek small ruminant lentivirus may be associated with low pathogenicity. **Virus Research**, v.118. p.178-184, 2006.

ANGELOPOULOU, K.; POUTAHIDIS, T.; BRELLOU, G. D.; GREENLAND, T.; VLEMMAS, I. A deletion in the R region of long terminal repeats in small ruminant lentiviruses is associated with decreased pathology in the lung. **Veterinary Journal**, v. 175, n. 3, p. 346–355, mar. 2008.

ARAÚJO, S. A. C.; DANTAS, T. V. M.; SILVA, J. B. A.; RIBEIRO, A. L.; RICARTE, A. R. F.; TEIXEIRA, M. F. S. Identificação do Maedi-Visna vírus em pulmão de ovinos infectados naturalmente. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 71, n.4, p. 431–436, 2004.

ARAÚJO, J. F.; ANDRIOLI, A.; PINHEIRO, R. R.; SIDER, L. H.; DE SOUSA, A. L. M.; DE AZEVEDO, D. A. A.; PEIXOTO, R. M.; LIMA, A. M. C.; DAMASCENO, E. M.; SOUZA, S. C. R.; DA SILVA TEIXEIRA, M. F. Vertical transmissibility of small ruminant lentivirus. **PLoS ONE**, v. 15, n. 11, p. 1–12, 2020.

ARAÚJO, J.F.; ANDRIOLI, A.; PINHEIRO, R. R.; PEIXOTO, R. M.; DE SOUSA, A. L. M.; DE AZEVEDO, D. A. A.; LIMA, A. M. C.; NOBRE, J. A.; AMARAL, G. P.; BRANDÃO, I. S.; DA SILVA TEIXEIRA, M. F. Detection and isolation of small ruminant lentivirus in the amniotic fluid of goats. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 78, p.1-6, 2021a.

ARAÚJO, J. A.; SCHULTZ, E. B.; LIMA, M. C.; DE OLIVEIRA, R. V.; RODRIGUES, M. T.; KREBS, L. C.; DE OLIVEIRA, R. S.; DE ANDRADE, P. B. Influence of caprine arthritis encephalitis on milk production and quality along the lactation curve in primiparous dairy goats. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 42, n. 5, p. 2925–2936, 2021b.

ARCANGELI, C.; LUCARELLI, D.; TORRICELLI, M.; SEBASTIANI, C.; CIULLO, M.; PELLEGRINI, C.; FELICI, A.; COSTARELLI, S.; GIAMMARIOLI, M.; FELIZIANI, F.; PASSAMONTI, F.; BIAGETTI, M. First survey of snps in tmem154, tlr9, myd88 and ccr5 genes in sheep reared in italy and their association with resistance to srlvs infection. **Viruses**, v. 13, n. 7, 2021.

ARCANGELI, C.; TORRICELLI, M.; SEBASTIANI, C.; LUCARELLI, D.; CIULLO, M.; PASSAMONTI, F.; GIAMMARIOLI, M.; BIAGETTI, M. Genetic Characterization of Small Ruminant Lentiviruses (SRLVs) Circulating in Naturally Infected Sheep in Central Italy. **Viruses**, v. 14, n. 4, 1 abr. 2022.

ARSENAULT, J.; DUBREUIL, P.; GIRARD, C.; SIMARD, C.; BÉLANGER, D. Maedi-visna impact on productivity in Quebec sheep flocks (Canada). **Preventive Veterinary Medicine**, v.59, n.3, p.125-137, 2003.

AZEVEDO, D.A.A.; ARAÚJO, J.F.; SOUSA, A.L.M.; DIAS, R.P.; SOUZA, T.S.; ANDRIOLI, A.; PINHEIRO, R.R. Produção de antígeno de lentivírus de pequenos ruminantes através da cultura celular de membrana nictante caprina. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.37, n.4, p.316-320, 2015.

AZEVEDO, D. A. A. de; SANTOS, V. W. S. dos; SOUSA, A. L. M. de; PEIXOTO, R. M.; PINHEIRO, R. R.; ANDRIOLI, A.; TEIXEIRA, M. F. da S. Small ruminant lentiviruses: economic and productive losses, consequences of the disease. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 84, p. 1–10, 2017.

AZEVEDO, D. A. A.; MONTEIRO, J. P.; PINHEIRO, R. R.; DE ALVARENGA MUDADU, M.; ANDRIOLI, A.; ARAÚJO, J. F.; DE SOUSA, A. L. M.; SIDER, L. H.; PEIXOTO, R. M.; DA SILVA TEIXEIRA, M. F. Molecular characterization of circulating strains of small

ruminant lentiviruses in Brazil based on complete gag and pol genes. **Small Ruminant Research**, v. 177, n. October 2018, p. 160–166, 2019a.

AZEVEDO, D. A. A.; PINHEIRO, R. R.; SOUZA DE SANTOS, V. W.; DAMASCENO, E. M.; MADEIRA DE SOUSA, A. L.; ARAÚJO, J. F.; ANDRIOLI, A.; SIDER, L. H.; PEREIRA, R. M.; DA SILVA TEIXEIRA, M. F. Comparison of Serological and Molecular Tests for Diagnosis of Caprine Arthritis Encephalitis and Clinical Evaluation of Mammary Glands of Infected Dairy Goats. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 47, n. 85, p. 1–8, 2019b.

BANKS, K.L.; ADAMS, D.S.; MCGUIRE, T.C.; CARLSON, J. Experimental infection of sheep by caprine arthritis-encephalitis virus and goats by progressive pneumonia virus. **American Journal of Veterinary Research**, v.44, n.12, p.2307-2311, 1983.

BARLOUGH, J.; EAST, N.; ROWE, J.D.; VAN HOOSEAR, K.; DEROCK, E.; BIGORNIA, L.; RIMSTAD, E. Double-nested polymerase chain reaction for detection of caprine arthritis-encephalitis virus proviral DNA in blood, milk, and tissues of infected goats. **Journal of Virological Methods**, v.50, n.1-3, p.101-113, 1994.

BARRERO DOMÍNGUEZ, B.; LUQUE, I.; MALDONADO, A.; HUERTA, B.; SÁNCHEZ, M.; GOMEZ LAGUNA, J.; ASTORGA, R. Seroprevalence and risk factors of exposure to caprine arthritis-encephalitis virus in southern Spain. **Veterinary Record**, v. 180, n. 9, p. 226, 2017.

BARROS, S. C.; ANDRÉSDÓTTIR, V.; FEVEREIRO, M. Cellular specificity and replication rate of Maedi Visna virus in vitro can be controlled by LTR sequences. **Archives of Virology**, v. 150, n. 2, p. 201–213, 2005.

BAZZUCCHI, M.; PIERINI, I.; GOBBI, P.; PIRANI, S.; TORRESI, C.; ISCARO, C.; FELIZIANI, F.; GIAMMARIOLI, M. Genomic epidemiology and heterogeneity of SRLV in Italy from 1998 to 2019. **Viruses**, v. 13, n. 12, p.1-11, 2021.

BENAVIDES, J.; GÓMEZ, N.; GELMETTI, D.; FERRERAS, M. C.; FUERTES, M.; PÉREZ, V. Diagnosis of the nervous form of maedi-visna infection with a high frequency in sheep in Castilla y León , Spain. **Veterinary Record**, v. 158, p. 230–235, 2006.

BENAVIDES, J.; GARCÍA-PARIENTE, C.; FERRERAS, M. C.; FUERTES, M.; GARCÍA-MARÍN, J. F.; PÉREZ, V. Diagnosis of clinical cases of the nervous form of maedi-visna in 4- and 6-month-old lambs. **The Veterinary Journal**, v. 174, p. 655–658, 2007.

BENAVIDES, J.; FUERTES, M.; GARCÍA-PARIENTE, C.; OTAOLA, J.; DELGADO, L.; GIRALDEZ, J.; GARCÍA MARÍN, J. F.; CARMEN FERRERAS, M.; PÉREZ, V. Impact of maedi-visna in intensively managed dairy sheep. **Veterinary Journal**, v. 197, n. 3, p. 607–612, 2013.

De la LUZ-ARMENDÁRIZ, J.; DUCOING-WATTY, A.E.; RAMÍREZ-MENDOZA, H.; GÓMEZ-NÚÑES, L.; TUFÍÑO-LOZA, C.; CABRERA-DOMÍNGUEZ, E.M.; DÍAZ-APARICIO, E.; RIVERA-BENÍTEZ, J.F. Prevalence, molecular detection, and pathological characterization of small ruminant lentiviruses in goats from Mexico. **Small Ruminant Research**, v. 202, p.1-8, 2021.

BERRIATUA, E.; ÁLVAREZ, V.; EXTRAMIANA, B.; GONZÁLEZ, L.; DALTABUIT, M.; JUSTE, R. Transmission and control implications of seroconversion to Maedi-Visna virus in Basque dairy-sheep flocks. v. 60, p. 265–279, 2003.

BERTOLOTI, L.; MAZZEI, M.; PUGGIONI, G.; CARROZZA, M. L.; DEI GIUDICI, S.; MUZ, D.; JUGANARU, M.; PATTA, C.; TOLARI, F.; ROSATI, S. Characterization of new small ruminant lentivirus subtype B3 suggests animal trade within the mediterranean basin. **Journal of General Virology**, v. 92, n. 8, p. 1923–1929, 2011.

BERTOLOTI, L.; REINA, R.; MAZZEI, M.; PREZIUSO, S.; CAMERO, M.; CARROZZA, M. L.; CAVALLI, A.; JUGANARU, M.; PROFITI, M.; DE MENEGHI, D.; PERONA, G.; RENZONI, G.; TURSI, M.; BERTONI, G.; ROSATI, S. Small ruminant lentivirus genotype B and E interaction: Evidences on the role of Roccaverano strain on reducing proviral load of the challenging CAEV strain. **Veterinary Microbiology**, v. 163, n. 1–2, p. 33–41, 2013.

BERTONI, G.; ZAHNO, M.; ZANONI, R.; VOGT, H.; PETERHANS, E.; CHEEVERS, W. P.; SONIGO, P.; PANCINO, G.; SONIGO, P.; PANCINO, G. Antibody reactivity to the immunodominant epitopes of the caprine arthritis-encephalitis virus gp38 transmembrane

proteins associates with the developments of arthritis. **Journal of Virology**, v. 68, n. 11, p. 7139–7147, 1994.

BERTONI, G.; HERTIG, C.; ZAHNO, M. L.; VOGT, H. R.; DUFOUR, S.; CORDANO, P.; PETERHANS, E.; CHEEVERS, W. P.; SONIGO, P.; PANCINO, G. B-cell epitopes of the envelope glycoprotein of caprine arthritis-encephalitis virus and antibody response in infected goats. **Journal of General Virology**, v. 81, n. 12, p. 2929–2940, 2000.

BEZERRA JÚNIOR, R.Q.; TEIXEIRA, M.F.S.; MARTINS, G.S.; ABRANTES, M.R.; DIAS, R.P.; AGUIAR, T.D.F.; ALVES, L.A.O; LOPES JÚNIOR, C.A.F; SILVA, J.B.A.; EVANGELISTA, J.S.A.M.; SALLES, M.G.F. Alterações histopatológicas da glândula mamária e qualidade do leite de cabras naturalmente infectadas com o CAEV. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, n.6, p.1577-1583, 2012.

BIESCAS, E.; PREZIUSO, S.; BULGIN, M.; DEMARTINI, J. C. Ovine lentivirus-associated leucomyelitis in naturally infected north american sheep. **Journal of Comparative Pathology**, v. 132, n. 2–3, p. 107–116, 2005.

BIRD, P.; REYBURN, H.T.; BLACKLAWS, B.A.; ALLEN, D.; NETTLETON, P.; YIRRELL, D.L.; WATT, N.; SARGAN, D.; MCCONNELL, I. The restricted IgG1 antibody response to maedi visna virus is seen following infection but not following immunization with recombinant gag protein. **Clinical and Experimental Immunology**, v.102, n.2, p.274-80, 1995.

BIRGEL JUNIOR, E.H.; CESTARI, V.; SAMPAIO, R.M.; LARA, M.C.C.S.H.; BIRGEL, D.B.; RAIMONDO, R.F.S.; BRANDESPIN, F.B.; BIRGEL, E.H. Influência da infecção pelo vírus da artrite encefalite caprina nas características físico-químicas e celulares do leite de caprinos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.74, n.3, p.199-206, 2007.

BLACKLAWS, B. A.; BERRIATUA, E.; TORSTEINSDOTTIR, S.; WATT, N. J.; DE ANDRES, D.; KLEIN, D.; HARKISS, G. D. Transmission of small ruminant lentiviruses. **Veterinary Microbiology**, v. 101, n. 3, p. 199–208, 2004.

BLACKLAWS, B. A. Small ruminant lentiviruses: Immunopathogenesis of visna-maedi and caprine arthritis and encephalitis virus. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 35, n. 3, p. 259–269, 2012.

BLATTI-CARDINAUX, L.; PISONI, G.; STOFFEL, M. H.; ZANONI, R.; ZAHNO, M. L.; BERTONI, G. Generation of a molecular clone of an attenuated lentivirus, a first step in understanding cytopathogenicity and virulence. **Virology**, v. 487, p. 50–58, 2016a.

BLATTI-CARDINAUX, L.; SANJOSÉ, L.; ZAHNO, M.L.; ZANONI, R.; REINA, R.; BERTONI, G. Detailed analysis of the promoter activity of an attenuated lentivirus. **The Journal of General Virology**, v.97, n.7, p.1699-1708, 2016b.

BOHLAND, E.; D'ANGELINO, J. Artrite encefalite caprina: avaliação dos aspectos produtivos e reprodutivos de animais infectados e não infectados. **The Brazilian Journal of Veterinary Research Animal Science**, v.42, p. 81–88, 2005.

BOLEA, R.; MONLEÓN, E.; CARRASCO, L.; VARGAS, A.; DE ANDRÉS, D.; AMORENA, B.; BADIOLA, J.J.; LUJÁN, L. Maedi-visna virus infection of ovine mammary epithelial cells. **Veterinary Research**, v.37, n.1, p.133-44, 2006.

BRAJON, G.; MANDAS, D.; LICARDI, M.; TACCORI, F.; MELONI, M.; CORRIAS, F.; MONTALDO, C.; COGHE, F.; CASCIARI, C.; GIAMMARIOLI, M.; ORRÙ, G. Development and Field Testing of a Real-Time PCR Assay for Caprine Arthritis-Encephalitis-Virus (CAEV). **The Open Virology Journal**, v.6, p.82-90, 2012.

BRAUN, M.J.; CLEMENTS, J.E.; GONDA, M.A. The visna virus genome: evidence for a hypervariable site in the env gene and sequence homology among lentivirus envelope proteins. **Journal of Virology**, v.61, n.12, p.4046– 4054, 1987.

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Instrução Normativa N° 87**, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2004a. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br>>. Acesso em: 04/02/2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Portaria N° 103**, DE 07 DE DEZEMBRO DE 2004b. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br>>. Acesso em 04/02/2021

BRASIL. Instrução Normativa nº 50, de 24 de setembro de 2013. Lista de doenças de notificação obrigatória ao Serviço Veterinário Oficial. In: Diário Oficial da União, Brasília, seção 1, n. 186, p. 47, 25 set. 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Instrução Normativa N° 1**, DE 22 DE JANEIRO DE 2014. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br>>. Acesso em: 04/10/2022.

BRAZ, G.F. Lentivírus de pequenos ruminantes: caracterização antigênica e antigênica de isolados de caprinos e ovinos no Brasil. 79p. Tese (Doutorado em Ciência Animal). Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte: UFMG, 2013.

BRAZ, G. F.; HEINEMANN, M. B.; REIS, J. K. P.; TEIXEIRA, B. M.; CRUZ, J. C. M.; RAJÃO, D. S.; OLIVEIRA, F. G.; ALVES, F.; CASTRO, R. S.; LEITE, R. C.; VALAS, S. Genetic and antigenic characterization of Brazilian SRLV strains: Natural small ruminant interspecies transmission from mixed herds. **Infection, Genetics and Evolution**, v.103, p.1-7, 2022.

BRELLOU, G. D.; ANGELOPOULOU, K.; POUTAHIDIS, T.; VLEMMAS, I. Detection of Maedi-Visna Virus in the Liver and Heart of Naturally Infected Sheep. **Journal of Comparative Pathology**, v. 136, n. 1, p. 27–35, 2007.

BRINKHOF, J.; VAN MAANEN, C. Evaluation of five enzyme-linked immunosorbent assays and an agar gel immunodiffusion test for detection of antibodies to small ruminant lentiviruses. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 14, n. 9, p. 1210–1214, 2007.

BRINKHOF, J.M.; VAN MAANEN, C.; WIGGER, R.; PETERSON, K.; HOUWERS, D.J. Specific detection of small ruminant lentiviral nucleic acid sequences located in the proviral long terminal repeat and leader-gag regions using real-time polymerase chain reaction. **Journal of Virological Methods**, v.147, n.2, p.338-344, 2008.

BRINKHOF, J. M. A.; HOUWERS, D. J.; MOLL, L.; DERCKSEN, D.; VAN MAANEN, C. Diagnostic performance of ELISA and PCR in identifying SRLV-infected sheep and goats using serum, plasma and milk samples and in early detection of infection in dairy flocks through bulk milk testing. **Veterinary Microbiology**, v. 142, n. 3–4, p. 193–198, 2010.

BRITO, R.L.L. Implicações da artrite encefalite caprina na reprodução, produção e na qualidade do leite de cabras. 107p. Dissertação (Mestrado em Zootecnia). Universidade Estadual Vale do Acaraú, Sobral: UVA, 2009.

BRODIE, S.J.; MARCOM, K.A.; PEARSON, L.D.; ANDERSON, B.C.; DE LA CONCHA-BERMEJILLO, A.; ELLIS, J.A.; DEMARTINI, J.C. Effects of virus load in the pathogenesis of lentivirus-induced lymphoid interstitial pneumonia. **The Journal of Infectious Diseases**, v.166, n.3, p.531-541, 1992.

BRODIE, S.J.; PEARSON, L.D.; SNOWDER, G.D.; DEMARTINI, J.C. Host-virus interaction as defined by amplification of viral DNA and serology in lentivirus-infected sheep. **Archives of Virology**, v.130, n.3-4, p.413-428, 1993.

BRODIE, S. J.; DE LA CONCHA-BERMEJILLO, A.; KOENIG, G.; SNOWDER, G. D.; DE MARTINI, J. C. Maternal factors associated with prenatal transmission of ovine lentivirus. **Journal of Infectious Diseases**, v. 169, n. 3, p. 653–657, 1994.

BRODIE, S.J.; PEARSON, L.D.; ZINK, M.C.; BICKLE, H.M.; ANDERSON, B.C.; MARCOM, K.A.; DEMARTINI, J.C. Ovine lentivirus expression and disease. Virus replication, but not entry, is restricted to macrophages of specific tissues. **The American Journal of Pathology**, v.146, n.1, p.250-263, 1995.

BROUGHTON-NEISWANGER, L. E.; WHITE, S. N.; KNOWLES, D. P.; MOUSEL, M. R.; LEWIS, G. S.; HERNDON, D. R.; HERRMANN-HOESING, L. M. Non-maternal transmission is the major mode of ovine lentivirus transmission in a ewe flock: A molecular epidemiology study. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 10, n. 7, p. 998–1007, 2010.

BRÜLISAUER, F.; VOGT, H.R.; PERLER, L.; RÜFENACHT, J. Risk factors for the infection of Swiss goat herds with small ruminant lentivirus: a case-control study. *The Veterinary Record*, v.157, n.8, p. 229-233, 2005.

CALLADO, A. K. C.; SOARES, R.; CASTRO, D.; TEIXEIRA, M. F. da S. Lentivírus de pequenos ruminantes (CAEV e Maedi-visna): revisão e perspectivas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 21, n. 3, p. 87-97, 2001.

CAPUCCHIO, M.T.; SANNA, E.; SANNA, M.P.; FARIGU, S.; MINELLI, R.; GUARDA, F. Maedi-visna virus detection in ovine third eyelids. *Journal of Comparative Pathology*, v.129, n.1, 37-43, 2003.

CARDINAUX, L.; ZAHNO, M. L.; DEUBELBEISS, M.; ZANONI, R.; VOGT, H. R.; BERTONI, G. Virological and phylogenetic characterization of attenuated small ruminant lentivirus isolates eluding efficient serological detection. *Veterinary Microbiology*, v. 162, n. 2-4, p. 572-581, 2013.

CARROZZA, M. L.; MAZZEI, M.; BANDECCHI, P.; ARISPICI, M.; TOLARI, F. In situ PCR-associated immunohistochemistry identifies cell types harbouring the Maedi-Visna virus genome in tissue sections of sheep infected naturally. *Journal of Virological Methods*, v. 107, n. 2, p. 121-127, 2003.

CARROZZA, M. L.; MAZZEI, M.; LACERENZA, D.; DEL CHIARO, L.; GIAMMARIOLI, M.; MARINI, C.; RUTILI, D.; ROSATI, S.; TOLARI, F. Seroconversion against SU5 derived synthetic peptides in sheep experimentally infected with different SRLV genotypes. *Veterinary Microbiology*, v. 137, n. 3-4, p. 369-374, 2009.

CARROZZA, M.L.; NIEWIADOMSKA, A.M.; MAZZEI M.; ABI- SAID, M.R.; HUÉ, S.; SINGER, J.B.; HUGHES, J.; GIFFORD, R.J. An investigation into the origins and history of pandemic small ruminant lentivirus infection: Emergence of pandemic lentivirus infection in small ruminants. *bioRxiv*, 2018.

CARVALHO, J. S.; ROSATI, S.; BETTINI, A.; CEOL, M.; GAETA, N. C.; GREGORY, L.; TAVELLA, A. Small ruminant lentiviruses indirect genotyping in brazilian goats. In: I

CONGRESSO INTERNACIONAL DE SANIDADE DE PEQUENOS RUMINANTES E I CONGRESSO INTERNACIONAL DE LENTIVIROSES DE PEQUENOS RUMINANTES, 18.; 2019, São Paulo. **Anais...** São Paulo: Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, 2020, p.61-104.

CARVALHO, M.G.; BARBOSA, I.C.; VALENTE, J.D.M.; VIEIRA, T.S.W.J.; VIEIRA, R.F.C.; STIPP, D.T. Seroepidemiological survey of caprine arthritis encephalitis vírus and bluetongue vírus in goat herds from Paraíba State, northeastern Brazil. **Archives of Veterinary Science**, v.26, n.3, p.100-108, 2021a.

CARVALHO, R. R. M.; PAZ, L. N.; DIAS, C. S.; NOCERA, G. A.; MESQUITA, A. J. P.; PINNA, M. H. Serological survey of leptospirosis, brucellosis, and lentivirus in herds of small ruminants in Recôncavo Baiano, Bahia, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.58, p.1-8, 2021b.

CASTRO, R. S.; GREENLAND, T.; LEITE, R. C.; GOUVEIA, A.; MORNEX, J FCORDIER, G. Conserved sequence motifs involving the tat reading frame of Brazilian caprine lentiviruses indicate affiliations to both caprine arthritis-encephalitis virus and visna-maedi virus. **Journal of General Virology**, v. 80, n. 7, p. 1583–1589, 1999a.

CASTRO, R.S.; LEITE, R.C.; RESENDE, M.; MARTINS, A.; GOUVEIA, A.M.G. Isolamento e identificação pela imunofluorescência direta e reação em cadeia da polimerase do vírus da artrite-encefalite caprina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.51, n.3, p.1-9, 1999b.

CASTRO, R.S.; LEITE, R.C.; RESENDE, M.; GOUVEIA, A.M.G. A labelled avidin-biotin ELISA to detect antibodies to caprine arthritis-encephalitis virus goats sera. **Veterinary Research Communications**, v.23, n.8, p.515-522, 1999c.

CASTRO, R.S.; LEITE, R.C.; AZEVEDO, E.O.; RESENDE, M.; GOUVEIA, A.M.G. Seroconversion and seroreactivity patterns of dairy goats naturally exposed to caprine arthritis-encephalitis vírus in Brazil. **Ciência Rural**, v.32, n.4, p.603-607, 2002a.

CASTRO, R.S.; AZEVEDO, E.O.; TABOSA, I.; NASCIMENTO, S.A.; OLIVEIRA, M.M.M. Anticorpos para o vírus da artrite-encefalite caprina em animais sem raça definida (SRD) de abatedouros dos estados de Pernambuco e Paraíba. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v.5, n.2/3, p.121-123, 2002b.

CASTRO, R.S.; MODOLO, J.R. Lentiviroses de pequenos ruminantes. In: MEGID, J.; RIBEIRO, M.G.; PAES, A.C. **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p.730-735.

CAVALCANTE, F. R. A.; ANDRIOLI, A.; PINHEIRO, R. R.; SOUZA, K. C. de; VERAS, A. K. A.; LOPES, T. A.; SOUSA, S. D.; SILVA, P. A. F. da. Detecção do vírus da Artrite Encefalite Caprina por nested PCR e nested RT-PCR em ovócitos e fluido uterino. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 80, n. 4, p. 381–386, 2015.

CECCO, B. S.; HENKER, L. C.; LORENZETT, M. P.; MOLOSSI, F. A.; SCHWERTZ, C. I.; BAUMBACH, L. F.; WEBER, M. N.; CANAL, C. W.; DRIEMEIER, D.; PAVARINI, S. P.; LANGOHR, I. M.; CAROSSINO, M.; BALASURIYA, U. B. R.; SONNE, L. An outbreak of visna-maedi in a flock of sheep in Southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, 2022.

CECCO, B.S.; SANTOS, I.R.; MOLOSSI, F.A.; CANAL, C.W.; BARROS, C.S.L.; DRIEMEIER, D.; SONNE, L.; PAVARINI, S.P. Viral diseases of sheep in Brazil: a review and current status. **Ciência Rural**, v.53:8, e20220218, p.1-25, 2023

CELER, V. JR.; CELER, V.; NĚMCOVÁ, H.; ZANONI, R.G.; PETERHANS, E. Serologic diagnosis of ovine lentiviruses by whole virus ELISA and AGID test. **Zentralbl fur Veterinarmed B**, v.45, n.3, p.183-188, 1998.

CELER, V.J.R.; CELER, V.; NEJEDLÁ, E.; BERTONI, G.; PETERHANS, E.; ZANONI, R.G. The detection of proviral DNA by semi-nested polymerase chain reaction and phylogenetic analysis of Czech Maedi-Visna isolates based on gag gene sequences. **Journal of Veterinary Medicine. B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health**, v.47, n.3, p.203-215, 2000.

CHASSALEVRIS, T.; CHAINTOUTIS, S.C.; APOSTOLIDI, E.D.; GIADINIS, N.D.; VLEMMAS, I.; BRELLOU, G.D.; DOVAS, C.I. A highly sensitive semi-nested real-time PCR utilizing oligospermine-conjugated degenerate primers for the detection of diverse strains of small ruminant lentiviruses. **Molecular and Cellular Probes**, v.51, p.1-11, 2020.

CHEBLOUNE, Y.; SHEFFER, D.; KARR, B.M.; STEPHENS, E.; NARAYAN, O. Restrictive type of replication of ovine/caprine lentiviruses in ovine fibroblast cell cultures. **Virology**, v.222, n.1, p.21-30, 1996a.

CHEBLOUNE, Y.; KARR, B.; SHEFFER, D.; LEUNG, K.; NARAYAN, O. Variations in lentiviral gene expression in monocyte-derived macrophages from naturally infected sheep. **The Journal of General Virology**, v.77, n. 9, p.2037-2051, 1996b.

CHEEVERS, W.P.; BEYER, J.C.; KNOWLES, D.P. Type 1 and type 2 cytokine gene expression by viral gp135 surface protein-activated T lymphocytes in caprine arthritis-encephalitis lentivirus infection. **Journal of Virology**, v.71, n.8, p.6259-6263, 1997.

CIRONE, F.; MAGGIOLINO, A.; CIRILLI, M.; SPOSATO, A.; DE PALO, P.; CIAPPETTA, G.; PRATELLI, A. Small ruminant lentiviruses in goats in southern Italy: Serological evidence, risk factors and implementation of control programs. **Veterinary Microbiology**, v. 228, n. September 2018, p. 143–146, 2019.

CLEMENTS, J.E.; ZINK, M.C. Molecular biology and pathogenesis of animal lentivirus infections. **Clinical Microbiology Reviews**, v.9, n.1, p.100-117, 1996.

COLITTI, B.; CORADDUZZA, E.; PUGGIONI, G.; CAPUCCHIO, M. T.; REINA, R.; BERTOLOTTI, L.; ROSATI, S. A new approach for small ruminant lentivirus full genome characterization revealed the circulation of divergent strains. **PLoS ONE**, v. 14, n. 2, p. 1–12, 2019.

COLUSSI, S.; DESIATO, R.; BELTRAMO, C.; PELETTI, S.; MODESTO, P.; MANIACI, M. G.; CAMPIA, V.; QUASSO, A.; ROSATI, S.; BERTOLOTTI, L.; RU, G.; ACUTIS, P. L. A single nucleotide variant in the promoter region of the CCR5 gene increases susceptibility to arthritis encephalitis virus in goats. **BMC Veterinary Research**, v. 15, n. 1, p. 1–6, 2019.

CORK, L. C.; HADLOW, W. J.; CRAWFORD, T. B.; GORHAM, J. R.; PIPER, R. C. Infectious leukoencephalomyelitis of young goats. **Journal of Infectious Diseases**, v. 129, n. 2, p. 134–141, 1974a.

CORK, L.C.; HADLOW, W.J.; GORHAM, J.R.; PIPER, R.C.; CRAWFORD, T.B. Pathology of viral leukoencephalomyelitis of goats. **Acta Neuropathologica**, v.29, n.4, p.281-292, 1974b.

CORTEZ-MOREIRA, M.; OELEMANN, W.M.R.; LILENBAUM, W. Comparison of serological methods for the diagnostic of caprine arthritis-encephalitis (CAE) in Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.36, p.48-50, 2005.

CORTEZ ROMERO, C.; FIENI, F.; ROUX, C.; RUSSO, P.; GUIBERT, J. M.; GUIGUEN, F.; CHEBLOUNE, Y.; PÉPIN, M.; PELLERIN, J. L. Detection of ovine lentivirus in the cumulus cells, but not in the oocytes or follicular fluid, of naturally infected sheep. **Theriogenology**, v. 66, n. 5, p. 1131–1139, 2006.

CORTEZ-ROMERO, C.; PELLERIN, J.L.; POULIN, N.; COGNIÉ, Y.; CHEBLOUNE, Y.; PÉPIN, M.; FIENI, F. Maedi-Visna virus was detected in association with virally exposed IVF-produced early ewes embryos. **Theriogenology**, v.74, n.4, p.682-290, 2010.

CORTEZ-ROMERO, C.; FIENI, F.; RUSSO, P.; PEPIN, M.; ROUX, C.; PELLERIN, J. L. Presence of Maedi Visna Virus (MVV)-Proviral DNA in the Genital Tissues of Naturally Infected Ewes. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 46, n. 1, p. 1–6, 2011.

CORTEZ-ROMERO, C.; PELLERIN, J. L.; ALI-AL-AHMAD, M. Z.; CHEBLOUNE, Y.; GALLEGOS-SÁNCHEZ, J.; LAMARA, A.; PÉPIN, M.; FIENI, F. The risk of small ruminant lentivirus (SRLV) transmission with reproductive biotechnologies: State-of-the-art review. **Theriogenology**, v. 79, n. 1, p. 1–9, 2013.

COSTA, L.S.P.; LIMA, P.P.; CALLADO, A.K.C.; NASCIMENTO, S.A.; CASTRO, R.S. Lentivírus de pequenos ruminantes em ovinos Santa Inês: isolamento, identificação pela PCR

e inquérito sorológico no Estado de Pernambuco. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.74, n.1, p.11-16, 2007.

COSTA, H.F.; STACCHISSINI, A.V.M.; LANGONI, H.; PADOVANI, C.R.; GENNARI, S.M.; MODOLO, J.R. Reproductive failures with antibodies against caprine arthritis-encephalitis virus, *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in goats in the state of São Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.49, n.1, p.67-72, 2012.

CRANE, S.E.; BUZY, J.; CLEMENTS, J.E. Identification of cell membrane proteins that bind visna virus. **Journal of Virology**, v.65, n.11, p.6137-43, 1991.

CRAWFORD, T.B.; ADAMS, D.S.; CHEEVERS, W.P.; CORK, L.C. Chronic arthritis in goats caused by a retrovirus. **Science**, v.207, n.4434, p.997-999, 1980.

CRESPO, H.; JAUREGUI, P.; GLARIA, I.; SANJOSÉ, L.; POLLEDO, L.; GARCÍA-MARÍN, J.F.; LUJÁN, L.; ANDRÉS, D.; AMORENA, B.; REINA, R. Mannose receptor may be involved in small ruminant lentivirus pathogenesis. **Veterinary Research**, v.43, p.1-6, 2012.

CRESPO et al. Small ruminant macrophage polarization may play a pivotal role on lentiviral infection. **Veterinary Research**, v.44, 2013.

CRESPO, H.; BERTOLOTTI, L.; PROFFITI, M.; CASCIO, P.; CERRUTI, F.; ACUTIS, P. L.; DE ANDRÉS, D.; REINA, R.; ROSATI, S. Low proviral small ruminant lentivirus load as biomarker of natural restriction in goats. **Veterinary Microbiology**, v. 192, p. 152–162, 2016.

CRUZ, J. C. M.; GOUVEIA, A. M. G.; SOUZA, K. C.; BRAZ, G. F.; TEIXEIRA, B. M.; HEINEMANN, M. B.; LEITE, R. C.; REIS, J. K. P.; PINHEIRO, R. R.; ANDRIOLI, A. Caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) detection in semen of endangered goat breeds by nested polymerase chain reaction. v. 85, p. 149–152, 2009a.

CRUZ, R.B.; BORGES PUTINI, V.; DOS SANTOS SANTANA, G.; SANTOS JORGE, J.; COELHO, I.; LIMA DA SILVA, D.; ZACHARIAS, F.; TIGRE, D.; BAHIA CERQUEIRA,

R. Estudo comparativo da sensibilidade e da especificidade de Elisa Indireto com o Teste de Imunodifusão em gel de agarose no diagnóstico sorológico da artrite-encefalite caprina (CAEV). **Revista Acadêmica: Ciência Animal**, v. 7, n. 3, p. 355, 2009b.

CRUZ, J. C. M.; SINGH, D. K.; LAMARA, A.; CHEBLOUNE, Y. Small ruminant lentiviruses (SRLVs) break the species barrier to acquire new host range. **Viruses**, v. 5, n. 7, p. 1867–1884, 2013.

CUTLIP, R.C.; LEHMKUHL, H.D.; JACKSON, T.A. Intrauterine transmission of ovine progressive pneumonia virus. **American Journal of Veterinary Research**, v.42, n.10, p.1795-1797, 1981.

CUTLIP, R.C.; LEHMKUHL, H.D.; WOOD, R.L.; BROGDEN, K.A. Arthritis associated with ovine progressive pneumonia. **American Journal of Veterinary Research**, v.46, n.1, p.65-68, 1985.

CUTLIP, R.C.; LEHMKUHL, H.D.; BROGDEN, K.A.; SACKS, J.M. Breed susceptibility to ovine progressive pneumonia (maedi/visna) virus. **Veterinary Microbiology**, v.12, n.3, p.283-288, 1986.

CZOPOWICZ, M.; SZALUŚ-JORDANOW, O.; MICKIEWICZ, M.; WITKOWSKI, L.; MOROZ, A.; MARKOWSKA-DANIEL, I.; RECZYŃSKA, D.; BAGNICKA, E.; KABA, J. Fall in antibody titer to small ruminant lentivirus in the periparturient period in goats. **Small Ruminant Research**, v. 147, p. 37–40, 2017.

CZOPOWICZ, M.; SZALUŚ-JORDANOW, O.; MICKIEWICZ, M.; MOROZ, A.; WITKOWSKI, L.; BEREZNOWSKI, A.; MARKOWSKA-DANIEL, I.; BAGNICKA, E.; KABA, J. Relationship between the dissemination of small ruminant lentivirus infection in goat herds and opinion of farmers on the occurrence of arthritis. **PLoS One**, v13, n.9, p.1-10 2018a.

CZOPOWICZ, M.; SZALUŚ-JORDANOW, O.; MOROZ, A.; MICKIEWICZ, M.; WITKOWSKI, L.; MARKOWSKA-DANIEL, I.; BAGNICKA, E.; KABA, J. Use of two

commercial caprine arthritis-encephalitis immunoenzymatic assays for screening of arthritic goats. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 30, n. 1, p. 36–41, 2018b.

DALL PIZZOL, M.; RAVAZZOLO, A.P.; GONÇALVES, I.P.D.; HOTZEL, I.; FERNANDES, J.C.T.; MOOJEN, V. Maedi-Visna: Evidência de ovinos infectados no Rio Grande do Sul, Brasil, 1987-1989. **Arquivos da Faculdade de Veterinária da UFRGS**, v.17, p.65-76, 1989.

DAMASCENO, E. M.; PINHEIRO, R. R.; ANDRIOLI, A.; ALVES, F. S. F.; LIMA, A. M. C.; PEIXOTO, R. M.; ARAÚJO, J. F.; DAMASCENO, M. S.; BRANDÃO, I. S. Seroprevalence and associated risk factors of *Mycoplasma agalactiae* and investigation of coinfection with the caprine lentivirus in Rio Grande do Norte, Brazil. **Tropical Animal Health and Production**, v. 52, n. 4, p. 2111–2117, 2020.

DANTAS, T.V.M.; ARAÚJO, S.A.C.; PINHEIRO, R.R.; ARAGÃO, M.A.C.; SILVA, J.B.A.; RICARTE, A.R.F.; RIBEIRO, A.L.; TEIXEIRA, M.F.S. Desenvolvimento e padronização de um ELISA indireto para diagnóstico de maedi visna em ovinos. **Ciência Animal Brasileira**, v.9, n.1, p.181-187, 2008.

DE ANDRÉS, D.; KLEIN, D.; WATT, N. J.; BERRIATUA, E.; TORSTEINSDOTTIR, S.; BLACKLAWS, B. A.; HARKISS, G. D. Diagnostic tests for small ruminant lentiviruses. **Veterinary Microbiology**, v. 107, n. 1–2, p. 49–62, 2005.

DE ANDRÉS, X.; RAMÍREZ, H.; BERTOLOTTI, L.; SAN ROMÁN, B.; GLARIA, I.; CRESPO, H.; JÁUREGUI, P.; MINGUIJÓN, E.; JUSTE, R.; LEGINAGOIKOA, I.; PÉREZ, M.; LUJÁN, L.; BADIOLA, J. J.; POLLEDO, L.; GARCÍA-MARÍN, J. F.; RIEZU, J. I.; BORRÁS-CUESTA, F.; DE ANDRÉS, D.; ROSATI, S.; REINA, R.; AMORENA, B. An insight into a combination of ELISA strategies to diagnose small ruminant lentivirus infections. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 152, n. 3–4, p. 277–288, 2013.

DE BOER, G.F.; TERPSTRA, C.; HOUWERS, D.J.; HENDRIKS, J. Studies in epidemiology of maedi/visna in sheep. **Research in Veterinary Science**, v.26, n.2, p.202-208, 1979.

DE REGGE, N.; CAY, B. Development, validation and evaluation of added diagnostic value of a q(RT)-PCR for the detection of genotype A strains of small ruminant lentiviruses. **Journal of Virological Methods**, v.194, n.1-2, p.250-257, 2013.

DE MARTIN, E.; GOLOMINGI, A.; ZAHNO, M.; CACHIM, J.; DI LABIO, E.; PERLER, L.; ABRIL, C.; ZANONI, R.; BERTONI, G. Diagnostic response to a cross-border challenge for the Swiss caprine arthritis encephalitis virus eradication program. **Schweiz Arch Tierheilkd**, v. 161, n. 2, p. 93–104, 2019.

DE MIGUEL, R.; ARRIETA, M.; RODRÍGUEZ-LARGO, A.; ECHEVERRÍA, I.; RESENDIZ, R.; PÉREZ, E.; RUIZ, H.; PÉREZ, M.; DE ANDRÉS, D.; REINA, R.; DE BLAS, I.; LUJÁN, L. Worldwide prevalence of small ruminant lentiviruses in sheep: A systematic review and meta-analysis. **Animals**, v. 11, n. 3, p. 1–21, 2021.

DEUBELBEISS, M.; BLATTI-CARDINAUX, L.; ZAHNO, M. L.; ZANONI, R.; VOGT, H. R.; POSTHAUS, H.; BERTONI, G. Characterization of small ruminant lentivirus A4 subtype isolates and assessment of their pathogenic potential in naturally infected goats. **Virology Journal**, v. 11, n. 1, 2014.

DIAS, R. P.; PINHEIRO, R. R.; ANDRIOLI, A.; FARIAS, A. C.; SOUSA, A. L. M.; AZEVEDO, D. A. A.; ARAÚJO, J. F.; AGUIAR, T. D. F.; TEIXEIRA, M. F. S. Wharton's jelly cells from sheep umbilical cord maintained with different culture media are permissive to in vitro infection by Small Ruminant Lentiviruses. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, v. 68, n. 5, p. 1292–1300, 2016.

DOHOO, I.R.; HEANEY, D.P.; STEVENSON, R.G.; SAMAGH, B.S.; RHODES, C.S. The effects of maedi-visna virus infection on productivity in ewes. **Preventive Veterinary Medicine**, v.4, n.5-6, p.471-484, 1987.

DOLFINI, T.; CONRAD, L. F.; FLORES, I. V. C.; RAVAZZOLO, A. P. Comparison of primer pairs: Greater degeneracy improves small ruminant lentivirus (SRLVs) detection by seminested PCR. **Small Ruminant Research**, v. 123, n. 1, p. 189–192, 2015.

DORNELES, E. M. S.; GUIMARÃES, A. de S.; GOUVEIA, A. M. G.; COURA, F. M.; CARMO, F. B. Do; PAULETTI, R. B.; AZEVEDO, V.; LILENBAUM, W.; VITOR, R. W. de A.; PINHEIRO, R. R.; FERREIRA, A. C. R.; DASSO, M. G.; LAGE, A. P.; HEINEMANN, M. B. Seroprevalence of brucella ovis-epididymitis, smooth-brucella, leptospirosis, toxoplasmosis, and maedi-visna in sheep slaughtered in minas gerais State, BRAZIL. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 57, n. 2, 2020.

DUNGU, B.; VORSTER, J.; BATH, G.F.; VERWOERD, D.W. The effect of a natural maedi-visna virus infection on the productivity of South African sheep. **The Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v.67, n.2, p.87-96, 2000.

EAST, N. E.; ROWE, J. D.; DAHLBERG, J. E.; THEILEN, G. H.; PEDERSON, N. C. Modes of transmission of caprine arthritis-encephalitis virus infection. **Small Ruminant Research**, v. 10, n. 3, p. 251–262, 1993.

ECHEVERRÍA, I.; DE MIGUEL, R.; DE PABLO-MAISO, L.; GLARIA, I.; BENITO, A. A.; DE BLAS, I.; DE ANDRÉS, D.; LUJÁN, L.; REINA, R. Multi-Platform Detection of Small Ruminant Lentivirus Antibodies and Provirus as Biomarkers of Production Losses. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p.1-10, 2020.

ECHEVERRÍA, I.; DE MIGUEL, R.; ASÍN, J.; RODRÍGUEZ-LARGO, A.; FERNÁNDEZ, A.; PÉREZ, M.; DE ANDRÉS, D.; LUJÁN, L.; REINA, R. Replication of Small Ruminant Lentiviruses in Aluminum Hydroxide-Induced Granulomas in Sheep: a Potential New Factor for Viral Dissemination. **Journal of Virology**, v. 95, n. 2, p. 1-13, 2021.

ELLIS, T.; ROBINSON, W.; WILCOX, G. Effect of colostrum deprivation of goat kids on the natural transmission of caprine retrovirus infection. **Australian Veterinary Journal**, v. 60, n. 11, p. 326–329, 1983.

ELTAHIR, Y. M.; DOVAS, C. I.; PAPANASTASSOPOULOU, M.; KOUMBATI, M.; GIADINIS, N.; VERGHESE-NIKOLAKAKI, S.; KOPTOPOULOS, G. Development of a semi-nested PCR using degenerate primers for the generic detection of small ruminant lentivirus proviral DNA. **Journal of Virological Methods**, v. 135, n. 2, p. 240–246, 2006.

ERHOUMA, E.; GUIGUEN, F.; CHEBLOUNE, Y.; GAUTHIER, D.; LAKHAL, L. M.; GREENLAND, T.; MORNEX, J. F.; LEROUX, C.; ALOGNINOUBA, T. Small ruminant lentivirus proviral sequences from wild ibexes in contact with domestic goats. **Journal of General Virology**, v. 89, n. 6, p. 1478–1484, 2008.

ERIKSSON, K.; MCINNES, E.; RYAN, S.; TONKS, P.; MCCONNELL, I.; BLACKLAWS, B. CD4(+) T-cells are required for the establishment of maedi-visna virus infection in macrophages but not dendritic cells in vivo. **Virology**, v.258, n.2, p.355-364, 1999.

EROKSUZ, Y.; TIMURKAN, M. O.; KARABULUT, B.; INCILI, C. A.; BAYDAR, E.; CEVIK, A.; EROKSUZ, H. Clinical, Pathological and Molecular Findings in Caprine Arthritis – Encephalitis Virus Infection in Damascus Goats. **Acta Veterinaria**, v.72, n.3, p.324-333, 2022.

EVANS, M.; CALDOW, G.; DEL-POZO, J.; KELLY, R.; SCHOLES, S.; SARGISON, N. Visna in a UK flock and the biosecurity risk arising from the onward sale of likely infected pedigree stock. **Veterinary Record Case Reports**, 2021.

FEITOSA, A. L. V. L.; DA SILVA TEIXEIRA, M. F.; PINHEIRO, R. R.; DA CUNHA, R. M. S.; LIMA, J. P. M. S.; ANDRIOLI, A.; DANTAS, T. V. M.; DE MELO, V. S. P.; PINHEIRO, D. C. S. N. Phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses from Northern Brazil. **Small Ruminant Research**, v. 94, n. 1–3, p. 205–209, 2010.

FEITOSA, A. L. V. L.; TEIXEIRA, M. F. S.; PINHEIRO, R. R.; PINHEIRO, A. A.; AZEVEDO, D. A. A. De; ALVES, S. M. Primeiro Isolamento De Lentivírus De Pequenos Ruminantes Em Caprino Naturalmente Infectado Em Rebanho Do Rio Grande Do Norte, Brasil. **Arquivo Instituto Biológico**, v. 78, p. 501–505, 2011.

FERNANDES, M.A.; ARAÚJO, W.P.; CASTRO, R.S. Prevalência da infecção pelo vírus Maedi-Visna em ovinos da microrregião da grande São Paulo, Estado de São Paulo. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v.6, n.1, p.23-28, 2003.

FIENI, F.; ROWE, J.; VAN HOOSEAR, K.; BURUCOA, C.; OPPENHEIM, S.; ANDERSON, G.; MURRAY, J.; BONDURANT, R. Presence of caprine arthritis-encephalitis

virus (CAEV) infected cells in flushing media following oviductal-stage embryo collection. **Theriogenology**, v. 57, n. 2, p. 931–940, 2002.

FIENI, F.; ROWE, J.; VAN HOOSEAR, K.; BURUCOA, C.; OPPENHEIM, S.; ANDERSON, G.; MURRAY, J.; BONDURANT, R. Presence of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) proviral DNA in genital tract tissues of superovulated dairy goat does. **Theriogenology**, v. 59, n. 7, p. 1515–1523, 2003.

FRAS, M.; LEBOEUF, A.; LABRIE, F. M.; LAURIN, M. A.; SINGH SOHAL, J.; L'HOMME, Y. Phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses in mixed flocks: Multiple evidence of dual infection and natural transmission of types A2 and B1 between sheep and goats. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 19, p. 97–104, 2013.

GARCIA, M.; GALHARDO, M.; ARAUJO, W.P.; D'ANGELINO, J.L.; BASTOS, P.S.; ROSSINI, A.J. Caprine arthritis-encephalitis (CAE). Occurrence of positive sera in goats raised in Brazil. **Tropical Animal Health and Production**, v24, n.3, p.164, 1992.

GAYO, E.; POLLEDO, L.; PREZIUSO, S.; ROSSI, G.; BALSEIRO, A.; PÉREZ MARTÍNEZ, C.; GARCÍA IGLESIAS, M. J.; GARCÍA MARÍN, J. F. Serological ELISA results are conditioned by individual immune response in ovine maedi visna. **Small Ruminant Research**, v. 157, p. 27–31, 2017.

GAYO, E.; CUTERI, V.; POLLEDO, L.; ROSSI, G.; GARCÍA MARÍN, J. F.; PREZIUSO, S. Genetic characterization and phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses detected in Spanish Assaf sheep with different mammary lesions. **Viruses**, v. 10, n. 6, p.1-15, 2018.

GAYO, E.; POLLEDO, L.; MAGALDE, A.; BALSEIRO, A.; GARCÍA IGLESIAS, M.J.; PÉREZ MARTÍNEZ, C.; PREZIUSO, S.; ROSSI, G.; GARCÍA MARÍN, J.F. Characterization of minimal lesions related to the presence of visna/maedi virus in the mammary gland and milk of dairy sheep. **BMC Veterinary Research**, v.15, n.1, p.1-9, 2019.

GENDELMAN, H.E.; NARAYAN, O.; KENNEDY-STOSKOPF, S.; KENNEDY, P.G.; GHOTBI, Z.; CLEMENTS, J.E.; STANLEY, J.; PEZESHKPOUR, G. Tropism of sheep lentiviruses for monocytes: susceptibility to infection and virus gene expression increase

during maturation of monocytes to macrophages. **Journal of Virology**, v.58, n.1, p.67-74, 1986.

GERMAIN, K.; CROISE, B.; VALAS, S. Field evaluation of a gag/env heteroduplex mobility assay for genetic subtyping of small-ruminant lentiviruses. **Journal of General Virology**, v. 89, n. 8, p. 2020–2028, 2008.

GERMAIN, K.; VALAS, S. Distribution and heterogeneity of small ruminant lentivirus envelope subtypes in naturally infected French sheep. **Virus Research**, v. 120, n. 1–2, p. 156–162, 2006.

GJERSET, B.; STORSET, A. K.; RIMSTAD, E. Genetic diversity of small-ruminant lentiviruses: Characterization of Norwegian isolates of Caprine arthritis encephalitis virus. **Journal of General Virology**, v. 87, n. 3, p. 573–580, 2006.

GJERSET, B.; JONASSEN, C. M.; RIMSTAD, E. Natural transmission and comparative analysis of small ruminant lentiviruses in the Norwegian sheep and goat populations. **Virus Research**, v.125, n.2, p.153-161, 2007.

GJERSET, B.; RIMSTAD, E.; TEIGE, J.; SOETAERT, K.; JONASSEN, C. M. Impact of natural sheep-goat transmission on detection and control of small ruminant lentivirus group C infections. **Veterinary Microbiology**, v. 135, n. 3–4, p. 231–238, 2009.

GIAMMARIOLI, M.; BAZZUCCHI, M.; PUGGIONI, G.; BRAJON, G.; DEI GIUDICI, S.; TACCORI, F.; FELIZIANI, F.; DE MIA, G. M. Phylogenetic analysis of small ruminant lentivirus (SRLV) in Italian flocks reveals the existence of novel genetic subtypes. **Virus Genes**, v. 43, n. 3, p. 380–384, 2011.

GLARIA, I.; REINA, R.; CRESPO, H.; DE ANDRÉS, X.; RAMÍREZ, H.; BIESCAS, E.; PÉREZ, M. M.; BADIOLA, J.; LUJÁN, L.; AMORENA, B.; DE ANDRÉS, D. Phylogenetic analysis of SRLV sequences from an arthritic sheep outbreak demonstrates the introduction of CAEV-like viruses among Spanish sheep. **Veterinary Microbiology**, v. 138, n. 1–2, p. 156–162, 2009.

GLARIA, I.; REINA, R.; RAMÍREZ, H.; DE ANDRÉS, X.; CRESPO, H.; JAUREGUI, P.; SALAZAR, E.; LUJÁN, L.; PÉREZ, M. M.; BENAVIDES, J.; PÉREZ, V.; POLLEDO, L.; GARCÍA-MARÍN, J. F.; RIEZU, J. I.; BORRÁS, F.; AMORENA, B.; DE ANDRÉS, D. Visna/Maedi virus genetic characterization and serological diagnosis of infection in sheep from a neurological outbreak. **Veterinary Microbiology**, v. 155, n. 2–4, p. 137–146, 2012.

GOGOLEWSKI, R. P.; ADAMS, D. S.; MCGUIRE, T. C.; BANKS, K. L.; CHEEVERS, W. P. Antigenic cross-reactivity between caprine arthritis-encephalitis, visna and progressive pneumonia viruses involves all virion-associated proteins and glycoproteins. **Journal of General Virology**, v. 66, n. 6, p. 1233–1240, 1985.

GOMEZ-LUCIA, E.; BARQUERO, N.; DOMENECH, A. Maedi-Visna virus: current perspectives. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v.9, p. 11–21, 2018.

GONZÁLEZ, L.; JUSTE, R.A.; CUERVO, L.A.; IDIGORAS, I.; SAEZ DE OCARIZ, C. Pathological and epidemiological aspects of the coexistence of maedi-visna and sheep pulmonary adenomatosis. **Research in Veterinary Science**, v.54, n.2, v.140-146, 1993.

GONZALES, J. C. V.; DOMINGO, C. Y. J.; ABES, N. S.; GUTIERREZ, C. A.; VILLANUEVA, M. A.; MINGALA, C. N. Concordance of competitive enzyme linked immunosorbent assay and nested-polymerase chain reaction in the detection of caprine arthritis-encephalitis virus. **Small Ruminant Research**, v. 115, n. 1–3, p. 134–139, 2013.

GORRELL, M.D.; BRANDON, M.R.; SHEFFER, D.; ADAMS, R.J.; NARAYAN, O. Ovine lentivirus is macrophagetropic and does not replicate productively in T lymphocytes. **Journal of Virology**, v.66, n.5, 2679-2688, 1992.

GREENWOOD, P.L. Effects of caprine arthritis-encephalitis virus on productivity and health of dairy goats in New South Wales, Australia. **Preventive Veterinary Medicine**, v.22, n.1-2, p.71-87, 1995.

GREGO, E.; PROFITI, M.; GIAMMARIOLI, M.; GIANNINO, L.; RUTILI, D.; WOODALL, C.; ROSATI, S. Genetic Heterogeneity of Small Ruminant Lentiviruses

Involves Immunodominant Epitope of Capsid Antigen and Affects Sensitivity of Single-Strain-Based Immunoassay. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 9, n. 4, p. 828–832, 2002.

GREGO, E.; BERTOLOTTI, L.; CARROZZA, M. L.; PROFITI, M.; MAZZEI, M.; TOLARI, F.; ROSATI, S. Genetic and antigenic characterization of the matrix protein of two genetically distinct ovine lentiviruses. **Veterinary Microbiology**, v. 106, n. 3–4, p. 179–185, 2005.

GREGO, E.; BERTOLOTTI, L.; QUASSO, A.; PROFITI, M.; LACERENZA, D.; MUZ, D.; ROSATI, S. Genetic characterization of small ruminant lentivirus in Italian mixed flocks: Evidence for a novel genotype circulating in a local goat population. **Journal of General Virology**, v. 88, n. 12, p. 3423–3427, 2007.

GREGO, E.; LACERENZA, D.; REINA ARIAS, R.; PROFITI, M.; ROSATI, S. Serological characterization of the new genotype E of small ruminant lentivirus in roccaverano goat flocks. **Veterinary Research Communications**, v. 33, n. SUPPL. 1, p. 137–140, 2009.

GREGO, E.; REINA, R.; LANFREDINI, S.; TURSI, M.; FAVOLE, A.; PROFITI, M.; LUNGU, M. M.; PERONA, G.; GAY, L.; STELLA, M. C.; DEMENEGHI, D. Viral load, tissue distribution and histopathological lesions in goats naturally and experimentally infected with the Small Ruminant Lentivirus Genotype E (subtype E1 Roccaverano strain). **Research in Veterinary Science**, v. 118, n. January, p. 107–114, 2018.

GREGORY, L.; CARDOSO, M.V.; BIRGEL JUNIOR, E.H.; TEIXEIRA, S.R.; LARA, M.C.C.S.H.; RIZZO, H.; ANGELINI, M.; MENEGHINI, R.C.M.; BENESI, F.J. Ocorrência de artrite em ovino causada por *Mycoplasma* spp. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.71, n.2, p.233-235, 2004.

GREGORY, L.; SILVA, L.C.L.C.; ANGELINI, M.; LARA, M.C.C.S.H.; FRANCHINI, M.L.; RIZZO, H.; CARDOSO, M.V.; BENESI, F.J.; CASTRO, R.S. Avaliação clínica de caprinos acometidos por artrite. Diferencial entre artrite viral (CAE) e bacteriana (*Mycoplasma* spp.) em dois casos atendidos no hospital veterinário da FMVZ-USP. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.73, n.2, p.247-249, 2006.

GREGORY, L.; BIRGEL JUNIOR, E. H.; LARA, M. C. C. S. H.; ANGELINI, M.; ARAÚJO, W. P.; RIZZO, H.; MAIORKA, P. C.; CASTRO, R. S.; KIRALY, A. C. M.; BENESI, F. J.; BIRGEL, E. H. Clinical features of indurative mastitis caused by caprine arthritis encephalitis virus. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 2, n. 2, p. 64–68, 2009a.

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. Detecção 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, 2009b.

GREGORY, L.; HASEGAWA, M. Y.; CASTRO, R. S.; KELLER, L. W.; DURIGON, E. L.; PAIVA, D. Detecção do vírus da artrite encefalite caprina no sêmen através das técnicas de PCR e NESTED-PCR. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 78, n. 4, p. 599–603, 2011.

GREGORY, L.; LARA, M. C. C. S. H.; KIRALY, A. C. M.; HASEGAWA, M. Y.; RIZZO, H.; HENRIQUES, L. C. S.; ROSSI, R. S.; CASTRO, R. S. Pesquisa de anticorpos contra Maedi-Visna em ovinos nas Microrregiões de Botucatu, Campinas, Piedade e São Paulo, Estado de São Paulo. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.80, n.1, p. 107–110, 2013.

GREGORY, L.; ALEMAN, M. A. R.; BALARO, M. F. A.; ROSATI, S.; BETTINI, A.; CARVALHO, J. S.; CEOL, M.; FRANCO, M. F.; GAETA, N. C.; TAVELLA, A.. Small ruminant lentiviruses indirect genotyping in brazilian sheep. In: I CONGRESSO INTERNACIONAL DE SANIDADE DE PEQUENOS RUMINANTES E I CONGRESSO INTERNACIONAL DE LENTIVIROSES DE PEQUENOS RUMINANTES, 18.; 2019, São Paulo. **Anais...** São Paulo: Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, 2020. p. 61-104.

GROSSI, P.; GIUDICE, C.; BERTOLETTI, I.; CIOCCARELLI, G.; BROCCHI, E.; CAMMARATA, G.; GELMETTI, D. Immunohistochemical detection of the p27 capsid protein of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) in bone-marrow cells of seropositive goats. **Journal of Comparative Pathology**, v.133, n.2-3, p.197-200, 2005.

GUDMUNDSSON, B.; BJARNADOTTIR, H.; KRISTJANSDOTTIR, S.; JONSSON, J.J. Quantitative assays for maedi-visna virus genetic sequences and mRNA's based on RT-PCR with real-time FRET measurements. **Virology**, v.307, n.1, p.135-142, 2003.

GUILHERME, R. F.; AZEVEDO, S. S.; DA COSTA, D. F.; DE AZEVEDO, E. O.; DE CASTRO, R. S.; ALVES, C. J. Serological survey of lentivirus infection in goats and sheep slaughtered in the State of Paraíba, semiarid of Northeastern Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 38, n. 3, p. 1641–1646, 2017a.

GUILHERME, R. F.; AZEVEDO, S. S.; HIGINO, S. S. S.; ALVES, F. S. F.; SANTIAGO, L. B.; LIMA, A. M. C.; PINHEIRO, R. R.; ALVES, C. J. Caracterização epidemiológica e fatores de risco associados à infecção por lentivírus de pequenos ruminantes na região do semiárido paraibano, Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 6, p. 544–548, 2017b.

HAAS, D.J.; TORRES, A.C.D. Doenças de notificação obrigatória em caprinos e ovinos no Brasil de 1999 a 2019. **Science and Animal Health**, v.9, n.1, p.25-43, 2021.

HAFLIDADÓTTIR, B.S.; MATTHÍASDÓTTIR, S.; AGNARSDÓTTIR, G.; TORSTEINSDÓTTIR, S.; PÉTURSSON, G.; ANDRÉSSON, Ó.S.; ANDRÉSDÓTTIR, V. Mutational analysis of a principal neutralization domain of visna/maedi virus envelope glycoprotein. **The Journal of General Virology**, v.89, n.3, p.716-721, 2008.

HANANEH, W.; BARHOOM, S. Outbreak of Maedi-Visna in Sheep and Goats in Palestine. **World Applied Sciences Journal**, v. 7, n. 1, p. 19–23, 2009.

HANSON, J.; HYDBRING, E.; OLSSON, K. A long term study of goats naturally infected with caprine arthritis-encephalitis virus. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.37, n.1, p.31-39, 1996.

HARMACHE, A.; BOUYAC, M.; AUDOLY, G.; HIEBLOT, C.; PEVERI, P.; VIGNE, R.; SUZAN, M. The vif gene is essential for efficient replication of caprine arthritis encephalitis virus in goat synovial membrane cells and affects the late steps of the virus replication cycle. **Journal of Virology**, v.69, n.6, p.3247-3257, 1995.

HASEGAWA, M. Y.; JR, E. B. S. M.; LARA, M. C. C. S. H.; CASTRO, R. S.; RODRIGUES, J. N. M.; ARAÚJO, J.; KELLER, L. W.; BRANDÃO, P. E.; RIZZO, H.; BARBOSA, M. L.; GAETA, N. C.; ROSSI, R. S.; DURIGON, E. L.; GREGORY, L. Small ruminant lentivirus variants and related clinical features in goats from southeastern Brazil. **Small Ruminant Research**, v. 140, p. 32–36, 2016.

HASEGAWA, M. Y.; CUSTÓDIO DE SOUZA HUNOLD LARA, M. do C.; MONTEFORTE CASSARO VILLA LOBOS, E.; CARRILLO GAETA, N.; HAYASHI, M.; SHIRAYAMA, L.; SOARES DE CASTRO, R.; GREGORY, L. An experimental study on the vertical transmission of caprine arthritis-encephalitis virus from naturally infected females to their offspring. **Small Ruminant Research**, v. 149, p. 23–27, 2017a.

HASEGAWA, M. Y.; LARA, M. do C. C. S. H.; GAETA, N. C.; MARQUES, J. A.; RIBEIRO, B. L. M.; ROSSI, R. S.; MARQUES, E. C.; GREGORY, L. Transmissibilidade de Lentivírus de Pequenos Ruminantes para cabritos e cabras adultas por meio de sêmen infectado experimentalmente. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 8, p. 805–812, 2017b.

HEATON, M.P.; CLAWSON, M.L.; CHITKO-MCKOWN, C.G.; LEYMASTER, K.A.; SMITH, T.P.; HARHAY, GP, WHITE, S.N.; HERRMANN-HOESING, L.M.; MOUSEL, M.R.; LEWIS, G.S.; KALBFLEISCH, T.S.; KEEN, J.E.; LAEGREID, W.W. Reduced lentivirus susceptibility in sheep with TMEM154 mutations. **PLoS Genetics**, v.8, n.1, p.1-12, 2012.

HERRMANN-HOESING, L. M.; PALMER, G. H.; KNOWLES, D. P. Evidence of proviral clearance following postpartum transmission of an ovine lentivirus. **Virology**, v. 362, n. 1, p. 226–234, 2007.

HERRMANN-HOESING, L.M.; WHITE, S.N.; MOUSEL, M.R.; LEWIS, G.S.; KNOWLES, D.P. Ovine progressive pneumonia provirus levels associate with breed and Ovar-DRB1. **Immunogenetics**, v.60, n.12, p.749-758, 2008.

HERRMANN-HOESING, L. M.; NOH, S. M.; WHITE, S. N.; SNEKVIK, K. R.; TRUSCOTT, T.; KNOWLES, D. P. Peripheral ovine progressive pneumonia provirus levels correlate with and predict histological tissue lesion severity in Naturally Infected Sheep. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 16, n. 4, p. 551–557, 2009.

HIGHLAND, M.A. Small Ruminant Lentiviruses: Strain Variation, Viral Tropism, and Host Genetics Influence Pathogenesis. **Veterinary Pathology**, v.54, n.3, p.353-354, 2017.

HOSMER, D.; LEMESHOW, S. 1989. Applied Logistic Regression. John Wiley and Sons Inc., New York. 307p.

HÖTZEL, I.; BASTOS, E.S.; RAVAZZOLO, A.P.; MOOJEN, V. Caprine arthritis-encephalitis vírus: isolation and identification in Rio Grande do Sul, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.26, n.11, p.1175-1179, 1993.

HOUWERS, D.J.; KÖNIG, C.D.; BAKKER, J.; DE BOER, M.J.; PEKELDER, J.J.; SOL, J.; VELLEMA, P.; DE VRIES, G. Maedi-visna control in sheep. III: Results and evaluation of a voluntary control program in The Netherlands over a period of four years. **The Veterinary Quarterly**, v.9, n.1, p.29-36, 1987.

HOUWERS, D.J.; VAN DER MOLEN, E.J. A five-year serological study of natural transmission of maedi-visna virus in a flock of sheep, completed with post mortem investigation. **Zentralbl Veterinarmed B**, v.34, n.6, p.421-431, 1987.

HOUWERS, D.J.; NAUTA, I.M. Immunoblot analysis of the antibody response to ovine lentivirus infections. **Veterinary Microbiology**, v.19, p.127-139, 1989.

HOUWERS, D.J.; VISSCHER, A.H.; DEFIZE, P.R. Importance of ewe/lamb relationship and breed in the epidemiology of maedi-visna virus infections. **Research in Veterinary Science**, v.46, n.1, p.5-8, 1989.

HUSO, D. L.; NARAYAN, O.; HART, G. W. Sialic acids on the surface of caprine arthritis-encephalitis virus define the biological properties of the virus. **Journal of virology**, v. 62, n. 6, p. 1974–1980, 1988.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Produção da Pecuária Municipal**. Rio de Janeiro, v.48, n.1, p.1-16, 2020.

ILLIUS, A. W.; LIEVAART-PETERSON, K.; MCNEILLY, T. N.; SAVILL, N. J. Epidemiology and control of maedi-visna virus: Curing the flock. **PLoS ONE**, v. 15, n. 9, p. 1–24, 2020.

JARCZAK, J.; KABA, J.; RECZYŃSKA, D.; BAGNICKA, E. Impaired Expression of Cytokines as a Result of Viral Infections with an Emphasis on Small Ruminant Lentivirus Infection in Goats. **Viruses**, v.8, n.7. p.1-12, 2016.

JOLLY, P.E.; HUSO, D.; HART, G.; NARAYAN, O. Modulation of lentivirus replication by antibodies. Non-neutralizing antibodies to caprine arthritis-encephalitis virus enhance early stages of infection in macrophages, but do not cause increased production of virions. **The Journal of General Virology**, v.70, n.8, p.2221-2226, 1989.

JOLLY, P.E.; GANGOPADHYAY, A.; CHEN, S.; REDDY, P.G.; WEISS, H.L.; SAPP, W.J. Changes in the leukocyte phenotype profile of goats infected with the caprine arthritis encephalitis virus. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.56, n.1-2, p.97-106, 1997.

JONES, S.; MCKAY, H.; EDEN, L.; BOLLARD, N.; DUNHAM, S.; DAVIES, P.; TARLINTON, R. Clearance of Maedi-visna infection in a longitudinal study of naturally infected rams is associated with homozygosity for the TMEM154 resistance allele. **Journal of medical microbiology**, v. 71, n. 2, p.1-6, 2022.

JUGANARU, M.; REINA, R.; BERTOLOTTI, L.; STELLA, M. C.; PROFITI, M.; ARMENTANO, M.; BOLLO, E.; AMORENA, B.; ROSATI S, S. In vitro properties of small ruminant lentivirus genotype E. **Virology**, v. 410, n. 1, p. 88–95, 2011.

JUSTE, R.A.; KWANG, J.; DE LA CONCHA-BERMEJILLO, A. Dynamics of cell-associated viremia and antibody response during the early phase of lentivirus infection in sheep. **American Journal of Veterinary Research**, v.59, n.5, p.563-568, 1998.

JUSTE, R.A.; OTT, T.L.; KWANG, J.; BAZER, F.W.; DE LA CONCHA-BERMEJILLO, A. Effects of recombinant ovine interferon-tau on ovine lentivirus replication and progression of disease. **The Journal of General Virology**, v.81, p.525-532, 2000.

JUSTE, R. A.; VILLORIA, M.; LEGINAGOIKOA, I.; UGARTE, E.; MINGUIJON, E. Milk production losses in Latxa dairy sheep associated with small ruminant lentivirus infection. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 176, n. January, p. 104886, 2020.

KABA, J.; BAGNICKA, E.; CZOPOWICZ, M.; NOWICKI, M.; WITKOWSKI, L.; SZALUS-JORDANOW, O. Long-term study on the spread of caprine arthritis-encephalitis in a goat herd. **Central European Journal of Immunology**, v.36, n.3, p.170-173, 2011.

KABA, J.; STRZAŁKOWSKA, N.; JÓŹWIK, A.; KRZYZEWSKI, J.; BAGNICKA, E. Twelve-year cohort study on the influence of caprine arthritis-encephalitis virus infection on milk yield and composition. **Journal of Dairy Science**, v. 95, n. 4, p. 1617–1622, 2012.

KABA, J.; CZOPOWICZ, M.; GANTER, M.; NOWICKI, M.; WITKOWSKI, L.; NOWICKA, D.; SZALUS-JORDANOW, O. Risk factors associated with seropositivity to small ruminant lentiviruses in goat herds. **Research in Veterinary Science**, v. 94, n. 2, p. 225–227, 2013.

KARR, B.M.; CHEBLOUNE, Y.; LEUNG, K.; NARAYAN, O. Genetic characterization of two phenotypically distinct North American ovine lentiviruses and their possible origin from caprine arthritis-encephalitis virus. **Virology**, v.225, n.1, p.1-10, 1996.

KEEN, J.E.; HUNGERFORD, L.L.; LITTLEDIKE, E.T.; WITTUM, T.E.; KWANG, J. Effect of ewe ovine lentivirus infection on ewe and lamb productivity. **Preventive Veterinary Medicine**, v.30, n.2, p.155-169, 1997.

KENNEDY-STOSKOPF, S.; NARAYAN, O.; STRANDBERG, J.D. The mammary gland as a target organ for infection with caprine arthritis-encephalitis virus. **Journal of Comparative Pathology**, v.95, n.4, p.609-617, 1985.

KENNEDY-STOSKOPF, S.; ZINK, C.; NARAYAN, O. Pathogenesis of ovine lentivirus-induced arthritis: phenotypic evaluation of T lymphocytes in synovial fluid, synovium, and peripheral circulation. *Clinical Immunology and Immunopathology*, v.52, n.2, p.323-330, 1989.

KRISTBJÖRNSDÓTTIR, H.B.; ANDRÉSDÓTTIR, V.; SVANSSON, V.; TORSTEINSDÓTTIR, S.; MATTHÍASDÓTTIR, S.; ANDRÉSSON, O.S. The vif gene of maedi-visna virus is essential for infectivity in vivo and in vitro. *Virology*, v.318, n.1, p.350-359, 2004.

KALOGIANNI, A. I.; BOSSIS, I.; EKATERINIADOU, L. V; GELASAKIS, A.I. Etiology, epizootiology and control of Maedi-Visna in Dairy Sheep : A Review. *Animals*, v.10, n.1, 1–15, 2020.

KALOGIANNI, A. I.; STAVROPOULOS, I.; CHAINTOUTIS, S. C.; BOSSIS, I.; GELASAKIS, I. Serological, Molecular and Culture-Based Diagnosis of Lentiviral Infections in Small Ruminants. *Viruses*, v. 13, p. 1–15, 2021.

KNOWLES, D. JR.; CHEEVERS, W.; MCGUIRE, T.; STEM, T.; GORHAM, J. Severity of arthritis is predicted by antibody response to gp135 in chronic infection with caprine arthritis-encephalitis virus. *Journal of Virology*, v.64, n.5, p.2396-2398, 1990.

KNOWLES, D. P.; EVERMANN, J. F.; SHROPSHIRE, C.; VANDERSCHALIE, J.; BRADWAY, D.; GEZON, H. M.; CHEEVERS, W. P. Evaluation of agar gel immunodiffusion serology using caprine and ovine lentiviral antigens for detection of antibody to caprine arthritis-encephalitis virus. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 32, n. 1, p. 243–245, 1994.

KUHAR, U.; BARLIČ-MAGANJA, D.; GROM, J. Phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses detected in Slovenia. *Veterinary Microbiology*, v. 162, n. 1, p. 201–206, 2013.

KUHAR, U.; VENGUŠT, D. Ž.; VENGUŠT, G. Serological Survey of Small Ruminant Lentivirus Infections in Free-Ranging Mouflon and Chamois in Slovenia. *Animals*, v. 12, p.1-6, 2022.

LACERENZA, D.; GIAMMARIOLI, M.; GREGO, E.; MARINI, C.; PROFITI, M.; RUTILI, D.; ROSATI, S. Antibody response in sheep experimentally infected with different small ruminant lentivirus genotypes. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 112, n. 3–4, p. 264–271, 2006.

LACERENZA, D.; GENOVESE, F.; PROFITI, M.; NUCERA, D.; ROSATI, S. Characterization of an immunodominant epitope of small ruminant lentivirus (SRLV) nucleoprotein. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 125, n. 3–4, p. 361–367, 2008.

LAGO, N.; LÓPEZ, C.; PANADERO, R.; CIENFUEGOS, S.; PATO, J.; PRIETO, A.; DÍAZ, P.; MOURAZOS, N.; FERNÁNDEZ, G. Seroprevalence and risk factors associated with Visna/Maedi virus in semi-intensive lamb-producing flocks in northwestern Spain. **Preventive Veterinary Medicine**, v.103, n.2-3, p.163-169, 2012.

LAMARA, A.; FIENI, F.; MSELLI-LAKHAL, L.; TAINTURIER, D.; CHEBLOUNE, Y. Efficient replication of caprine arthritis-encephalitis virus in goat granulosa cells. **Virus Research**, v. 79, n. 1–2, p. 165–172, 2001.

LAMARA, A.; FIENI, F.; MSELLI-LAKHAL, L.; CHATAGNON, G.; BRUYAS, J. F.; TAINTURIER, D.; BATTUT, I.; FORNAZERO, C.; CHEBLOUNE, Y. Early embryonic cells from in vivo-produced goat embryos transmit the caprine arthritis - Encephalitis virus (CAEV). **Theriogenology**, v. 58, n. 6, p. 1153–1163, 2002a.

LAMARA, A.; FIENI, F.; MSELLI-LAKHAL, L.; TAINTURIER, D.; CHEBLOUNE, Y. Epithelial cells from goat oviduct are highly permissive for productive infection with caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV). **Virus Research**, v.87, n.1, 69-77, 2002b.

LAMARA, A.; FIENI, F.; CHATAGNON, G.; LARRAT, M.; DUBREIL, L.; CHEBLOUNE, Y. Caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) replicates productively in cultured epididymal cells from goats. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v.36, n.4, p.397-404, 2013.

LARA, M.C.C.S.H.; BIRGEL JUNIOR, E.H.; REISCHAK, D.; MOOJEN, V.; GREGORY, L.; OLIVEIRA, J.C.F.; BIRGEL, E.H. Identificação imuno-sorológica de anticorpos anti-vírus da artrite-encefalite dos caprinos: comparação das técnicas de imunodifusão em gel ágar, ensaio imunoenzimático e imunofluorescência indireta. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.69, n.4, p.1-5, 2002.

LARA, M.C.C.S.H.; BIRGEL JUNIOR, E.H.; FERNANDES, M.A.; BIRGEL, E.H. Infecção experimental do vírus da artrite-encefalite dos caprinos em cabritos. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.70, n.1, p.51-54, 2003.

LARA, M. C. C. S. H.; BIRGEL JUNIOR, E. H.; GREGORY, L.; BIRGEL, E. H. Aspectos clínicos da artrite-encefalite dos caprinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, n. 6, p. 737–740, 2005.

LARA, M.C.C.S.H.; BIRGEL JÚNIOR, E.H.; BIRGEL, E.H. Possibility of vertical transmission of caprine arthritis-encephalitis vírus in neonate kids. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, n.4, p.553-555, 2005.

LARA, M.C.C.S.H.; VILLALOBOS, E.M.C.; CUNHA, E.M.S.; CHIEBAO, D.; GABRIEL, F.H.; PAULIN, L.; CASTRO, V.; NASSAR, A.F.C.; PIATTI, R.; OKUDA, L.; ROMALDINI, A.H.C.N.; FEDERSONI, I.S.P.; LUCCHESI FILHO, A.; FELÍCIO, A.L.A.; PINO, F.A.; AZEVEDO, S.S.; CARDOSO, M.V. Inquérito sorológico de lentivirose de pequenos ruminantes (Maedi-Visna e artrite-encefalite caprina) no estado de São Paulo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.50, n.1, p.18-25, 2013.

LARRUSKAIN, A.; BERNALES, I.; LUJÁN, L.; DE ANDRÉS, D.; AMORENA, B.; JUGO, B. M. Expression analysis of 13 ovine immune response candidate genes in Visna/Maedi disease progression. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 36, n. 4, p. 405–413, 2013.

LARRUSKAIN, A.; JUGO, B.M. Retroviral infections in sheep and goats: small ruminant lentiviruses and host interaction. **Viruses**, v.5, n.8, p.2043-2061, 2013.

LECHNER, F.; MACHADO, J.; BERTONI, G.; SEOW, H.F.; DOBBELAERE, D.A.; PETERHANS, E. Caprine arthritis encephalitis virus dysregulates the expression of cytokines in macrophages. **Journal of Virology**, v.71, n.10, p.7488-7497, 1997.

LEGINAGOIKA, I.; JUSTE, R. A.; BARANDIKA, J.; AMORENA, B.; DE ANDRÉS, D.; LUJÁN, L.; BADIOLA, J.; BERRIATUA, E. Extensive rearing hinders Maedi-Visna Virus (MVV) infection in sheep. **Veterinary Research**, v. 37, n. 6, p. 767–778, 2006.

LEGINAGOIKOA, I.; MINGUIJÓN, E.; BERRIATUA, E.; JUSTE, R. A. Improvements in the detection of small ruminant lentivirus infection in the blood of sheep by PCR. **Journal of Virological Methods**, v. 156, n. 1–2, p. 145–149, 2009.

LEITE, B.L.S.; MODOLO, J.R.; PADOVANI, C.R.; STACCHISSINI, A.V.M.; CASTRO, R.S.; SIMÕES, L.B. Avaliação da taxa de ocorrência da artrite encefalite caprina pelas regionais do escritório de Defesa Agropecuária do Estado de São Paulo, Brasil, e seu mapeamento por meio de sistema de informações geográficas. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.71, n.1, p.21-26, 2004.

LEITNER, G.; KRIFUCKS, O.; WEISBLIT, L.; LAVI, Y.; BERNSTEIN, S.; MERIN, U. The effect of caprine arthritis encephalitis virus infection on production in goats. **Veterinary Journal**, v.183, n.3, p.328-331, 2010.

LEGROTTAGLIE, R.; MARTINI, M.; BARSOTTI, G.; AGRIMI P. The effects of ovine lentivirus infection on some productive aspects in a Sardinian sheep flock from Italy. **Veterinary Research Communications**, v.23, n.2, p.123-1231, 1999.

LERONDELLE, C.; GODET, M.; MORNEX, J. F. Infection of primary cultures of mammary epithelial cells by small ruminant lentiviruses. **Veterinary Research**, v. 30, n. 5–6, p. 467–474, 1999.

LEROUX, C.; CORDIER, G.; MERCIER, I.; CHASTANG, J.; LYON, M.; QUÉRAT, G.; GREENLAND, T.; VIGNE, R.; MORNEX, J.F. Ovine aortic smooth muscle cells allow the replication of visna-maedi virus in vitro. **Archives of Virology**, v.140, n.1, 1-11, 1995.

LEROUX, C.; LERONDELLE, C.; CHASTANG, J.; MORNEX, J.F. RT-PCR detection of lentiviruses in milk or mammary secretions of sheep or goats from infected flocks. **Veterinary Research**, v.28, n.2, p.115-121, 1997.

LEROUX, C.; MORNEX, J. F. Retroviral infections in sheep and the associated diseases. **Small Ruminant Research**, v. 76, n. 1–2, p. 68–76, 2008.

LEROUX, C.; CRUZ, J. C. M.; MORNEX, J.-F. SRLVs: a genetic continuum of lentiviral species in sheep and goats with cumulative evidence of cross species transmission. **Current HIV research**, v. 8, n. 1, p. 94–100, 2010.

LIMA, P.P.; ROCHA, M.A.; STANCEK, D.; GOUVEIA, A.M.G.; OLIVEIRA, G.D.R. Vírus da artrite encefalite caprina: isolamento e caracterização de parte do gene gag. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.56, n.2, p.135-142, 2004.

LIMA, C.C.V.; COSTA, J.N.; SOUZA, T.S.; MARTINEZ, P.M.; COSTA NETO, A.O.; AZEVEDO, D.A.A.; PINHEIRO, R.R.; BRITO, R.L.L. Imunodiagnóstico para artrite encefalite caprina em rebanhos do semiárido baiano, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.35, n.4, p.358-364, 2013a.

LIMA, C.C.V.; COSTA, J.N.; SOUZA, T.S.; MARTINEZ, P.; COSTA NETO, A.O.C.; ANUNCIAÇÃO, A.V.M.; ALMEIDA, M.G.A.R.; ARAÚJO, B.R.; PINHEIRO, R.R. Inquérito soropidemiológico do lentivírus caprino e perfil das criações de caprinos na região do Baixo Médio São Francisco (BA). **Arquivos do Instituto Biológico**, v.80, n.3, p.288-296, 2013b.

LIMA, C. C. V. de; AYRES, M. C. C.; PINHEIRO, R. R.; COSTA, J. N.; SOUZA, T. S. de; PINHEIRO, A. A.; AZEVEDO, D. A. A.; SANTOS, V. W. S. dos. Transmission of caprine arthritis encephalitis virus between sheep. **Ciência Rural**, v. 48, n. 10, 2018.

LIPECKA, C.; JUNKUSZEW, A.; KUŹMAK, J.; GRUSZECK, T. M.; KOZACZYŃSKA, B.; OLECH, M.; BOJAR, W.; OSIŃSKI, Z.. Influence of Small Ruminant Lentivirus Infection on Reproductive Traits in Ewes. **Journal of Veterinary Research**, v..57, n.1, p.15-18, 2013.

L'HOMME, Y.; OUARDANI, M.; LÉVESQUE, V.; BERTONI, G.; SIMARD, C.; PISONI, G. Molecular characterization and phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses isolated from Canadian sheep and goats. **Virology Journal**, v.8, n.271, p.1-7, 2011.

L'HOMME, Y.; LEBOEUF, A.; ARSENAULT, J.; FRAS, M. Identification and characterization of an emerging small ruminant lentivirus circulating recombinant form (CRF). **Virology**, v.475, p.159-171, 2015.

LUJÁN, L.; PÉREZ, M.; DE ANDRÉS, D.; REINA, R. Pulmonary lentivirus infection in sheep. **Small Ruminant Research**, n. February, p. 0–1, 2019.

MACKENZIE, R.W.; OLIVER, R.E.; ROONEY, J.P.; KAGEI, H. A successful attempt to raise goat kids free of infection with caprine arthritis encephalitis virus in an endemically infected goat herd. **New Zealand Veterinary Journal**, v.35, n.11, p.184-186, 1987.

MARINHO, R.C.; MARTINS, G.R.; SOUZA, K.C.; BEZERRA JÚNIOR, R.Q.; TEIXEIRA, M.F.S. Detecção do vírus Maedi-Visna em amostras de lavado bronco-alveolar de ovinos através da técnica de Nested PCR utilizando diferentes pares de primers. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.44, p.1-6, 2016.

MARINHO, R. C.; MARTINS, G. R.; SOUZA, K. C.; SOUSA, A. L. M.; SILVA, S. T. C.; NOBRE, J. A.; TEIXEIRA, M. F. S. Duplex nested-PCR for detection of small ruminant lentiviruses. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 49, p. 83–92, 2018.

MARCHESIN, D.M.; MOOJEN, V.; RAVAZZOLO, A.P. Caracterização molecular parcial do gene *gag* de amostras do vírus da artrite encefalite caprina (CAEV) isoladas de animais naturalmente infectados no Rio Grande do Sul, Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.18, n.3-4, p.119-126, 1998.

MARSH, H. Progressive pneumonia in sheep. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.62, p.458–473, 1923.

MARTINEZ, P.; NUNES, J.; SAMPAIO, T.; NETO, C.; OLIVEIRA, A.; RIZALDO, R. Sistemas de criação de ovinos e ocorrência de anticorpos contra o vírus da Maedi- Visna na

microrregião de Juazeiro, BA. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.11, n.2, p. 342–353, 2010.

MARTINEZ, P. M.; COSTA, J. N.; DE SOUZA, T. S.; COSTA NETO, A. O.; PINHEIRO, R. R. Prevalência Sorológica Da Maedi-Visna Em Rebanhos Ovinos da Microrregião de Juazeiro por meio do Teste de imunodifusão em gel de ágar. **Ciência Animal Brasileira**, v. 12, n. 2, p. 322–329, 2011.

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. **Veterinary Journal**, v. 197, n. 2, p. 311–317, 2013.

MARTINS, G. R.; FÁTIMA, M.; BARROSO, I. C.; SOUZA, K. C.; CAVALCANTE, R.; ROSIVALDO, M.; BEZERRA, Q.; R, A. M. G.; TEIXEIRA, M. F. S.; C, B. I. C. S. K. Detecção do vírus Maedi-visna, por Nested-PCR no lavado bronco-alveolar de pulmões ovinos provenientes de abatedouro da região metropolitana de Fortaleza. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 36, n. 3, p. 312–316, 2014.

MARTINS, G. R.; MARINHO, R. C.; JUNIOR, R. Q. B.; ALVES, A. de O.; CÂMARA, L. M. C.; ALBUQUERQUE-PINTO, L. C.; TEIXEIRA, M. F. da S. Goat umbilical cord cells are permissive to small ruminant lentivirus infection in vitro. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 48, n. 1, p. 125–131, 2017.

MAZZINGHY, C. L.; ALMEIDA, K. de S.; VESCHI, J. L. A.; CASTRO, R. S. de; MARTINS, N. É. X.; SOUSA, M. G. Frequência de ovinos soropositivos para lentivírus de pequenos ruminantes no município de Colinas do Tocantins, estado do Tocantins, Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 83, n. 0, p. 1–5, 2016.

MCGUIRE, T.C.; KNOWLES, D.P JR.; DAVIS, W.C.; BRASSFIELD, A.L.; STEM, T.A.; CHEEVERS, W.P. Transmembrane protein oligomers of caprine arthritis-encephalitis lentivirus are immunodominant in goats with progressive arthritis. *Journal of Virology*, v.66, n.5, p.3247-3250, 1992.

MCNEILLY, T. N.; TENNANT, P.; LUJÁN, L.; PÉREZ, M.; HARKISS, G. D. Differential infection efficiencies of peripheral lung and tracheal tissues in sheep infected with Visna/maedi virus via the respiratory tract. **Journal of General Virology**, v. 88, n. 2, p. 670–679, 2007.

MCNEILLY, T. N.; BAKER, A.; BROWN, J. K.; COLLIE, D.; MACLACHLAN, G.; RHIND, S. M.; HARKISS, G. D. Role of Alveolar Macrophages in Respiratory Transmission of Visna/Maedi Virus. **Journal of Virology**, v. 82, n. 3, p. 1526–1536, 2008.

MELO, A.C.M.; FRANKE, C.R. Soroprevalência da infecção pelo vírus da artrite-encefalite caprina (Caev) no rebanho de caprinos leiteiros da região da Grande Fortaleza, Ceará, Brasil. **Ciência Rural**, v.27, n.1, p.113-117, 1997.

MELO, E. X.; ALMEIDA, E. C. De; MARIA, K.; MENDONÇA, N.; ALVES, S.; CARLOS, J.; SILVA, R.; FERNANDA, M.; MARVULO, V. Soroprevalência da infecção por lentivírus de pequenos ruminantes em abatedouros do estado de Pernambuco, Brasil. **Arquivos dos Instituto Biológico**, v.83, p.1–4, 2016.

MÉNDEZ, A. S. G; CERÓN TÉLLEZ, F.; TÓRTORA PÉREZ, J. L.; MARTÍNEZ RODRÍGUEZ, H. A.; GARCÍA FLORES, M. M.; RAMÍREZ ÁLVAREZ, H. Signature patterns in region V4 of small ruminant lentivirus surface protein in sheep and goats. **Virus Research**, v. 280, p.1-8, 2020.

MENDIOLA, W. P. S.; TÓRTORA, J. L.; MARTÍNEZ, H. A.; GARCÍA, M. M.; CUEVAS-ROMERO, S.; CERRITEÑO, J. L.; RAMÍREZ, H. Genotyping Based on the LTR Region of Small Ruminant Lentiviruses from Naturally Infected Sheep and Goats from Mexico. **BioMed Research International**, v. 2019, p.1-9, 2019.

MENDONÇA, C. E. D.; BARROS, S. L. B.; MENDONÇA, M. A. D.; GUIMARÃES, V. A. A.; PINHEIRO, R. R. Ocorrência de anticorpos contra o vírus Maedi-Visna em ovinos Santa Inês, no Estado de Sergipe, Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 80, n. 3, p. 346–351, 2013.

MICHIELS, R.; MAEL, E. Van; QUINET, C.; ADJADJ, N. R.; CAY, A. B.; REGGE, N. De. Comparative Analysis of Different Serological and Molecular Tests for the Detection of Small Ruminant Lentiviruses (SRLVs) in Belgian Sheep and Goats. **Viruses**, v.10. p. 1–15, 2018a.

MICHIELS, R.; VAN MAEL, E.; QUINET, C.; WELBY, S.; CAY, A. B.; DE REGGE, N. Seroprevalence and risk factors related to small ruminant lentivirus infections in Belgian sheep and goats. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 151, p. 13–20, 2018b.

MICHIELS, R.; ROELS, S.; VEREECKE, N.; MATHIJS, E.; MOSTIN, L.; DE REGGE, N. Species-specific humoral immune responses in sheep and goats upon small ruminant lentivirus infections inversely correlate with protection against virus replication and pathological lesions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, 1-29, 2021.

MICHIELS, R.; ADJADJ, N. R.; DE REGGE, N. Phylogenetic analysis of belgian small ruminant lentiviruses supports cross species virus transmission and identifies new subtype B5 strains. **Pathogens**, v. 9, n. 3, p. 1–13, 2020.

MINGUIJÓN, E.; REINA, R.; PÉREZ, M.; POLLEDO, L.; VILLORIA, M.; RAMÍREZ, H.; LEGINAGOIKOA, I.; BADIOLA, J. J.; GARCÍA-MARÍN, J. F.; DE ANDRÉS, D.; LUJÁN, L.; AMORENA, B.; JUSTE, R. A. Small ruminant lentivirus infections and diseases. **Veterinary Microbiology**, v. 181, n. 1–2, p. 75–89, 2015.

MODOLO, J. R.; STACHISSINI, A. V. M.; PADOVANI, C. R.; ARAUJO, J. P.; CASTRO, R. S.; RAVAZZOLO, A. P.; LEITE, B. L. S. PCR associated with agar gel immunodiffusion assay improve caprine arthritis-encephalitis (CAEV) control. **Small Ruminant Research**, v. 81, n. 1, p. 18–20, 2009.

MOLAEI, V.; ELTANANY, M.; LÜHKEN, G. First survey on association of TMEM154 and CCR5 variants with serological maedi-visna status of sheep in German flocks. **Veterinary Research**, v.49, n.1, p.1-10, 2018.

MOLAEI, V.; OTAROD, V.; ABDOLLAHI, D.; LÜHKEN, G. Lentivirus Susceptibility in Iranian and German sheep by determination of TMEM154 E35K. **Animals**, v. 9, p. 1–14, 2019.

MOLAEI, V.; BAZZUCCHI, M.; DE MIA, G. M.; OTAROD, V.; ABDOLLAHI, D.; ROSATI, S.; LÜHKEN, G. Phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses in Germany and Iran suggests their expansion with domestic sheep. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 2243, 2020.

MOOJEN, V.; SOARES H.C.; RAVAZZOLO, A.P.; DAL PIZZOL, M.; GOMES, M. Evidência de infecção por lentivírus (maedi visna/artrite encefalite caprina) em caprinos no Rio Grande do Sul, Brasil. **Arquivos da Faculdade de Veterinária UFRGS**, v.14, p.77-78, 1986.

MORDASINI, F.; VOGT, H. R.; ZAHNO, M. L.; MAESCHLI, A.; NENCI, C.; ZANONI, R.; PETERHANS, E.; BERTONI, G. Analysis of the antibody response to an immunodominant epitope of the envelope glycoprotein of a lentivirus and its diagnostic potential. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 3, p. 981–991, 2006.

MORETTI, R.; SARTORE, S.; COLITTI, B.; PROFITI, M.; CHESSA, S.; ROSATI, S.; SACCHI, P. Susceptibility of different TMEM154 genotypes in three Italian sheep breeds infected by different SRLV genotypes. **Veterinary Research**, v.53, n.1, p.1-7, 2022.

MORIN, T.; GUIGUEN, F.; BOUZAR, B. A.; VILLET, S.; GREENLAND, T.; GREZEL, D.; GOUNEL, F.; GALLAY, K.; GARNIER, C.; DURAND, J.; ALOGNINOUBA, T.; MSELLI-LAKHAL, L.; MORNEX, J.-F.; CHEBLOUNE, Y. Clearance of a Productive Lentivirus Infection in Calves Experimentally Inoculated with Caprine Arthritis-Encephalitis Virus. **Journal of Virology**, v. 77, n. 11, p. 6430–6437, 2003.

MOROZ, A.; CZOPOWICZ, M.; SOBCZAK-FILIPIAK, M.; DOLKA, I.; RZEWUSKA, M.; KIZERWETTER-ŚWIDA, M.; CHROBAK-CHMIEL, D.; MICKIEWICZ, M.; WITKOWSKI, L.; SZALUŚ-JORDANOW, O.; NALBERT, T.; POTÂRNICHE, A. V.; BARSZCZ, K.; MARKOWSKA-DANIEL, I.; PUCHAŁA, R.; BAGNICKA, E.; KABA, J.

The Prevalence of Histopathological Features of Pneumonia in Goats with Symptomatic Caprine Arthritis-Encephalitis. **Pathogens**, v. 11, n. 6, p.1-16, 2022.

MOTHA, M.X.; RALSTON, J.C. Evaluation of ELISA for detection of antibodies to CAEV in milk. **Veterinary Microbiology**, v.38, n.4, p.359-367, 1994.

MSELLI-LAKHAL, L.; GUIGUEN, F.; FORNAZERO, C.; DU, J.; FAVIER, C.; DURAND, J.; GREZEL, D.; BALLEYDIER, S.; MORNEX, J.F.; CHEBLOUNE, Y. Goat milk epithelial cells are highly permissive to CAEV infection in vitro. **Virology**, v.259, n.1, p.67-73, 1999.

MURPHY, B.G.; HÖTZEL, I.; JASMER, D.P.; DAVIS, W.C.; KNOWLES, D. TNFalpha and GM-CSF-induced activation of the CAEV promoter is independent of AP-1. **Virology**, v.352, n.1, p.188-99, 2006.

MURPHY, B.; JASMER, D.P.; WHITE, S.N.; KNOWLES, D. Localization of a TNF-activated transcription site and interactions with the gamma activated site within the CAEV U3 70 base pair repeat. **Virology**, v.364, n.1, p.196-207, 2007.

MURPHY, B.; MCELLIOTT, V.; VAPNIARSKY, N.; OLIVER, A.; ROWE, J. Tissue tropism and promoter sequence variation in caprine arthritis encephalitis virus infected goats. **Virus Research**, v.151, n.2, p.177-184, 2010.

MURPHY, B.; HILLMAN, C.; CASTILLO, D.; VAPNIARSKY, N.; ROWE, J. The presence or absence of the gamma-activated site determines IFN gamma-mediated transcriptional activation in CAEV promoters cloned from the mammary gland and joint synovium of a single CAEV-infected goat. **Virus Research**, v.163, n.2, p.537-545, 2012.

MURPHY, B.G.; CASTILLO, D.; METE, A.; VOGEL, H.; GOLDSMITH, D.; BARRO, M.; GONZALES-VIERA, O. Caprine Arthritis Encephalitis Virus Is Associated with Renal Lesions. **Viruses**, v.13, n.6, p.1-14, 2021.

MUSSI, J. M. S.; GOUVEIA, A. M. G.; CORTEZ, A.; LAGE, A. P.; GUIMARÃES, A. D. S.; HEINEMANN, M. B. Use of serological diagnostic techniques in the control and

eradication of caprine arthritis encephalitis: an update. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 52, n. 4, p. 283, 2015.

MUZ, D.; OĞUZOĞLU, T. Ç.; ROSATI, S.; REINA, R.; BERTOLOTTI, L.; BURGU, I. First molecular characterization of visna/maedi viruses from naturally infected sheep in Turkey. **Archives of Virology**, v. 158, n. 3, p. 559–570, 2013.

NALBERT, T.; CZOPOWICZ, M.; SZALUŚ-JORDANOW, O.; WITKOWSKI, M.; WITKOWSKI, L.; SŁONIEWSKA, D.; RECZYŃSKA, D.; BAGNICKA, E.; KABA, J. Impact of the subclinical small ruminant lentivirus infection of female goats on the litter size and the birth body weight of kids. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 165, p. 71–75, 2019.

NALBERT, T.; CZOPOWICZ, M.; SZALUS-JORDANOW; O.; MOROZ, A.; MICKIEWICZ, M.; WITKOWSKI, L.; MARKOWSKA-DANIEL, I.; PUCHALA, R.; BAGNICKA, E.; KABA, J. Effect of Immediately-After-Birth Weaning on the Development of Goat Kids Born to Small Ruminant Lentivirus-Positive dams. **Animals**, v. 9, p.1-9, 2019.

NALBERT, T.; CZOPOWICZ, M.; SZALUŚ-JORDANOW, O.; WITKOWSKI, L.; MOROZ, A.; MICKIEWICZ, M.; MARKOWSKA-DANIEL, I.; SŁONIEWSKA, D.; BAGNICKA, E.; KABA, J. The effect of the subclinical small ruminant lentivirus infection of female goats on the growth of kids. **PLoS ONE**, v. 15, n. 3, p. 1–11, 2020.

NARAYAN, O.; CLEMENTS, J.E.; STRANDBERG, J.D.; CORK, L.C.; GRIFFIN, D.E. Biological characterization of the virus causing leukoencephalitis and arthritis in goats. **The Journal of General Virology**, v.50, n.1, p.69-79, 1980.

NARAYAN, O.; WOLINSKY, J.S.; CLEMENTS, J.E.; STRANDBERG, J.D.; GRIFFIN, D.E.; CORK, L.C. Slow virus replication: the role of macrophages in the persistence and expression of visna viruses of sheep and goats. **The Journal of General Virology**, v.59, n. 2, 345-56, 1982.

NARAYAN, O.; CORK, L. C. Lentiviral diseases of sheep and goats: Chronic pneumonia leukoencephalomyelitis and arthritis. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 7, n. 1, p. 89–98, 1985.

NARAYAN, O.; CLEMENTS, J.E. Biology and pathogenesis of lentiviruses. **The Journal of General Virology**, v.70, Pt 7, 1617-1639, 1989.

NARAYAN, O.; CORK, L.C. (Eds.). Caprine arthritis-encephalitis virus. In: DINTER, Z.; MOREIN, B. **Virus infections of ruminants Amsterdam**, Netherlands: Elsevier Science, 1990. p.441-452.

NARDELLI, S.; BETTINI, A.; CAPELLO, K.; BERTONI, G.; TAVELLA, A. Eradication of caprine arthritis encephalitis virus in the goat population of South Tyrol, Italy: analysis of the tailing phenomenon during the 2016–2017 campaign. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 32, n. 4, p. 589–593, 2020.

NASCIMENTO, C. B.; PINHEIRO, R. R.; ALVES, F. S. F.; BRITO, R. L. L. de; RODRIGUES, A. de S.; BEZERRA E SILVA, R. A.; PAULA, N. R. de O.; BATISTA, M. do C. de S. Ferramentas diagnósticas de Lentivirose de Pequenos Ruminantes: padronização da técnica de ELISA indireto. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 81, n. 1, p. 9–15, 2014.

NASCIMENTO-PENIDO, P.M.P.; PENIDO, A.O.; GALINARI, G.C.F.; HEINEMANN, M.B.; LEITE, R.C. Ocorrência do vírus da artrite encefalite caprina (CAEV) em cabras leiteiras produzidas em sistema intensivo confinado no estado de Minas Gerais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.37, n.6, p.577-581, 2017.

NOGAROL, C.; BERTOLOTTI, L.; KLEVAR, S.; PROFITI, M.; GJERSET, B.; ROSATI, S. Serological characterization of small ruminant lentiviruses: A complete tool for serotyping lentivirus infection in goat. **Small Ruminant Research**, v. 176, p. 42–46, 2019.

NORD, K.; ADNØY, T. Effects of infection by caprine arthritis-encephalitis virus on milk production of goats. **Journal of Dairy Science**, v.80, n.10, p.2391-2397, 1997.

NOWICKA, D.; CZOPOWICZ, M.; MICKIEWICZ, M.; SZALUŚ-JORDANOW, O.; WITKOWSKI, L.; BAGNICKA, E.; KABA, J. Diagnostic performance of ID Screen® MVV-CAEV Indirect Screening ELISA in identifying small ruminant lentiviruses-infected goats. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 17, n. 3, p. 501–506, 2014.

NOWICKA, D.; CZOPOWICZ, M.; BAGNICKA, E.; RZEWUSKA, M.; STRZAŁKOWSKA, N.; KABA, J. Influence of small ruminant lentivirus infection on cheese yield in goats. *The Journal of Dairy Research*, v.82, n.1, p.102-106, 2015.

Organização Mundial de Saúde Animal. OIE. **Manual de testes diagnósticos e vacinas para animais terrestre**, 2006. Disponível em: <<http://www.oie.int>>. Acesso em: fev. 2021.

OLECH, M.; CROISE, B.; KUZMAK, J.; VALAS, S. Evidence for interspecies transmission of small ruminant lentiviruses in sheep and goats in Poland. **Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy**, v.53, p.165-168, 2009.

OLECH, M.; RACHID, A.; CROISÉ, B.; KUŹMAK, J.; VALAS, S. Genetic and antigenic characterization of small ruminant lentiviruses circulating in Poland. **Virus Research**, v. 163, n. 2, p. 528–536, 2012.

OLECH, M.; VALAS, S.; KUŹMAK, J. Epidemiological survey in single-species flocks from Poland reveals expanded genetic and antigenic diversity of small ruminant lentiviruses. **PLoS ONE**, v. 13, n. 3, p. 1–15, 2018.

OLECH, M.; KUŹMAK, J. Compartmentalization of Subtype A17 of Small Ruminant Lentiviruses between Blood and Colostrum in Infected Goats Is Not Exclusively Associated to the env Gene. **Viruses**, v. 11, n. 3, p.1-14, 2019.

OLECH, M.; MURAWSKI, M.; KUŹMAK, J. Molecular analysis of small-ruminant lentiviruses in Polish flocks reveals the existence of a novel subtype in sheep. **Archives of Virology**, v.164, n.4, p.1193-1198, 2019.

OLECH, M.; KUŹMAK, J. Molecular characterization of small ruminant lentiviruses of subtype A5 detected in naturally infected but clinically healthy goats of carpathian breed. **Pathogens**, v. 9, n. 12, p. 1–16, 2020.

OLECH, M.; OSIŃSKI, Z.; KUŹMAK, J. Seroprevalence of small ruminant lentivirus (SRLV) infection in wild cervids in Poland. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 176, p.1-7, 2020.

OLECH, M.; ROPKA-MOLIK, K.; SZMATOŁA, T.; PIÓRKOWSKA, K.; KUŹMAK, J. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding toll-like receptors 7 and 8 and their association with proviral load of srlvs in goats of polish carpathian breed. **Animals**, v. 11, n. 7, p.1-14 2021.

OLECH, M.; BOMBA, A.; KUŹMAK, J. Quasispecies Composition of Small Ruminant Lentiviruses Found in Blood Leukocytes and Milk Epithelial Cells. **Viruses**, v. 13, n. 12, p.1-13, 2021.

OLECH, M.; KUŹMAK, J. Molecular Characterization of Small Ruminant Lentiviruses in Polish Mixed Flocks Supports Evidence of Cross Species Transmission, Dual Infection, a Recombination Event, and Reveals the Existence of New Subtypes within Group A. **Viruses**, v. 13, n. 12, p. 2529, 2021.

OLECH, M.; KYCKO, A.; KUŹMAK, J. Molecular Characterization of Small Ruminant Lentiviruses Isolated from Polish Goats with Arthritis. **Viruses**, v. 14, n. 4, p.1-23, 2022.

OLIVEIRA, M.M.M.; MELO, M.A.; ANDRADE, P.P.; GOMES, S.M.; CAMPOS, A.C.; NASCIMENTO, S.A.; CASTRO, R.S. Western Blot para o diagnóstico das infecções pelos lentivírus de pequenos ruminantes em caprinos: um método simples para a produção de antígeno. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.75, n.3, p. 263–270, 2008.

OLIVER, R. E.; MCNIVEN, R. A.; JULIAN, A. F.; POOLE, W. S. Experimental infection of sheep and goats with caprine arthritis-encephalitis virus. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 30, n. 10, p. 158–159, 1982.

ÓSKARSSON, T.; HREGGVIDSDÓTTIR, H. S.; AGNARSDÓTTIR, G.; MATTHÍASDÓTTIR, S.; OGMUNDSÓTTIR, M. H.; JÓNSSON, S. R.; GEORGSSON, G.; INGVARSSON, S.; ANDRÉSSON, Ó. S.; ANDRÉSDÓTTIR, V. Duplicated Sequence

Motif in the Long Terminal Repeat of Maedi-Visna Virus Extends Cell Tropism and Is Associated with Neurovirulence. **Journal of Virology**, v. 81, n. 8, p. 4052–4057, 2007.

PATTON, K. M.; BILDFELL, R. J.; ANDERSON, M. L.; CEBRA, C. K.; VALENTINE, B. A. Fatal caprine arthritis encephalitis virus-like infection in 4 Rocky Mountain goats (*Oreamnos americanus*). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 24, n. 2, p. 392–396, 2012.

PAULA, N. R. de O.; ANDRIOLI, A.; CARDOSO, J. de F. S.; PINHEIRO, R. R.; SOUSA, F. M. L.; SOUZA, K. C. de; ALVES, F. S. F.; CAMPELLO, C. C.; RICARTE, A. R. F.; TEIXEIRA, M. F. da S. Profile of the Caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) in blood, semen from bucks naturally and experimentally infected in the semi-arid region of Brazil. **Small Ruminant Research**, v. 85, n. 1, p. 27–33, 2009.

PEETERS, M.; ESU-WILLIAMS, E.; VERGNE, L.; MONTAVON, C.; MULANGA-KABEYA, C.; HARRY, T.; IBIRONKE, A.; LESAGE, D.; PATREL, D.; DELAPORTE, E. Predominance of Subtype A and G HIV Type 1 in Nigeria, with Geographical Differences in Their Distribution. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v.16, n.4, p.315–325, 2000.

PEIXOTO, R. M.; ANDRIOLI, A.; PINHEIRO, R. R.; ALVES, F. S. F.; DOS SANTOS, V. W. S.; DE SOUZA, M. M.; DE AZEVEDO, D. A. A.; DAMASCENO, E. M.; TEIXEIRA, M. F. da S. *Mycoplasma agalactiae* in Dairy Goat Flocks Bred in State of Ceará in Association with Caprine Arthritis Encephalitis Virus. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, n. 1, p. 1–7, 2018.

PEIXOTO, R. M.; SOUSA, A.L.M.; ARAÚJO, J.F.; PINHEIRO, R. R. Western Blot no imunodiagnóstico de lentivírus de pequenos ruminantes. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.49, pub. 1781, p. 1–11, 2021.

PÉPIN, M.; VITU, C.; RUSSO, P.; MORNEX, J.F.; PETERHANS, E. Maedi-visna virus infection in sheep: a review. **Veterinary Research**, v.29, n.3-4, p.341-367, 1998.

PÉRETZ, G.; BUGNARD, F.; CALAVAS, D. Study of a prevention programme for caprine arthritis-encephalitis. **Veterinary research**, v. 25, n. 2–3, p. 322–326, 1994.

PÉREZ, M.; BIESCAS, E.; DE ANDRÉS, X.; LEGINAGOIKOA, I.; SALAZAR, E.; BERRIATUA, E.; REINA, R.; BOLEA, R.; DE ANDRÉS, D.; JUSTE, R. A.; CANCER, J.; GRACIA, J.; AMORENA, B.; BADIOLA, J. J.; LUJÁN, L. Visna/maedi virus serology in sheep: Survey, risk factors and implementation of a successful control programme in Aragón (Spain). **Veterinary Journal**, v. 186, n. 2, p. 221–225, 2010.

PÉREZ, M.; MUÑOZ, J. A.; BIESCAS, E.; SALAZAR, E.; BOLEA, R.; DE ANDRÉS, D.; AMORENA, B.; BADIOLA, J. J.; REINA, R.; LUJÁN, L. Successful Visna/maedi control in a highly infected ovine dairy flock using serologic segregation and management strategies. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 112, n. 3–4, p. 423–427, 2013.

PÉREZ, M.; BIESCAS, E.; REINA, R.; GLARIA, I.; MARÍN, B.; MARQUINA, A.; SALAZAR, E.; ÁLVAREZ, N.; de ANDRÉS, D.; FANTOVA, E.; BADIOLA, J.J.; AMORENA, B.; LUJÁN, L. Small ruminant lentivirus-induced arthritis: clinicopathologic findings in sheep infected by a highly replicative SRLV B2 genotype. **Veterinary Pathology**, v.52, n.1, p.132-139, 2015.

PERRY, L.L.; WILKERSON, M.J.; HULLINGER, G.A.; CHEEVERS, W.P. Depressed CD4+ T lymphocyte proliferative response and enhanced antibody response to viral antigen in chronic lentivirus-induced arthritis. **The Journal of Infectious Diseases**, v.171, n.2, p.328-334, 1995.

PERSSON, Y.; ANDERSSON, E.; FRÖSSLING, J.; WENSMAN, J. J. Occurrence of CAE and CLA in Swedish Dairy Goats and Comparison of Serum and Milk as Sampling Material. **Dairy**, v. 3, n. 1, p. 190–198, 11 mar. 2022.

PETERHANS, E.; GREENLAND, T.; BADIOLA, J.; HARKISS, G.; BERTONI, G.; AMORENA, B.; ELIASZEWICZ, M.; JUSTE, R.A.; KRABNIG, R.; LAFONT, J.P.; LENIHAN, P.; PÉTURSSON, G.; PRITCHARD, G.; THORLEY, J.; VITU, C.; MORNEX, J.F.; PÉPIN, M. Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes. **Veterinary Research**, v.35, n.3, p.257-274, 2004.

PETERSON, K.; BRINKHOF, J.; HOUWERS, D. J.; COLENBRANDER, B.; GADELLA, B. M. Presence of pro-lentiviral DNA in male sexual organs and ejaculates of small ruminants. **Theriogenology**, v. 69, n. 4, p. 433–442, 2008.

PETURSSON, G., NATHANSON, N., GEORGSSON, G., PANITCH, H., PALSSON, P. A. Pathogenesis of visna. I. Sequential virologic, serologic, and pathologic studies. **Laboratory Investigation**, v.35, n.4, p.402-412, 1976.

PICOTTO, L. D.; FUENTEALBA, N. A.; BERTONI, G.; PATRUCCO, M.; SGUAZZA, G. H.; ECHEVERRIA, M. G.; PANELI, C. J. Argentinian small ruminant lentivirus (SRLV) p55gag antigen fused to maltose binding protein to use in SRLV serological confirmatory diagnosis. **Virus Research**, v. 296, p.1-6, 2021.

PINCZOWSKI, P.; SANJOSÉ, L.; GIMENO, M.; CRESPO, H.; GLARIA, I.; AMORENA, B.; DE ANDRÉS, D.; PÉREZ, M.; REINA, R.; LUJÁN, L. Small Ruminant Lentiviruses in Sheep: Pathology and Tropism of 2 Strains Using the Bone Marrow Route. **Veterinary Pathology**, v. 54, n. 3, p. 413–424, 2017.

PINHEIRO, R.R.; GOUVEIA, A.M.G.; ALVES, F.S.F. Prevalência da infecção pelo vírus da artrite encefalite caprina no Estado do Ceará, Brasil. **Ciência Rural**, v.31, n.3, p.449-454, 2001.

PINHEIRO, R. R.; GOUVEIA, A. M. G.; ALVES, F. S. F.; ANDRIOLI, A. Perfil de propriedades no estado do ceará relacionado à presença do lentivírus caprino. **Ciência Animal**, v. 14, n. 1, p. 29–37, 2004.

PINHEIRO, R.R.; TORRES, A.M.C.; GOUVEIA, A.M.G.; ANDRIOLI, A.; ALVES, F.S.F. Custos dos antígenos e dos testes de diagnóstico de lentivírus de pequenos ruminantes. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.28, n.3, p.110-113, 2006.

PINHEIRO, R. R.; ANDRIOLI, a; MARTINEZ, P. M.; CAPRINOS, E.; ANIMAL, S. D. S.; CAPRINA, A. E. Avaliação de antígenos para o diagnóstico de lentivírus em rebanho caprino sob programa de controle. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.77, n.1, p.133–137, 2010.

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. 2012. *Lentivirose em pequenos ruminantes: principais métodos de diagnóstico*. Sobral: Embrapa Caprinos e Ovinos, 42p.

PINHEIRO, D.N.S.; COSTA, J.N.; SOUZA, T.S.; SANTOS, V.W.S.; AZEVEDO, D.A.; COSTA NETO, A.O.; PINHEIRO, R.R. Serum epidemiological survey and risk factors investigation for lentivirus in goats from Sisal Region, Bahia, Brazil. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.85, p.1-6, 2018.

PISONI, G.; QUASSO, A.; MORONI, P. Phylogenetic analysis of small-ruminant lentivirus subtype B1 in mixed flocks: Evidence for natural transmission from goats to sheep. **Virology**, v. 339, n. 2, p. 147–152, 2005.

PISONI, G.; BERTONI, G.; PURICELLI, M.; MACCALLI, M.; MORONI, P. Demonstration of Coinfection with and Recombination by Caprine Arthritis-Encephalitis Virus and Maedi-Visna Virus in Naturally Infected Goats. **Journal of Virology**, v. 81, n. 10, p. 4948–4955, 2007a.

PISONI, G.; MORONI, P.; TURIN, L.; BERTONI, G. Compartmentalization of small ruminant lentivirus between blood and colostrum in infected goats. **Virology**, v. 369, n. 1, p. 119–130, 2007b.

PISONI, G.; BERTONI, G.; MANAROLLA, G.; VOGT, H. R.; SCACCABAROZZI, L.; LOCATELLI, C.; MORONI, P. Genetic analysis of small ruminant lentiviruses following lactogenic transmission. **Virology**, v. 407, n. 1, p. 91–99, 2010.

PLAZA, M.; SÁNCHEZ, A.; CORRALES, J.C.; DE LA FE, C.; CONTRERAS, A. Caprine arthritis encephalitis virus diagnosed by ELISA in lactating goats using milk samples. **Small Ruminant Research**, v.81, n.2-3, p.189-192, 2009.

POLLEDO, L.; GONZÁLEZ, J.; BENAVIDES, J.; MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, B.; FERRERAS, M. C.; MARÍN, J. F. G. Perivascular inflammatory cells in ovine Visna/maedi encephalitis and their possible role in virus infection and lesion progression. **Journal of NeuroVirology**, v. 18, n. 6, p. 532–537, 2012a.

POLLEDO, L.; GONZÁLEZ, J.; BENAVIDES, J.; MORALES, S.; MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, B.; DELGADO, L.; REINA, R.; GLARIA, I.; PÉREZ, V.; FERRERAS, M. C.; GARCÍA MARÍN, J. F. Patterns of Lesion and Local Host Cellular Immune Response in Natural Cases of Ovine Maedi-Visna. **Journal of Comparative Pathology**, v. 147, n. 1, p. 1–10, 2012b.

PONTI, W.; PAAPE, M.; BRONZO, V.; PISONI, G.; POLLERA, C.; MORONI, P. Phenotypic alteration of blood and milk leukocytes in goats naturally infected with caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV). **Small Ruminant Research**, v. 78, n. 1–3, p. 176–180, ago. 2008.

POTĂRNICHE, A. V.; CZOPOWICZ, M.; SZALUŚ-JORDANOW, O.; MOROZ, A.; MICKIEWICZ, M.; WITKOWSKI, L.; MARKOWSKA-DANIEL, I.; BAGNICKA, E.; CERBU, C.; OLAH, D.; SPINU, M.; KABA, J. Diagnostic accuracy of three commercial immunoenzymatic assays for small ruminant lentivirus infection in goats performed on individual milk samples. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 191, p.1-9, 2021.

PREZIUSO, S.; SANNA, E.; SANNA, M.P.; LODDO, C.; CERRI, D.; TACCINI, E.; MARIOTTI, F.; BRACA, G.; ROSSI, G.; RENZONI, G. Association of Maedi Visna virus with *Brucella ovis* infection in rams. **European Journal of Histochemistry**, v.47, n.2, p.151-158, 2003.

PREZIUSO, S.; RENZONI, G.; ALLEN, T. E.; TACCINI, E.; ROSSI, G.; DEMARTINI, J. C.; BRACA, G. Colostral transmission of maedi visna virus: Sites of viral entry in lambs born from experimentally infected ewes. **Veterinary Microbiology**, v. 104, n. 3–4, p. 157–164, 2004.

PURCHETTI, A.P.; PANIAGO, J.J.; COSTA, L.F.; CURZ, J.C.M.; BRAZ, G.F.; GOUVEIA, A.M.G.; PAIXÃO, T.A.; SANTOS, R.L.; HEINEMANN, M.B.. Distribution of caprine arthritis encephalitis virus provirus, RNA, and antigen in the Reproductive tract of one naturally and seven experimentally infected bucks. **Theriogenology**, v.80, p.933-939, 2013.

PYPER, J.M.; CLEMENTS, J.E.; GONDA, M.A.; NARAYAN, O. Sequence homology between cloned caprine arthritis encephalitis virus and visna virus, two neurotropic lentiviruses. **Journal of Virology**, v.58, n.2, p.665-670, 1986.

QUÉRAT, G.; BARBAN, V.; SAUZE, N.; FILIPPI, P.; VIGNE, R.; RUSSO, P.; VITU, C. Highly lytic and persistent lentiviruses naturally present in sheep with progressive pneumonia are genetically distinct. **Journal of Virology**, v.52, n.2, p.672-679, 1984.

QUERAT, G.; AUDOLY, G.; SONIGO, P.; VIGNE, R. Nucleotide sequence analysis of SA-OMVV, a visna-related ovine lentivirus: phylogenetic history of lentiviruses. **Virology**, v.175, n.2, p.434–447, 1990.

RACHID, A.; CROISÉ, B.; RUSSO, P.; VIGNONI, M.; LACERENZA, D.; ROSATI, S.; KUŽMAK, J.; VALAS, S. Diverse host-virus interactions following caprine arthritis-encephalitis virus infection in sheep and goats. **Journal of General Virology**, v. 94, n.3, p. 634–642, 2013.

RAMÍREZ, H.; ROMÁN, B.S.; GLARIA, I.; REINA, R.; HERNÁNDEZ, M.M.; DE ANDRÉS, X.; CRESPO, H.; HICHOU, B.; CIANCA, S.; GOÑI, C.; GRANDAS, A.; GARCÍA-PASTOR, L.; VIJIL, L.E.; QUINTÍN, F.; GRILLÓ, M.J.; DE ANDRÉS, D.; AMORENA, B. Antibody-based diagnosis of small ruminant lentivirus infection in seminal fluid. **Theriogenology**, v.72, n.8, p.1085-1096, 2009.

RAMÍREZ, H.; GLARIA, I.; ANDRÉS, X. de; MARTÍNEZ, H. A.; HERNÁNDEZ, M. M.; REINA, R.; IRÁIZOZ, E.; CRESPO, H.; BERRIATUA, E.; VÁZQUEZ, J.; AMORENA, B.; ANDRÉS, D. D. Recombinant small ruminant lentivirus subtype B1 in goats and sheep of imported breeds in Mexico. **Veterinary Journal**, v. 190, n. 1, p. 169–172, 2011.

RAMÍREZ, H.; REINA, R.; BERTOLOTTI, L.; CENOZ, A.; HERNÁNDEZ, M. M.; SAN ROMÁN, B.; GLARIA, I.; DE ANDRÉS, X.; CRESPO, H.; JÁUREGUI, P.; BENAVIDES, J.; POLLEDO, L.; PÉREZ, V.; GARCÍA-MARÍN, J. F.; ROSATI, S.; AMORENA, B.; DE ANDRÉS, D. Study of compartmentalization in the visna clinical form of small ruminant lentivirus infection in sheep. **BMC Veterinary Research**, v. 8, 2012.

RAMÍREZ, H.; REINA, R.; AMORENA, B.; de ANDRÉS, D.; MARTÍNEZ, H.A. Small Ruminant Lentiviruses: Genetic Variability, Tropism and Diagnosis. **Viruses**, v.5, p.1175–1207, 2013.

RAMÍREZ, H.; ECHEVERRÍA, I.; BENITO, A. A.; GLARIA, I.; BENAVIDES, J.; PÉREZ, V.; DE ANDRÉS, D.; REINA, R. Accurate diagnosis of small ruminant lentivirus infection is needed for selection of resistant sheep through TMEM154 E35k genotyping. **Pathogens**, v. 10, n. 1, p. 1–16, 2021.

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

RAVAZZOLO, A. P.; NENCI, C.; VOGT, H. R.; WALDVOGEL, A.; OBEXER-RUFF, G.; PETERHANS, E.; BERTONI, G. Viral load, organ distribution, histopathological lesions, and cytokine mRNA expression in goats infected with a molecular clone of the caprine arthritis encephalitis virus. **Virology**, v. 350, n. 1, p. 116–127, 2006.

RAVAZZOLO, A.N.; COSTA, U.M. Retroviridae. In: FLORES, E.F. **Virologia Veterinária, Virologia Geral e Doenças Víricas**. 3ª ed. Santa Maria: Editora da UFSM, 2017. p. 1021-1050.

REGGE, N. De; CAY, B. Development , validation and evaluation of added diagnostic value of a q(RT)-PCR for the detection of genotype A strains of small ruminant lentiviruses. **Journal of Virological Methods**, v. 194, n. 1–2, p. 250–257, 2013.

REINA, R.; MORA, M. I.; GLARIA, I.; GARCÍA, I.; SOLANO, C.; LUJÁN, L.; BADIOLA, J. J.; CONTRERAS, A.; BERRIATUA, E.; JUSTE, R.; MAMOUN, R. Z.; ROLLAND, M.; AMORENA, B.; DE ANDRÉS, D. Molecular characterization and phylogenetic study of Maedi Visna and Caprine Arthritis Encephalitis viral sequences in sheep and goats from Spain. **Virus Research**, v. 121, n. 2, p. 189–198, 2006.

REINA, R.; GREGO, E.; BERTOLOTTI, L.; DE MENEGHI, D.; ROSATI, S. Genome Analysis of Small-Ruminant Lentivirus Genotype E: a Caprine Lentivirus with Natural

Deletions of the dUTPase Subunit, vpr-Like Accessory Gene, and 70-Base-Pair Repeat of the U3 Region. **Journal of Virology**, v. 83, n. 2, p. 1152–1155, 2008.

REINA, R.; BERRIATUA, E.; LUJÁN, L.; JUSTE, R.; SÁNCHEZ, A.; DE ANDRÉS, D.; AMORENA, B. Prevention strategies against small ruminant lentiviruses: An update. **Veterinary Journal**, v. 182, n. 1, p. 31–37, 2009a.

REINA, R.; GREGO, E.; PROFITI, M.; GLARIA, I.; ROBINO, P.; QUASSO, A.; AMORENA, B.; ROSATI, S. Development of specific diagnostic test for small ruminant lentivirus genotype E. **Veterinary Microbiology**, v. 138, n. 3–4, p. 251–257, 2009b.

REINA, R.; BERLOTTI, L.; DEI GIUDICI, S.; PUGGIONI, G.; PONTI, N.; PROFITI, M.; PATTA, C.; ROSATI, S. Small ruminant lentivirus genotype E is widespread in Sarda goat. **Veterinary Microbiology**, v. 144, n. 1–2, p. 24–31, 2010.

REINA, R.; JUGANARU, M. M.; PROFITI, M.; CASCIO, P.; CERRUTI, F.; BERLOTTI, L.; DE MENEGHI, D.; AMORENA, B.; ROSATI, S. Immunological parameters in goats experimentally infected with SRLV genotype E, strain Roccaverano. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 139, n. 2–4, p. 237–244, 2011.

REINA, R.; DE ANDRÉS, D.; AMORENA, B. Immunization against small ruminant lentiviruses. **Viruses**, v. 5, n. 8, p. 1948–1963, 2013.

RIMSTAD, E.; EAST, N.E.; TORTEN, M.; HIGGINS, J.; DEROCK, E.; PEDERSEN, N.C. Delayed seroconversion following naturally acquired caprine arthritis-encephalitis virus infection in goats. **American Journal of Veterinary Research**, v.54, n.11, p.1858-1862, 1993.

RIMSTAD, E.; EAST, N.E.; TORTEN, M.; HIGGINS, J.; DEROCK, E.; PEDERSEN, N.C. Delayed seroconversion following naturally acquired caprine arthritis-encephalitis virus infection in goats. **American Journal of Veterinary Research**, v.54, n.11, p.1858-1562, 1998.

RIZZO, H.; SILVA, T.R.; PINHEIRO JÚNIOR, J.W.; JESUS, C.W.S.; RODRIGUES, H.B.; COSTA, C.B.; DELFINO, G.O.A.; SOUZA, A.C.S.N.; NASCIMENTO, S.A.; CASTRO, R.S. Ocorrência da infecção pelo vírus da artrite encefalite caprina em rebanhos de caprinos leiteiros do município de Poço Verde, Sergipe. **Ciência Animal**, v.26, n.2, p.51-67, 2016.

RIZZO, H.; JESUS, T. K. S.; CASTRO, R. S.; PINHEIRO JÚNIOR, J. W.; SOARES, L. L. S.; OLIVEIRA, C. C. M.; NASCIMENTO, S. A.; SILVA, T. R. Ocorrência e fatores de risco associados à infecção por lentivírus de pequenos ruminantes no Estado de Sergipe. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 6, p. 1043–1050, 2018.

ROBINSON, W. F.; ELLIS, T. M. Caprine arthritis-encephalitis virus infection: from recognition to eradication. **Australian veterinary journal**, v. 63, n. 8, p. 237–241, 1986.

RODRIGUES, A. S.; PINHEIRO, R. R.; DIAS, R. P.; ALVES, S. M.; SOUZA, T. S.; SOUZA, K. C.; ANDRIOLI, A. Padronização do ELISA indireto e Western Blot para diagnóstico da artrite-encefalite caprina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, n. 2, p. 417–424, 2014.

RODRIGUES, A. S.; PINHEIRO, R. R.; BRITO, R.L.L.; OLIVEIRA, L.S.; OLIVEIRA, E.L.; SANTOS, V.W.S.; ANDRIOLI, A.; SOUZA, T.S.; DIAS, R.P.; TEIXEIRA, M.F.S. Evaluation of caprine arthritis-encephalitis virus transmission in newborn goat kids. **Arquivos do Instituto Biológico**, 84, p.1-5, 2017.

RODRIGUES, A. S.; PINHEIRO, R. R.; BRITO, R. L. L.; ANDRIOLI, A.; OLIVEIRA, E. L.; SIDER, L. H.; SANTOS, V. W.; OLIVEIRA, L. S.; DIAS, R. P.; GOUVEIA, A. M. G.; TEIXEIRA, M. F. S. Avaliação de um controle estratégico da artrite encefalite caprina em rebanho caprino leiteiro. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 1, p. 139–146, 2018.

ROSATI, S.; PITTAU, M.; TOLARI, F.; ERRE, G.; KWANG, J. Genetic and antigenic characterization of caev (caprine arthritis-encephalitis virus) recombinant transmembrane protein. **Veterinary Microbiology**, v. 45, n. 4, p. 363–370, 1995.

ROSATI, S.; MANNELLI, A.; MERLO, T.; PONTI, N. Characterization of the immunodominant cross-reacting epitope of visna maedi virus and caprine arthritis-encephalitis virus capsid antigen. **Virus Research**, v. 61, n. 2, p. 177–183, 1999.

ROSATI, S.; PROFITI, M.; GREGO, E.; CARROZZA, M. L.; MAZZEI, M.; BANDECCHI, P. Antigenic variability of ovine lentivirus isolated in Italy. **Veterinary Research Communications**, v. 28, n. SUPPL. 1, p. 319–322, 2004a.

ROSATI, S.; PROFITI, M.; LORENZETTI, R.; BANDECCHI, P.; MANNELLI, A.; ORTOFFI, M.; TOLARI, F.; CIABATTI, I. M. Development of recombinant capsid antigen/transmembrane epitope fusion proteins for serological diagnosis of animal lentivirus infections. **Journal of Virological Methods**, v. 121, n. 1, p. 73–78, 2004b.

ROWE, J. D.; EAST, N. E. Risk factors for transmission and methods for control of caprine arthritis-encephalitis virus infection. **The Veterinary clinics of North America. Food animal practice**, v. 13, n. 1, p. 35–53, 1997.

RUTKOSKI, J.K.; WERENICZ, R.; REISCHAK, D.; WENDELSTEIN, A.C.; MOOJEN, V.; RAVAZZOLO, A.P. Detecção da infecção pelo vírus da artrite-encefalite caprina: imunodifusão em ágar e reação em cadeia da polimerase com “primers” degenerados. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária**, v.53, n.6, p.635-640, 2001.

RYAN, S.; TILEY, L.; MCCONNELL, I.; BLACKLAWS, B. Infection of dendritic cells by the Maedi-Visna lentivirus. **Journal of Virology**, n.74, v.21, 10096-10103, 2000.

SALTARELLI, M.; QUERAT, G.; KONINGS, D.A.; VIGNE, R.; CLEMENTS, J.E. Nucleotide sequence and transcriptional analysis of molecular clones of CAEV which generate infectious virus. **Virology**, v.179, n.1, p.347– 364, 1990.

SAMAN, E.; VAN EYNDE, G.; LUJAN, L.; EXTRAMIANA, B.; HARKISS, G.; TOLARI, F.; GONZÁLEZ, L.; AMORENA, B.; WATT, N.; BADIOLA, J. A new sensitive serological assay for detection of lentivirus infections in small ruminants. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v.6, n.5, p.734-40, 1999.

SÁNCHEZ, A.; CONTRERAS, A.; CORRALES, J.C.; MARCO, J.C. Relationships between infection with caprine arthritis encephalitis virus, intramammary bacterial infection and somatic cell counts in dairy goats. **The Veterinary Record**, v.148, n.23, p.711-714, 2001.

SÁNCHEZ, J. H.; MARTÍNEZ, H. A.; GARCÍA, M. M.; GARRIDO, G.; GÓMEZ, L.; AGUILAR, J. A.; DE ANDRÉS, D. F.; REINA, R.; RAMÍREZ, H. The presence of small ruminant lentiviruses in Mexican Pelibuey sheep. **Theriogenology**, v. 86, n. 8, p. 1953-1957.e1, 2016.

SANJOSÉ, L.; PINCZOWSKI, P.; CRESPO, H.; PÉREZ, M.; GLARIA, I.; GIMENO, M.; DE ANDRÉS, D.; AMORENA, B.; LUJÁN, L.; REINA, R. Diagnosing infection with small ruminant lentiviruses of genotypes A and B by combining synthetic peptides in ELISA. **Veterinary Journal**, v. 204, n. 1, p. 88–93, 2015.

SANJOSÉ, L.; CRESPO, H.; BLATTI-CARDINAUX, L.; GLARIA, I.; MARTÍNEZ-CARRASCO, C.; BERRIATUA, E.; AMORENA, B.; DE ANDRÉS, D.; BERTONI, G.; REINA, R. Post-entry blockade of small ruminant lentiviruses by wild ruminants. **Veterinary Research**, v.47, n.1, p.1-12, 2016.

SANTIAGO, L.B. ALVES, F.S.F.; PINHEIRO, R.R. Lentivirose de pequenos ruminantes e brucelose ovina no Brasil. Nota técnica, Sobral: Embrapa Caprinos e Ovinos: 2012. Acesso em:11/10/2020. Disponível em: <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/76781/1/NT-01.pdf>>.

SANTOS, P.B.; NOGUEIRA, F.; GARCIA, M.; FREITAS, C.; GODOI, H.; ARAÚJO, S.; XAVIER, M.; PAULO, J.; HADDAD, A.; MARIA, A.; PAIVA, M.; LIBERA, D. Blood and milk polymorphonuclear leukocyte and monocyte / macrophage functions in naturally caprine arthritis encephalitis virus infection in dairy goats *Veterinary Immunology and Immunopathology* Blood and milk polymorphonuclear leukocyte and monocyte / m. n. April, 2017.

SANTRY, L.A.; JONG, J.; GOLD, A.C.; WALSH, S.R.; MENZIES, P.I.; WOOTTON, S.K. Genetic characterization of small ruminant lentiviruses circulating in naturally infected sheep and goats in Ontario, Canada. **Virus Research**, v.175, n.1, p.30-44, 2013.

SARAFIDOU, T.; STAMATIS, C.; KALOZOUMI, G.; SPYROU, V.; FTHENAKIS, G.C.; BILLINIS, C.; MAMURIS, Z. Toll like receptor 9 (TLR9) polymorphism G520R in sheep is associated with seropositivity for Small Ruminant Lentivirus. **PLoS One**, v.8, n.5, p.1-5, 2013.

SARDI, S. I.; DE SENA, G. S. R.; CAMPOS, G. S.; SANTOS, G. R.; NETO, A. L. M.; DE AVILA, L. N. ocorrência de lentivírus de pequenos ruminantes no semiárido Baiano e perfil da caprino/ovinocultura na região. **Ciencia Animal Brasileira**, v. 13, n. 4, p. 494–503, 2012.

SCHAER, J.; CVETNIC, Z.; SUKALIC, T.; DÖRIG, S.; GRISIGER, M.; ISCARO, C.; FELIZIANI, F.; PFEIFER, F.; ORIGGI, F.; ZANONI, R. G.; ABRIL, C. E. Evaluation of Serological Methods and a New Real-Time Nested PCR for Small Ruminant Lentiviruses. **Pathogens**, v. 11, n. 2, p.1-21, 2022.

SCHOBORG, R.V.; SALTARELLI, M.J.; CLEMENTS, J.E. A Rev protein is expressed in caprine arthritis encephalitis virus (CAEV)-infected cells and is required for efficient viral replication. **Virology**, v.202, n.1, p.1-15, 1994.

SHAH, C.; BÖNI, J.; HUDER, J. B.; VOGT, H. R.; MÜHLHERR, J.; ZANONI, R.; MISEREZ, R.; LUTZ, H.; SCHÜPBACH, J. 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**, v. 319, n. 1, p. 12–26, 2004a.

SHAH, C.; HUDER, J. B.; BONI, J.; SCHONMANN, M.; MUHLHERR, J.; LUTZ, H.; SCHUPBACH, J. Direct Evidence for Natural Transmission of Small-Ruminant Lentiviruses of Subtype A4 from Goats to Sheep and Vice Versa. **Journal of Virology**, v. 78, n. 14, p. 7518–7522, 2004b.

SHEFFIELD, W. D.; NARAYAN, O.; STRANDBERG, J. D.; ADAMS, R. J. Visna-Maedi-like disease associated with an ovine retrovirus infection in a corriedale Sheep. **Veterinary Pathology**, v. 17, n. 5, p. 544–552, 1980.

SIGURDSSON, B.; GRIMSSON, H.; PALSSON, P.A. Maedi, a chronic, progressive infection of sheep's lungs. **The Journal of Infectious Diseases**, v.90, n.3, p. 233-41, 1952.

SIGURDSSON, B. Maedi, a slow progressive pneumonia of sheep: a epizootological and a pathological study. **British Veterinary Journal**, v.110, n.7, p.255-270, 1954.

SIGURDSSON, B.; PÁLSSON, P.A.; GRÍMSSON, H. Visna, a Demyelinating Transmissible Disease of Sheep. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v.16, n.3, p.389-403, 1957.

SIGURDSSON, B.; PALSSON, P.A. Visna of sheep; a slow, demyelinating infection. **British Journal of Experimental Pathology**, v.39, n.5, p.519-528, 1958.

SIGURDSSON, B.; PÁLSSON, P.A.; VAN BOGAERT, L. Pathology of visna. **Acta Neuropathol**, v.1, p.343-362, 1962.

SILVA, M. L. C. R.; CASTRO, R. S.; MAIA, R. C.; NASCIMENTO, S. A.; GOMES, A. L. V.; AZEVEDO, S. S. Lentivírus em caprinos leiteiros do semiárido paraibano: Prevalência de anticorpos, fatores de risco e detecção molecular. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 33, n. 4, p. 453-458, 2013.

SILVA, R.A.B.; BATISTA, M.C.S.; ALVES, R.P.A.; ALVES, F.S.F.; PINHEIRO, R.R.; DINIZ, B.L.M.; RÊGO, W.M.F.; CARDOSO, J.F.S.; PAULA, N.R.O. Investigação sorológica das lentivirose de pequenos ruminantes nas microrregiões homogêneas do Alto Médio Canindé, Picos e Floriano, Piauí, Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.84, p.1-8, 2017.

SIHVONEN, L.; NUOTIO, L.; RIKULA, U.; HIRVELÄ-KOSKI, V.; KOKKONEN, U. Preventing the spread of maedi-visna in sheep through a voluntary control programme in Finland. **Preventive Veterinary Medicine**, v.47, n.3, p.213-220, 2000.

SNOWDER, G.D.; GLIMP, H.A.; GATES, N.L.; GORHAM, J.R. Analysis of milk production and composition in ewes seropositive and seronegative for ovine progressive pneumonia virus. **SID Sheep Research Journal**, v.6, n.3, p.24-28, 1990a.

SNOWDER, G.D.; GATES, N.L.; GLIMP, H.A.; GORHAM, J.R. Prevalence and effect of subclinical ovine progressive pneumonia virus infection on ewe wool and lamb production. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.197, n.4, p.475-479, 1990b.

SOARES, R. R.; VIANA, F. A. M.; SOARES, D. M.; ROCHA, T. B.; DE SOUSA, L. H. V.; SANTOS, H. P.; DE MORAES PEREIRA, H. Serological evidence and spatial analysis of small ruminant lentiviruses in herds in Maranhão, Brazil. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 14, n. 4, p. 244–251, 2020.

SONIGO, P.; ALIZON, M.; STASKUS, K.; KLATZMANN, D.; COLE, S.; DANOS, O.; RETZEL, E.; TIOLLAIS, P.; HAASE, A.; WAIN-HOBSON, S. Nucleotide sequence of the visna lentivirus: relationship to the AIDS virus. **Cell**, v.42, n.1, p.369–382, 1985.

SOUSA; A.L.M.; PINHEIRO, R.R.; ARAÚJO, J.F.; SANTOS, V.W.S.; AZEVEDO, D.A.A.; PEIXOTO, R.M.; SOUZA, V.; ANDRIOLI, A.; DAMASCENO, E.M.; DANTAS, T.V.M.; TEIXEIRA, M.F.S. In vitro and in vivo evaluation of sodium dodecyl sulfate (SDS) as an inactivator of caprine lentivirus (CLV) in colostrum and milk. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária**, v.70, n.5, p.1459-1467, 2018.

SOUSA, M. M.; ANDRIOLI, A.; PINHEIRO, R. R.; ALVES, F. S. F.; DOS SANTOS, V. W. S.; DAMASCENO, E. M.; ARAÚJO, J. F.; DE SOUSA, A. L. M.; DA SILVA VIEIRA, L. An epidemiological study of caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) in breeder goats from Northeastern Brazil. **Semina:Ciencias Agrarias**, v. 40, n. 5, p. 1857–1866, 2019a.

SOUSA, A. L. M.; PINHEIRO, R. R.; ARAÚJO, J. F.; DE AZEVEDO, D. A. A.; PEIXOTO, R. M.; ANDRIOLI, A.; DA CRUZ SILVA BEZERRA, SABRINA TAINAH, & DA SILVA TEIXEIRA, MARIA FÁTIMA. Sodium dodecyl sulfate as a viral inactivator and future perspectives in the control of small ruminant lentiviruses. **Arquivos do Instituto Biológico**, v.86, p.1-9, 2019b.

SOUZA, K. C. de; PINHEIRO, R. R.; SANTOS, D. O.; BRITO, R. L. L. de; RODRIGUES, A. de S.; SIDER, L. H.; PAULA, N. R. O.; AVILA, A. A.; CARDOSO, J. de 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, K.C.; ANDRIOLI, A.; SIDER, L.H.; PINHEIRO, R.R.; BEZERRA JÚNIOR, R.Q.; PEIXOTO, R.M.; TEIXEIRA, M.F.S. Detecção de sequências de DNA proviral do vírus da artrite encefalite caprina em saliva. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.43, n.1266, p.1-6, 2015.

SOUZA, B.C.S; ARAÚJO, R. D. M. P.; NOGUEIRA, D. M.; DE LIMA, J. R. F.; DA COSTA, M. M.; DE MORAES PEIXOTO, R. Economic impact and epidemiological aspects of subclinical mastitis and caprine arthritis-encephalitis in the semiarid northeastern region of Brazil. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 15, n. 4, p. 310–315, 2021.

SYNGE, B.A.; RITCHIE, C.M. Elimination of small ruminant lentivirus infection from sheep flocks and goat herds aided by health schemes in Great Britain. **Veterinary Record: Journal of the British Veterinary Association**, v.6, n.19, p.739-743, 2013.

TARIBA, B.; KOSTELIC, A.; SALAMON, D.; ROIC, B.; BENIC, M.; BABIC, N.P.; SALAJPAL, K. Subclinical mastitis and clinical arthritis in French Alpine goats serologically positive for caprine arthritis-encephalitis virus. **Veterinarski Arhiv**, v.87, n.2, p.121-128, 2017.

TAVELLA, A.; BETTINI, A.; CEOL, M.; ZAMBOTTO, P.; STIFTER, E.; KUSSTATSCHER, N.; LOMBARDI, R.; NARDELI, S.; BEATO, M. S.; CAPELLO, K.; BERTONI, G. Achievements of an eradication programme against caprine arthritis encephalitis virus in South Tyrol, Italy. **The Veterinary record**, v. 182, n. 2, p. 51, 2017.

TAVELLA, A.; CAPELLO, K.; BERTONI, G.; BETTINI, A. Risk factors associated with the alpine multispecies farming system in the eradication of CAEV in South Tyrol, Italy. **Viruses**, v. 13, n. 10, p.1-8, 2021.

TEIXEIRA, W. C.; SANTOS, H. P.; VESCHI, J. L. A.; NASCIMENTO, S. A. do; SILVA, J. C. R.; MARVULO, M. F.; RIZZO, H.; CASTRO, R. S. Prevalência da infecção pelo Vírus da Artrite Encefalite Caprina em rebanhos caprinos do estado do Maranhão, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 38, n. 1, p. 1–6, 2016.

TESORO-CRUZ, E.; FERIA-ROMERO, I. A.; OROZCO-SUÁREZ, S.; HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, R.; SILVA-GARCÍA, R.; VALLADARES-SALGADO, A.; BEKKER-MÉNDEZ, V. C.; BLANCO-FAVELA, F.; AGUILAR-SETIÉN, A. Frequency of the Serological Reactivity Against the Caprine Arthritis Encephalitis Lentivirus gp135 in Children Who Consume Goat Milk. **Archives of Medical Research**, v. 40, n. 3, p. 204–207, 2009.

THOMANN, B.; FALZON, L. C.; BERTONI, G.; VOGT, H. R.; SCHÜPBACH-REGULA, G.; MAGOURAS, I. A census to determine the prevalence and risk factors for caprine arthritis-encephalitis virus and visna/maedi virus in the Swiss goat population. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 137, p. 52–58, 2017.

THORMAR, H. A Comparison of visna and maedi viruses. I. Physical, chemical and biological properties. **Research in Veterinary Science**, v.6, p.117-129, 1965.

THORMAR, H.; HELGADÓTTIR, H. A comparison of visna and maedi viruses. II. Serological relationship. **Research in Veterinary Science**, v.6, n.4, p.456-465, 1965.

TONG-STARKSEN, S.E.; SEPP, T.; PAGTAKHAN, A.S. Activation of caprine arthritis-encephalitis virus long terminal repeat by gamma interferon. **Journal of Virology**, v.70, n.1, p.595-599, 1996.

TORSTEINSDÓTTIR, SIGURBJÖRG; ANDRESDÓTTIR, VALDERDUR; ARNARSON HALLGRIMUR; PETURSSON, G. Immune response to maedi-visna virus. **Frontiers of Bioscience**, v. 12, n. 1, p. 1532–1543, 2007.

TRAVASSOS, C. E.; BENOÎT, C.; VALAS, S.; DA SILVA, A. G.; PERRIN, G. Caprine arthritis-encephalitis virus in semen of naturally infected bucks. **Small Ruminant Research**, v.32, p.101-106, 1999.

TRUJILLO, J.D.; HÖTZEL, K.J.; SNEKVIK, K.R.; CHEEVERS, W.P. Antibody response to the surface envelope of caprine arthritis-encephalitis lentivirus: disease status is predicted by SU antibody isotype. **Virology**, v.325, n.1, p.129-136, 2004.

TURCHETTI, A. P.; PANIAGO, J. J.; DA COSTA, L. F.; DA CRUZ, J. C. M.; BRAZ, G. F.; GOUVEIA, A. M. G.; PAIXÃO, T. A.; SANTOS, R. L.; HEINEMANN, M. B. Distribution of caprine arthritis encephalitis virus provirus, RNA, and antigen in the reproductive tract of one naturally and seven experimentally infected bucks. **Theriogenology**, v. 80, n. 8, p. 933–939, 2013.

TURELLI, P.; GUIGUEN, F.; MORNEX, J.F.; VIGNE, R.; QUÉRAT, G. dUTPase-minus caprine arthritis-encephalitis virus is attenuated for pathogenesis and accumulates G-to-A substitutions. **Journal of Virology**, v.71, n.6, p.4522-30, 1997.

TURIN, L.; PISONI, G.; GIANNINO, M. L.; ANTONINI, M.; ROSATI, S.; RUFFO, G.; MORONI, P. Correlation between milk parameters in CAEV seropositive and negative primiparous goats during an eradication program in Italian farm. **Small Ruminant Research**, v. 57, n. 1, p. 73–79, 2005.

URBANSKA, D.; PUCHAŁA, R.; JARCZAK, J.; CZOPOWICZ, M.; KABA, J.; HORBANCZUK, K.; BAGNICKA, E. Does Small Ruminant Lentivirus Infection in Goats Predispose to Bacterial Infection of the Mammary Gland? A Preliminary Study. **Animals**, v.11, p. 1–11, 2021.

VAINAS, E.; PAPAKOSTAKI, D.; CHRISTODOULOU, V.; BESENFELDER, U.; AMIRIDIS, G.S.; KUEHHOLZER, B.; SAMARTZI, F.; BREM, G. Exploitation of embryos collected from Maedi-Visna seropositive ewes during eradication programs. **Small Ruminant Research**, v.62, n.1-2, p.129-134, 2006.

VALAS, S.; BENOIT, C.; BAUDRY, C.; PERRIN, G.; MAMOUN, R. Z. Variability and Immunogenicity of Caprine Arthritis-Encephalitis Virus Surface Glycoprotein. **Journal of Virology**, v. 74, n. 13, p. 6178–6185, 2000.

VILLORIA, M.; LEGINAGOIKOA, I.; LUJÁN, L.; PÉREZ, M.; SALAZAR, E.; BERRIATUA, E.; JUSTE, R. A.; MINGUIJÓN, E. Detection of Small Ruminant Lentivirus in environmental samples of air and water. **Small Ruminant Research**, v. 110, n. 2–3, p. 155–160, 2013.

VINHA, K.T.; SILVA, T.I.B. Seropositivity for maedi-visna virus in sheep in Porto Acre city – Western Amazon, Brazil. **Ciência Animal Brasileira**, v.21, e59173, p.1-9, 2020.

VON BODUNGEN, U.; LECHNER, F.; PFISTER, H.; VOGT, H.R.; CHEEVERS, W.P.; BERTONI, G.; JUNGI, T.W.; PETERHANS, E. Immunohistology of the early course of lentivirus-induced arthritis. **Clinical and Experimental Immunology**, v.111, n.2, p.384-90, 1998.

YAMAN, Y.; KELEŞ, M.; AYMAZ, R.; SEVİM, S.; SEZENLER, T.; ÖNALDI, A. T.; KAPTAN, C.; BAŞKURT, A.; KONCAGÜL, S.; ÖNER, Y.; ÖZTÜRK, E. E.; İRIADAM, M.; ÜN, C.; HEATON, M. P. Association of TMEM154 variants with visna/maedi virus infection in Turkish sheep. **Small Ruminant Research**, v. 177, n. June, p. 61–67, 2019.

YAMAN, Y.; BAY, V.; AYMAZ, R.; KELEŞ, M.; ÖNER, Y.; TEFEREDEGN, E.Y.; ÜN, C. A novel 2 bp deletion variant in Ovine-DRB1 gene is associated with increased Visna/maedi susceptibility in Turkish sheep. **Scientific Reports**, v.11, p.1-11, 2021.

BORQUEZ CUEVAS, M.Y.; HERNÁNDEZ, CHÁVEZ, J.F.; ARMENTA LEYVA, B.; CEDILLO COBIÁN, J.R.; MOLINA BARRIOS R.M. Ovine Progressive Pneumonia: Diagnosis and Seroprevalence in the South of Sonora, Mexico. **Case Report in Veterinary Medicine**, v.2021, p.1-4, 2021.

ZAHNO, M. L.; BERTONI, G. An immunodominant region of the envelope glycoprotein of small ruminant lentiviruses may function as decoy antigen. **Viruses**, v. 10, n. 5, 2018.

ZANONI, R.; KRIEG, A.; PETERHANS, E. Detection of antibodies to caprine arthritis-encephalitis virus by protein G enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting. *Journal of Clinical Microbiology*, v.27, n.3, p.580-582, 1989.

ZANONI, R.G. Phylogenetic analysis of small ruminant lentiviruses. **Journal of General Virology**, v.79, p.1951-1961, 1998.

ZHANG, Z.; WATT, N.J.; HOPKINS, J.; HARKISS, G.; WOODALL, C.J. Quantitative analysis of maedi-visna virus DNA load in peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. **Journal of Virology Methods**, v.86, n.1, p.13-20, 2000.

ZHANG, Z.; HARKISS, G.D.; HOPKINS, J.; WOODALL, C.J. Granulocyte macrophage colony stimulating factor is elevated in alveolar macrophages from sheep naturally infected with maedi-visna virus and stimulates maedi-visna virus replication in macrophages in vitro. **Clinical and Experimental Immunology**, v.129, n.2, p.240-246, 2002.

ZINK, M.C, NARAYAN, O. Lentivirus-induced interferon inhibits maturation and proliferation of monocytes and restricts the replication of caprine arthritis-encephalitis virus. **Journal of Virology**, v.63, n.6, p.2578-2584, 1989.

ZINK, M. C.; YAGER, J. A.; NYERS, J. D. Pathogenesis of caprine arthritis encephalitis virus: Cellular localization of viral transcripts in tissues of infected goats. **American Journal of Pathology**, v. 136, n. 4, p. 843–854, 1990.

APÊNDICE
A - Questionário

| |
|---|
| PROPRIETÁRIO: _____ |
| PROPRIEDADE: _____ |
| MUNICÍPIO: _____ ESTADO: _____ |
| ID. DA PROPRIEDADE: _____ DATA: _____ |

1. PROPRIEDADE E REBANHO:

1.1 Tamanho da propriedade (ha):

- Menor que 10 De 10 a 50 De 50 a 250
 Acima de 250 Não soube informar

1.2 Sistema de criação:

- Extensivo Semi-intensivo Intensivo

1.3 Finalidade da criação:

- Corte Leite Mista

1.4 Tipo de exploração:

- Cria Recria/engorda Reprodução Subsistência

1.5 Criação mista (caprinos e ovinos):

- Sim Não

1.6 Presença de bovinos:

- Sim Não

1.7 Compartilham as mesmas instalações (bebedouro, comedouro, saleiro, aprisco, pasto)?

- Sim Não

1.8 Tamanho do rebanho:

- Até 50 Entre 50 e 100 Acima de 100

1.9 Raça

- Santa Inês Dorper Morada Nova
 Moxotó Saanen Parda Alpina
 Canindé Boer Anglonubiano
 Sem raça definida Outra: _____

1.10 Identificação dos animais (brinco, tatuagem):

Sim Não

1.11 Registro genealógico dos animais:

Sim Não

1.12 Acompanhamento técnico:

Sim Não

1.13 Participação em exposição:

Sim Não

1.13 Realiza algum exame na compra de animais:

Sim Não Quais: _____

1.14 Sorologia para lentivirose de pequenos ruminantes no rebanho:

Sim Não

1.15 Sorologia periódica e sacrifício dos positivos:

Sim Não

1.16 Sorologia periódica e separação dos positivos:

Sim Não

1.17 Pastejo com outros criadores:

Sim Não

1.18 Distância entre propriedades:

≤ 500 metros < 500 metros

1.19 Origem dos animais

Local Local e outros municípios Local e outros estados e países

1.20 Possui aprisco:

Sim Não

1.21 Tipo de aprisco:

Chão batido Cimento Piso ripado

1.22 Bebedouros comuns para jovens e adultos:

Sim Não

1.23 Comedouros comuns para jovens e adultos:

Sim Não

1.24 Produção diária de leite caprino:

Abaixo de 20 litros Entre 20 e 40 litros Acima de 40 litros

1.26 Tipo de ordenha:

Manual Mecânica

1.27 Local da ordenha:

Sala Baia Curral

1.28 Número de ordenhas por dia:

Uma Duas Mais de duas

1.29 Realiza linha de ordenha em cabras leiteiras:

Sim Não

1.30 Limpeza das mãos e tetos com água:

Sim Não

1.31 Usa caneca de fundo escuro:

Sim Não

2. ALIMENTAÇÃO

2.1 Uso de feno:

Sim Não Qual: _____

2.2 Uso de silagem:

Sim Não Qual: _____

2.3 Uso de capineira:

Sim Não Qual: _____

2.4 Uso de cana-de-açúcar:

Sim Não

2.5 Uso de concentrado:

Sim Não Qual: _____

2.6 Usa palma forrageira:

Sim Não

2.7 Usa banco de proteína (gliricídea, leucena):

Sim Não

2.8 Suplementação diferenciada por categoria:

Sim Não

2.9 Utiliza creep feeding:

Sim Não

2.10 Utilizada pastagem nativa:

Sim Não Qual: _____

2.11 Utiliza pastagem cultivada:

Sim Não Qual: _____

2.12 Sistema de pastejo contínuo:

Sim Não

2.13 Sistema de pastejo rotacional:

Sim Não

2.14 Mineralização:

Sim Não Qual: _____

3. SANIDADE

3.1 Realiza vermifugação:

Não faz Uma vez ao ano Duas vezes ao ano Três vezes ao ano ou mais

3.2 Realização vacinação:

Não vacina Raiva Aftosa
 Clostridioses Outra: _____

3.3 Existem documentos sanitário na compra do animal:

Sim Não

3.4 Realiza quarentena:

Não Uma semana Quinze dias
 Trinta dias Acima de trinta dias

3.5 Isolamento dos doentes:

Sim Não

3.6 Separação imediata das crias após o nascimento:

Sim Não

3.7 Separação de animais jovens e adultos:

Sim Não

3.8 Banco de colostro:

Sim Não

3.9 Banco de colostro de cabras e ovelhas comprovadamente negativas:

Sim Não

3.10 Fornecimento de colostro e/ou leite bovino:

Sim Não

3.11 Oferece colostro e/ou leite caprino para cordeiros?

Sim Não

3.12 Fornecimento de colostro termicamente tratado e leite pasteurizado:

Sim Não

3.13 Época de desmame

40 dias 60 dias 90 dias ou mais

3.14 Realiza corte e desinfecção do umbigo:

Sim Não

3.15 Descarte de seringas e agulhas:

Sim Não

3.16 Esteriliza material de aplicação de medicamentos:

Sim Não

3.17 Desinfecção de utensílios comuns (tatuadores e teteiras das ordenhas:

Sim Não

3.18 Limpeza das instalações:

Diariamente Semanalmente Mensalmente Trimestral
Semestral

Anual Não

3.19 Desinfecta as instalações:

Não Calagem Produtos químicos

Vassoura de fogo + produtos químicos

Calagem + produtos químicos

3.20 Uso de cal na entrada de bretes e apriscos:

Sim Não

3.21 Destino dos animais mortos:

Deixa no pasto Queima Enterra

Necropsia Queima e enterra

3.22 Uso de esterqueira:

Sim Não

4. MANEJO REPRODUTIVO

4.1 Reprodutor:

Comprado Emprestado Do rebanho

4.2 Monta controlada (cobertura com reprodutor soronegativo e matriz soronegativa e/ou cobertura com reprodutor soropositivo com matriz soropositiva)

Sim Não

4.3 Empréstimo de reprodutores entre produtores:

Sim Não

4.4 Inseminação artificial:

Sim Não

4.5 Transferência de embriões:

Sim Não

4.6 Realiza estação de monta:

Sim Não

4.7 Usa rufião:

Sim Não

4.8 Presença de machos com as fêmeas durante o dia todo:

Sim Não

4.9 Acasalamentos consanguíneos:

Sim Não

4.10 Destino dos produtos de aborto:

Consumido por animais Queimado Enterrado Queimado + enterrado

Outros (meio ambiente) Não soube informar

4.11 Destinos dos produtos dos restos placentários:

Consumido por outros animais Queimado

Enterrado Outros (meio ambiente) Queimado + enterrado Não soube informar

4.12 Presença de animais com distúrbios reprodutivos na propriedade:

Abortamento Repetição de cio Retenção de placenta Não

4.13 Destino dos animais com distúrbio reprodutivo:

Abate Comércio Tratamento com antibiótico Tratamento + abate Abate + comércio

4.14 Idade dos animais que apresentaram algum distúrbio reprodutivo:

< 1 ano Entre 1 e 3 anos > 3 anos

4.15 Animais que apresentam distúrbios reprodutivos permanecem junto com outros animais:

Sim Não

4.16 Utiliza piquetes de parição:

Sim Não

5. PROPRIETÁRIO

5.1 Tipo de gestão:

Contratada Familiar Mista

5.2 Cursos de capacitação:

Sim Não

5.3 Participa de alguma associação/cooperativa de criadores de caprinos e ovinos:

Sim Não

5.4 Tem conhecimento das lentivirose de pequenos ruminantes:

Sim Não

5.5 Tempo de criação de caprinos:

Menos de um ano 1 a 3 anos 3 a 5 anos Mais de 5 anos

5.6 Tempo de criação de ovinos:

Menos de um ano 1 a 3 anos 3 a 5 anos Mais de 5 anos

5.7 Principais enfermidades observadas em caprinos e ovinos segundo opinião dos produtores:

Abscessos/linfadenite caseosa Aborto

Ectoparasitas Diarréia/anemia/edema facial Ectima contagioso

Mastite/alterações mamárias Ceratoconjuntivite Pododermatite

Miíase

5.8 Observação dos seguintes sinais clínicos observados em caprinos e ovinos segundo opinião dos produtores:

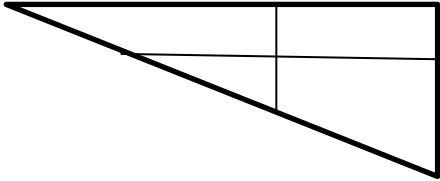
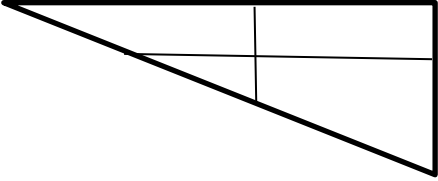
Secreção nasal Tosse Ruído respiratório Aumento de volume nas articulações

Manqueira Desordens neurológicas Endurecimento da glândula mamária

Emagrecimento

B - Ficha clínica do sistema respiratório, nervoso, locomotor e glândula mamária

| ESTADO GERAL | | | | | |
|--|------|------|--|----|----|
| GRAU DESIDRATAÇÃO. Ausente <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> | | | ESCORE CORPORAL 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> | | |
| LINFONODOS. Sem alteração <input type="checkbox"/> Parotídeo <input type="checkbox"/> Mandibular <input type="checkbox"/> Pré-escapular <input type="checkbox"/> Pré-crural <input type="checkbox"/> | | | | | |
| MUCOSAS. Róseas <input type="checkbox"/> Pálidas <input type="checkbox"/> Hiperêmicas <input type="checkbox"/> Ictéricas <input type="checkbox"/> Cianóticas <input type="checkbox"/> | | | | | |
| FC: | bpm | FR | mpm | T: | °C |
| MR: | min. | TPC: | seg. | | |

| EXAME FÍSICO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| DISPNÉIA. Ausente <input type="checkbox"/> Inspiratória <input type="checkbox"/> Expiratória <input type="checkbox"/> Mista <input type="checkbox"/> | | | | | |
| TOSSE. Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | SECREÇÃO NASAL. Ausente <input type="checkbox"/> Seroso <input type="checkbox"/> Mucoso <input type="checkbox"/> Catarral <input type="checkbox"/> Purulento <input type="checkbox"/> Hemorrágico <input type="checkbox"/> | | | |
| LESÃO NARINA. Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> | | | ODOR EXPIRADO. Sem alteração <input type="checkbox"/> Acetona <input type="checkbox"/> Amêndoa <input type="checkbox"/> Pútrido <input type="checkbox"/> Outros: _____ | | |
| FOSSA NASAIS. Percussão: _____ | | | TRAQUÉIA. Inspeção: _____ Palpação: _____ Auscultação: _____ | | |
| TIPO RESPIRATÓRIO. Costoabdominal <input type="checkbox"/> Costal <input type="checkbox"/> Abdominal <input type="checkbox"/> | | | | | |
| P. SONORA. Claro <input type="checkbox"/> Submaciço <input type="checkbox"/> Maciço <input type="checkbox"/> Timpânico <input type="checkbox"/> | | | P. DOLOROSA. Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | |
| AUSCULTAÇÃO. Sem alterações <input type="checkbox"/> Crepitação fina <input type="checkbox"/> Crepitação grossa <input type="checkbox"/> Sibilos <input type="checkbox"/> Inspiração interrompida <input type="checkbox"/> Ronco <input type="checkbox"/> Silêncio pulmonar <input type="checkbox"/> Outro: _____ | | | | | |
| Lado esquerdo | | | Lado direito | | |
|  | | |  | | |

| EXAME FÍSICO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| COMPORTAMENTO/NÍVEL DE CONSCIÊNCIA. Ativo <input type="checkbox"/> Apático <input type="checkbox"/> Depressão <input type="checkbox"/> Excitação <input type="checkbox"/> | | | | | |
| POSTURA. Estação <input type="checkbox"/> Decúbito <input type="checkbox"/> Outra: _____ | | | | | |
| PARESIA OU PARALISIA. Não <input type="checkbox"/> Flácida <input type="checkbox"/> Espástica <input type="checkbox"/> Central <input type="checkbox"/> Periférica <input type="checkbox"/> Monoparesia <input type="checkbox"/> Paraparesia <input type="checkbox"/> Tetraparesia <input type="checkbox"/> | | | | | |
| CONTRAÇÃO MUSCULAR. Normal <input type="checkbox"/> Tônica <input type="checkbox"/> Clônicas <input type="checkbox"/> Mioclônias <input type="checkbox"/> Convulsões <input type="checkbox"/> Trismo mandibular <input type="checkbox"/> Bruxismo <input type="checkbox"/> | | | | | |
| CAPACIDADE DE COORDENAÇÃO. Andar normal <input type="checkbox"/> Ataxia <input type="checkbox"/> Dismetria <input type="checkbox"/> Movimentos compulsivos <input type="checkbox"/> | | | | | |
| ALTERAÇÃO EM PAR DE NERVO CRANIANO. Não <input type="checkbox"/> Olfatório <input type="checkbox"/> Óptico <input type="checkbox"/> Oculomotor <input type="checkbox"/> Troclear <input type="checkbox"/> Trigêmeo <input type="checkbox"/> Abducente <input type="checkbox"/> Facial <input type="checkbox"/> Vestibulococlear <input type="checkbox"/> Glossofaríngeo <input type="checkbox"/> Vago <input type="checkbox"/> Acessório <input type="checkbox"/> Hipoglosso <input type="checkbox"/> | | | | | |
| SENSIBILIDADE SUPERFICIAL. Normal <input type="checkbox"/> Hipersensibilidade <input type="checkbox"/> Insensibilidade <input type="checkbox"/> Segmento da coluna: _____ | | | | | |
| EXAME FÍSICO DO SISTEMA LOCOMOTOR | | | | | |
| AUMENTO DE VOLUME ARTICULAR DO CARPO. Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Unilateral <input type="checkbox"/> Bilateral <input type="checkbox"/> | | | | | |
| AUMENTO DE VOLUME ARTICULAR DO TARSO. Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Unilateral <input type="checkbox"/> Bilateral <input type="checkbox"/> | | | | | |
| PRESENÇA DE CLAUDICAÇÃO. Não <input type="checkbox"/> De apoio <input type="checkbox"/> De elevação <input type="checkbox"/> Mista <input type="checkbox"/> | | | | | |
| GRAU DE CLAUDICAÇÃO. Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Pronunciada <input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> Extremamente grave <input type="checkbox"/> | | | | | |
| SENSIBILIDADE Á PRESSÃO. Não <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> | | | | | |
| TESTE DE FLEXÃO, EXTENSÃO E TORÇÃO. Mobilidade normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Crepitação <input type="checkbox"/> | | | | | |