



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

FABRÍCIO ZOLIANI DE ARAUJO

**UTILIZAÇÃO DE INTERFERON EM GATOS DOMÉSTICOS  
(*FELIS SILVESTRIS CATUS*) INFECTADOS POR FIV E FELV  
– REVISÃO DE LITERATURA**

FABRÍCIO ZOLIANI DE ARAUJO

**UTILIZAÇÃO DE INTERFERON EM GATOS DOMÉSTICOS  
(*FELIS SILVESTRIS CATUS*) INFECTADOS POR FIV E FELV  
– REVISÃO DE LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias (Mestrado Profissional) da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Clínicas Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Souza Zanutto

Londrina  
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Araujo, Fabrício Zoliani de.

UTILIZAÇÃO DE INTERFERON EM GATOS DOMÉSTICOS (FELIS SILVESTRIS CATUS) INFECTADOS POR FIV E FELV - REVISÃO DE LITERATURA / Fabrício Zoliani de Araujo. - Londrina, 2023.

83 f. : il.

Orientador: Marcelo de Souza Zanutto.

Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias, 2023.

Inclui bibliografia.

1. Revisão sistemática da literatura com o objetivo de compilar as informações sobre as evidências científicas para a utilização da terapia com protocolos licenciados de interferon alfa e ômega em gatos domésticos sintomáticos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV). - Tese. I. de Souza Zanutto, Marcelo. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias. III. Título.

CDU 619

FABRÍCIO ZOLIANI DE ARAUJO

**UTILIZAÇÃO DE INTERFERON EM GATOS DOMÉSTICOS  
(*FELIS SILVESTRIS CATUS*) INFECTADOS POR FIV E FELV  
– REVISÃO DE LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias (Mestrado Profissional) da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Clínicas Veterinárias.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Souza Zanutto  
UEL–CCA–Departamento de Clínicas Veterinárias

---

Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Lucienne Garcia Pretto Giordano  
UEL–CCA–Departamento de Medicina Veterinária  
Preventiva

---

Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Karina Keller Marques da Costa Flaibam  
UEL–CCA–Departamento de Medicina Veterinária  
Preventiva

Londrina, 24 de fevereiro de 2023.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo de Souza Zanutto, desde o nosso primeiro contato, pela confiança e respeito. Foram muitos desafios durante todo esse período, maiores do que imaginávamos no começo. O senhor esteve presente sempre que precisei. Nem mesmo minha imensidão de agradecimentos seria o suficiente. Foi através do senhor que consegui realizar esse sonho e mudar a minha vida. Serei eternamente grato!

Dedico esse trabalho a minha rede de apoio, pessoas que me arrisco a dizer, que me amam até mais do que eu mereço. Deus, em sua grandiosa generosidade, me deu uma família linda e amigos leais. Meus pais, Nelson e Vanda. Irmãos, irmãs e sobrinhos, Maicon, Roberta, Pedro, Cauã, Vitor, Vinícius e Beatriz. Minha prima fiel, Lígia. A minha tia e afilhado, Verônica e Gustavo, amo vocês. Aos meus amigos incríveis, Marcelo S., Marcelo F., Larissa G., Camila S., Daniele F., Gisele F., Rebeca V., José Antônio, Willians T., Jonathan M., Rodrigo G., sem vocês não teria sido possível. Aos meus amigos que o mestrado trouxe, Kaique M. e Leonardo R., sinto tanto orgulho de vocês. Vocês todos são a gravidade que me prende a terra.

Ao longo de todo esse processo, tantas situações me marcaram. Em especial a partida inesperada. Minha prima e cúmplice, *in memoriam*, Thainá Regina Lima Araujo. Eu te amarei para sempre, nossas memórias ainda vivem dentro de mim. Gostaria que estivesse aqui para ver esse momento.

Seria injusto da minha parte não agradecer a um amigo em especial, Diego Dare da Silva. Pelo pouco que vivi, aprendi que a vida possui uma particularidade, ser imprevisível. Analisando tudo agora, eu vejo as reviravoltas que acontecem para que uma situação ocorra. Você foi importante para que tudo isso deixasse de ser apenas planos e se tornasse real. Acima de títulos, ter conquistado sua amizade e sua confiança para isso, vale mais que tudo. Mais uma vez, muito obrigado!

Hoje, consigo ver Deus em absolutamente tudo. Eu sou imensamente grato por ter tido o privilégio de nascer e viver, ver cada feixe de luz, sentir cada perfume, cada abraço apertado. Eu não digno nem de uma fração disso tudo e mesmo assim, estou aqui.

Durante o curso desse trabalho, a vida em sua imprevisibilidade nos colocou diante de uma pandemia. Eu sonhei tanto com um mestrado, imaginei mil dificuldades, mas em nenhum dos piores cenários, imaginei por isso. Mesmo não sendo digno, permaneço aqui até o momento, enquanto milhares de pessoas se foram, famílias se foram, filhos ficaram órgãos, pais perderam seus filhos... Não quero culpar ninguém, pois é um peso muito grande, a história se encarregará de encontrar culpados. Não bastando toda as dificuldades, os ataques constantes à Pesquisa Brasileira, e à Ciência, tornaram ainda mais insuportável esse momento. Ver uma massa indo contra aquilo que os salvariam, indo contra aquilo que a sua vida se resume, a Ciência, a Natureza e a Vida...

Enquanto eu cursava, um pensamento sempre assolava minha cabeça, o medo constante, a revolta... E, principalmente, a sensação de estar vivo enquanto muitos, a cada novo dia, partiam. Em certa altura eu confesso que pensei em desistir de tudo e ficar só respirando. É interessante como os pensamentos que nos levam para caminhos sombrios, saem do mesmo local que bons pensamentos. A vacina me trouxe esperança, a participação ativa dos meus colegas de profissão em medidas de enfrentamento à COVID-19, de alguma maneira percebi que existiam mais pessoas espalhadas pelo mundo, empenhadas naquilo que eu acreditava também. Elas me ajudaram a não desistir.

O mestrado me transformou de diversas maneiras. Profissionalmente, é claro. Mas, arrisco a dizer novamente, que muito mais, pessoalmente. Eu sou uma pessoa hoje completamente diferente de quando comecei. Encontrei muitas dificuldades durante esse percurso e sobrevivi a todas até o momento. Muito mais resiliente. Por isso, dedico esse texto *in memoriam* a todas as pessoas vítimas de COVID-19 e aos seus familiares. Dedico esse trabalho a todas as pessoas que não desistiram, que mesmo frente as dificuldades decidiram seguir em frente. E, se porventura, você que está lendo esse texto, se perdeu no meio do caminho. Saiba que eu já estive nesse exato momento e ele foi um hiato no tempo para mim. Dedico esse trabalho como fonte de inspiração para todos aqueles que desejam seguir em frente.

“E na melhor das hipóteses o peito dói, o ideal escapa, a fantasia se desintegra... E na melhor das hipóteses, a gente sente que o corpo vai fragmentar, mas estando prestes a fragmentar, ele não fragmenta. E na melhor das hipóteses, a gente mais se alivia por não fragmentar, do que se angustia por estar à espreita do fragmento. E na melhor das hipóteses... A gente descobre que nem tudo que a gente chama de dor é dor mesmo, a gente sente que o medo de doer é o que mais dói, e que então, paradoxalmente, quando a gente se deixa doer - é que menos dói...” (**Ana Suy**)

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 –</b> Força de evidência para apoiar a utilização de interferon- $\alpha$ humano recombinante no tratamento de gatos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Felina e Vírus da Leucemia Felina .....	24
<b>Figura 2 –</b> Força de evidência para apoiar a utilização de interferon- $\omega$ felino recombinante no tratamento de gatos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Felina e Vírus da Leucemia Felina .....	30
<b>Figura 3 –</b> Distribuição mundial subtipos do Vírus da Imunodeficiência Felina .....	33

## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1</b> – Tratamento com interferon em gatos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV).....	21
<b>Quadro 2</b> – Tratamento com interferon em gatos infectados pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV).....	23

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGP	Alfa-1-glicoproteína
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
AZT	Zidovudina
ConA	Concanavalina
CRP	Proteína C-Reativa
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
FAIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Felina
FCGS	Síndrome da Gengivoestomatite Crônica Felina
FCV	Calicivírus Felino
FeLV	Vírus da Leucemia Felina
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IFA	Imunofluorescência Indireta
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IRF	Fator de Transcrição Regulador do Interferon
ISG	Genes Estimulados por Interferon
JAK	<i>Janus Quinases</i>
kDa	Quilodalton
Kg	Quilogramas
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
Mx	<i>Myxovirus</i>
NK	Células Natural <i>Killer</i>
OAS	Oligoadenilato Sintetase
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PIF	Peritonite Infecciosa Felina
PO	Via Oral
qRT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa em Tempo

	Real
RBC	Glóbulos Vermelhos
RCT	Ensaio Clínico Randomizado Controlado
rFeIFN	Interferon Felino Recombinante
rHuIFN	Interferon Humano Recombinante
RNA	Ácido Ribonucleico
SAA	Amilóide A Sérica
SC	Subcutânea
SID	Uma Vez ao Dia
SNC	Sistema Nervoso Central
STAT	Transdutores de Sinal e Ativadores da Transcrição
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UI	Unidades Internacionais
WBC	Glóbulos Brancos
3CT	Lamivudina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>17</b>
2.1	INTERFERON.....	17
2.2	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA FELINA.....	32
2.2.1	Etiologia .....	32
2.2.2	Epidemiologia.....	32
2.2.3	Patogenia .....	33
2.2.4	Sinais Clínicos.....	36
2.2.5	Diagnóstico .....	39
2.2.6	Prognóstico .....	41
2.2.7	Tratamento.....	42
2.2.8	Prevenção e Controle.....	43
2.3	VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA .....	45
2.3.1	Etiologia .....	45
2.3.2	Epidemiologia.....	47
2.3.3	Patogenia .....	48
2.3.3.1	Infecção progressiva .....	51
2.3.3.2	Infecção abortiva .....	52
2.3.3.3	Infecção regressiva .....	52
2.3.3.4	Infecção focal ou atípica.....	53
2.3.4	Sinais Clínicos.....	54
2.3.5	Diagnóstico .....	56
2.3.6	Prognóstico .....	58
2.3.7	Tratamento.....	58
2.3.8	Prevenção e Controle.....	60
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>62</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>66</b>

# DISSERTAÇÃO – MESTRADO PROFISSIONAL EM CLÍNICAS VETERINÁRIAS

## Utilização de interferon em gatos domésticos (*Felis silvestris catus*) infectados por FIV e FeLV – REVISÃO DE LITERATURA

ARAUJO, F. Z.<sup>1</sup>; ZANUTTO, M. S.<sup>2</sup>

### RESUMO

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o vírus da leucemia felina (FeLV) são retrovírus com impacto global na saúde dos gatos domésticos, podendo causar síndromes de supressão da medula óssea, neoplasias e doenças infecciosas secundárias. Os interferons (IFN's) são citocinas envolvidas na resposta imune dos animais, estudos avaliaram a utilização de IFN's como tratamento para FIV e FeLV. Nesse contexto, uma revisão sistemática da literatura foi realizada com o objetivo de compilar as informações sobre as evidências científicas para a utilização da terapia com protocolos licenciados de IFN alfa e ômega em gatos domésticos sintomáticos infectados de FIV e/ou FeLV. Dos artigos publicados de 1999 a 2022 que foram encontrados na triagem inicial das bibliotecas digitais do Google Scholar, PubMed, Portal de Periódicos CAPES, utilizando a busca por assuntos, com estratégia de palavras-chave no idioma em inglês com operador lógico booleano ((“interferon”) AND (“retrovirus” OR “FIV” OR “Feline Immunodeficiency Virus” OR “FeLV” OR “Feline Leukemia Virus”)). Considerando os aspectos pertinentes à utilização de IFN, foram selecionados os estudos que abordaram informações sobre alterações laboratoriais, condições clínicas e excreções virais concomitantes. Quanto às lacunas de informações, há poucas evidências conclusivas e são necessários grandes ensaios clínicos randomizados antes que os IFN's possam ser recomendados para indicações terapêuticas de gatos domésticos sintomáticos infectados de FIV e/ou FeLV. Por outro lado, o tratamento oral com rFeINF- $\omega$  para Síndrome da Gengivoestomatite Crônica Felina (FCGS) desencadeada por FIV e/ou FeLV apresentou-se como uma terapia benéfica.

**Palavras-chave:** Gengivite, IFN- $\alpha$ , IFN- $\omega$ , Retrovíroses

## THESIS – MASTER'S DEGREE IN VETERINARY CLINICS

### Use of interferon in domestic cats (*Felis silvestris catus*) infected by FIV and FeLV – LITERATURE REVIEW

ARAUJO, F. Z.<sup>1</sup>; ZANUTTO, M. S.<sup>2</sup>

#### ABSTRACT

Feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia virus (FeLV) are retroviruses with a global impact on the health of domestic cats, and may cause bone marrow suppression syndromes, neoplasms and secondary infectious diseases. Interferons (IFN's) are cytokines involved in the immune response of animals, studies have evaluated the use of IFN's as a treatment for FIV and FeLV. In this context, a systematic review of the literature was carried out with the aim of compiling information on the scientific evidence for the use of therapy with licensed IFN alpha and omega protocols in symptomatic domestic cats infected with FIV and/or FeLV. Of the articles published from 1999 to 2022 that were found in the initial screening of the digital libraries of Google Scholar, PubMed, Portal de Periódicos CAPES, using the search by subjects, with a keyword strategy in the English language with a Boolean logical operator ((“interferon”) AND (“retrovirus” OR “FIV” OR “Feline Immunodeficiency Virus” OR “FeLV” OR “Feline Leukemia Virus”)). Considering aspects relevant to the use of IFN, studies that addressed information on laboratory alterations, clinical conditions and concomitant viral excretions were selected. As for information gaps, there is little conclusive evidence and large randomized controlled trials are needed before IFN's can be recommended for therapeutic indications in symptomatic domestic cats infected with FIV and/or FeLV. On the other hand, oral treatment with rFeINF- $\omega$  for Feline Chronic Gingivostomatitis Syndrome (FCGS) triggered by FIV and/or FeLV proved to be a beneficial therapy.

**Keywords:** Gingivitis, IFN- $\alpha$ , IFN- $\omega$ , Retroviruses



## 1 INTRODUÇÃO

A popularidade do gato doméstico (*Felis silvestris catus*) aumentou expressivamente e, apresenta um comportamento de crescimento contínuo para os próximos anos. Em 2021, estima-se que a população de gatos no Brasil era de 27,1 milhões. Considerados por muitas pessoas como membros da família, o convívio com eles é capaz de promover bem-estar, diminuir a pressão arterial e o risco de depressão (RODAN, 2015; INSTITUTO PET BRASIL, 2022).

Com o crescimento populacional dos gatos no Brasil e o aumento da sua expectativa de vida, devido às práticas de cuidados com a espécie, vem despertando a preocupação com o estado geral de saúde, como por exemplo, a ocorrência de doenças infecciosas virais e suas respostas clínicas frente aos tratamentos instituídos. Com tal crescimento deve ocorrer uma demanda crescente por serviços veterinários e cuidados de saúde preventivos (DAY et al., 2020).

Entre as doenças infecciosas virais, destacam-se os retrovírus, que frequentemente causam doenças em gatos domésticos, principalmente o vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o vírus da leucemia felina (FeLV) (LITTLE et al., 2020).

O FIV causa, em gatos, uma enfermidade similar àquela observada em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), sobretudo no que diz respeito ao aumento da susceptibilidade a infecções oportunistas (CALDAS et al., 2000; RAVAZZOLO & COSTA, 2007; HOSIE et al., 2009; HARTMANN, 2011; LI et al., 2017).

A infecção pelo FeLV causa uma variedade de doenças degenerativas e imunossupressoras em gatos, como anorexia grave, caquexia e fraqueza progressiva e é um fator predisponente para o desenvolvimento de neoplasias hematopoiéticas. Por anos, o FeLV foi considerado responsável pela maioria das mortes por doenças associadas à infecção, além de ser o causador de mais síndromes clínicas do que qualquer outro agente isolado (LEVY, 2008; HARTMANN, 2015; LI et al., 2017).

Tanto a FIV quanto a FeLV possuem distribuição mundial, com prevalência variável de acordo com a localidade geográfica e as populações de gatos testadas. A prevalência mundial do FIV varia de 2,2% até 50%, os adultos são mais acometidos, em consequência de altos índices de disputas territoriais ou por alimento. A prevalência mundial do FeLV varia de 1% a 18%, sendo maior em locais de alta

densidade de gatos, como em gatis, abrigos ou até mesmo residências com múltiplos gatos. Animais mais jovens são mais predispostos à viremia persistente do que os animais mais velhos. Além da idade, o estado imunológico, a virulência do vírus, a carga viral e a pressão de infecção também interferem no desenvolvimento da doença. A coinfeção por FIV e FeLV é estimada em 7% dos gatos infectados (GLEICH et al., 2009; MUNRO et al., 2014; LI et al., 2017; HARTMANN, 2020; LITTLE et al., 2020).

No Brasil, de acordo com testes de diagnósticos, tais como ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática), imunocromatografia e PCR (reação em cadeia da polimerase) a frequência total em gatos domésticos domiciliados e de rua infectados pelo FIV, variou entre 0,8% e 41,2% (CALDAS et al., 2000; SOUZA et al., 2002; CAXITO et al., 2006; TEIXEIRA et al., 2007; LARA et al., 2008; SOBRINHO et al., 2011; BARROS et al., 2017; LACERDA et al., 2017; POFFO et al., 2017; MARCONDES et al., 2018; BIEZUS et al., 2019; LEMOS et al., 2019; TEIXEIRA et al., 2019).

Com base nos dados epidemiológicos brasileiros de gatos infectados pelo FeLV, a frequência varia de acordo com a região estudada, com valores entre 0,3% a 47,5%, levando em consideração testes sorológicos (ELISA, imunocromatografia e imunofluorescência indireta) e a técnica de PCR (SOUZA et al., 2002; HAGIWARA et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2007; MEINERZ et al., 2010; COELHO et al., 2011; SOBRINHO et al., 2011; ALMEIDA et al., 2012; BARROS et al., 2017; LACERDA et al., 2017; POFFO et al., 2017; MARCONDES et al., 2018; BIEZUS et al., 2019; COBUCCI et al., 2019; LEMOS et al., 2019).

O médico veterinário encontra muitos problemas correlacionados com o diagnóstico dessas doenças. A maioria possui acesso a *kits* rápidos, mas não há facilidade de acesso a laboratórios que ofereçam metodologias complementares de diagnóstico. Também há uma falta de entendimento no que diz a respeito às limitações dos testes utilizados e aos métodos mais apropriados para confirmar um diagnóstico de doença causada por retrovírus. Uma doença diagnosticada em um gato infectado por retrovírus pode ou não estar relacionada à infecção destes vírus. No entanto, o conhecimento do *status* retroviral nesses gatos é importante porque a presença de uma infecção por retrovírus afeta o manejo a longo prazo (DAY et al., 2020; LITTLE et al., 2020).

A utilização terapêutica de substâncias imunoestimulantes e imunomoduladoras é controverso, até mesmo na medicina humana. Medicamentos

imunoestimulantes tem como estratégia aumentar a atividade das células imunes para que estas possam desempenhar sua ação efetora (PAULINO et al., 2014).

As interleucinas (ILs) são um tipo de citocinas. Recentemente, um subgrupo de ILs, os interferons (IFN's), ganharam atenção como potenciais compostos antivirais para tratar a infecção por coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave humana (SARS-CoV-2), que causou a pandemia em curso 2019 (COVID-19) (SERIO & TOVOLI, 2018; CHAKRABORTY et al., 2020).

Em medicina veterinária, os IFN's são frequentemente utilizados para tratamento de infecções virais em gatos e em outras espécies. A melhora clínica pelo uso de interferons como imunomoduladores foi demonstrada em alguns estudos. Acredita-se que o interferon-ômega felino atue na imunidade inata. Alguns autores relataram que o protocolo licenciado além de melhorar a apresentação clínica, reduz a excreção viral simultânea em gatos infectados com retrovírus que vivem em gatil, sugerindo sua utilidade em ambientes com vários gatos, onde os distúrbios relacionados são frequentemente um problema clínico (DOMENECH et al., 2011; GIL et al., 2013; HARTMANN, 2015; MUELLER & HARTMANN, 2021).

O tratamento dessas doenças é um desafio constante para o médico veterinário de animais de companhia, devido ao comportamento biológico do vírus e por não existir cura comprovada, até o momento. Como terapia complementar ao tratamento sintomático, a utilização de interferon como imunomodulador, desperta interesse entre muitos pesquisadores, sendo necessários estudos que comprovem sua eficácia frente as doenças infecciosas virais dos gatos domésticos.

Foi realizado uma triagem inicial utilizando a busca por assuntos, com estratégia de palavras-chave no idioma em inglês com operador lógico booleano (“interferon”) AND (“retrovirus” OR “FIV” OR “Feline Immunodeficiency Virus” OR “FeLV” OR “Feline Leukemia Virus”)), em um período de 1999 a 2022 em bibliotecas digitais do Google Scholar, PubMed, Portal de Periódicos CAPES. Considerando os aspectos pertinentes à utilização de IFN, foram selecionados os estudos que abordaram informações sobre alterações laboratoriais, condições clínicas e excreções virais concomitantes.

Esta revisão de literatura tem como objetivo compilar as informações até o momento sobre as evidências científicas para a utilização da terapia com protocolos licenciados de IFN alfa e ômega em gatos domésticos sintomáticos infectados por FIV e/ou FeLV.

## 2.1. INTERFERON

Em 1957, dois pesquisadores, Isaacs e Lindemann, do Instituto Nacional de Pesquisas Médicas, em Londres, investigavam um fenômeno descrito na década de 1930, a interferência entre dois vírus. O primeiro vírus induzia a produção de uma substância pela célula do hospedeiro que iria depois interferir na replicação do segundo vírus. Concluíram que a substância que interferia na replicação do outro vírus não estava relacionada com o vírus, mas sim com a célula do hospedeiro (COSTA et al., 2014).

A interferona, também conhecida como “interferon” (IFN), recebeu esse nome porque demonstrou interferir na replicação do vírus. Eles são um subgrupo de citocinas, uma categoria de pequenas glicoproteínas (com peso molecular entre aproximadamente 16 e 32 kDa), produzidos por leucócitos, macrófagos, fibroblastos e outras células, são importantes na sinalização celular, imunidade inata e adaptativa. Vários IFN's diferentes foram identificados, subdivididos em IFN's tipo I, tipo II e tipo III, de acordo com suas propriedades biológicas. (PESTKA et al., 2004; GIL et al., 2013; COSTA et al., 2014; KLOTZ et al., 2017; SERIO & TOVOLI, 2018).

Os IFN's do tipo I, correspondem ao IFN- $\alpha$  (alfa), IFN- $\beta$  (beta), IFN- $\omega$  (ômega), IFN- $\epsilon$  (épsilon), IFN- $\kappa$  (kappa), IFN- $\delta$  (delta), IFN- $\tau$  (tau) e IFN- $\zeta$  (zeta). São produzidos em resposta a infecções virais e se ligam ao complexo receptor da superfície celular conhecido como receptor comum IFN- $\alpha/\beta$ . O IFN- $\alpha$  é subdividido ainda em IFN- $\alpha$ -2A e  $\alpha$ -2B. O IFN- $\beta$  também pode ser subdividido em  $\beta$ -1A e  $\beta$ -1B. O IFN tipo II, IFN- $\gamma$  (gama), é liberado pelas células T *helper* tipo-1 e células T citotóxicas, sob a influência da IL-12, através do receptor de IFN- $\gamma$ , em resposta ao reconhecimento de células infectadas. É capaz de estimular uma resposta imune T *helper* tipo 1 e inibir uma resposta imune tipo 2. Os IFN's tipo III, consistem em IFN- $\lambda$  (lambda), sendo IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\lambda$ 2 e IFN- $\lambda$ 3, que regulam a resposta imune por meio de um complexo receptor distinto que usa uma via de sinalização semelhante à dos IFN's do tipo I. Eles são críticos na regulação de uma resposta imune antifúngica inata (ROBERTS et al., 1997; TOMPKINS, 1999; KOTENKO et al., 2003; SHEPPARD et al., 2003; CHENG et al., 2006; PITHA et al., 2007; TIAN et al., 2014; ISAACS et al., 2015; ESPINOSA et al., 2017).

Devido à sua característica química, por serem glicoproteínas, o acesso à farmacocinética do interferon é bastante difícil. Por outro lado, sabe-se que o interferon se distribui por todo o organismo e é detectado até mesmo no cérebro e

líquido cefalorraquidiano. Células animais são capazes de produzir interferon. O IFN- $\alpha$ , é produzido por leucócitos e macrófagos. O IFN- $\beta$ , por fibroblastos e células mesenquimais. O IFN- $\gamma$ , por células linfóides. Quanto a sua especificidade, agem inibindo ou promovendo a síntese de proteínas, induzem receptores para imunoglobulina G (IgG), estimulam macrófagos e células Natural Killer (NK) (COSTA et al., 2014; DAGLI et al., 2014).

A liberação de INF tipo I é ativada por receptores de reconhecimento de padrão. Os IFN's tipo I ligam-se ao IFN- $\alpha/\beta$  receptor, um complexo de proteína transmembrana. A ligação induz uma cascata de sinalização envolvendo as vias *janus quinases* (JAK) ou por transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT). As JAK são uma família de quatro proteínas associadas a vários receptores de citocinas. Após a ligação dos IFN's ao seu receptor, as moléculas JAK associadas tornam-se ativadas levando à fosforilação do receptor tirosina e recruta uma das sete moléculas de STAT. Moléculas STAT ativadas heterodimerizam e translocam para o núcleo, associam-se a fatores nucleares e então induzem a expressão de genes alvo relevantes. O resultado final com os IFN's tipo I é a produção de uma série de proteínas com atividade antiproliferativa e antimicrobiana (SCHINDLER & PLUMLEE, 2008; SCHOGGINS & RICE, 2011; MUELLER & HARTMANN, 2021).

Células imunocompetentes são capazes de produzir IFN tipo I *in vitro* em resposta à inoculação viral. O RNA viral é detectado no citosol por receptores semelhantes ao gene 1 induzível por ácido retinóico (RLR). Este grupo contém três moléculas, o gene 1 induzível pelo ácido retinóico (RIG-1), a proteína 5 associada à diferenciação do melanoma (MDA5) e o laboratorial de genética e fisiologia 2 (LGP2). Esses receptores de reconhecimento de padrão são mobilizados para detectar espécies de RNA viral durante a invasão e replicação viral intracelular e são potentes indutores de IFN tipo I nas células via membros da família do fator de transcrição regulador do interferon (IRF), como IRF-3 e IRF-7. Ocorre produção de “genes estimulados por IFN” (ISG), como proteínas de resistência a *Myxovirus* (Mx) e 2',5'-oligoadenilato sintetase (OAS). As proteínas Mx são membros de uma superfamília de dinaminas, elas inibem uma ampla variedade de vírus, bloqueando um estágio inicial do ciclo de replicação. As proteínas OAS detectam RNA de fita dupla e ativam enzimas que degradam o RNA viral e, assim, inibe a síntese de proteínas virais (HALLER et al., 2007; GURTNER & BOWIE, 2013; AN et al., 2017; SCHWARTZ & CONN, 2019).

Foi proposto que o IFN- $\omega$  compartilha atividades antivirais com o IFN- $\alpha$  porque se liga ao mesmo complexo receptor de IFN tipo I. Estudos revelaram que o IFN- $\omega$  induz a transcrição dos genes Mx1, ISG15, e ISG56. No entanto, diferente do IFN- $\alpha$ , apresenta certos graus de atividade entre espécies, por isso os IFN's podem apresentar diferentes funções fisiológicas no hospedeiro (HE et al., 2014; LUO et al., 2015; AN et al., 2017).

Os IFN's do tipo I são produzidos por células infectadas por vírus e têm efeitos imunomoduladores, devido à interação com receptores celulares específicos e indução simultânea da expressão de genes específicos que codificam citocinas envolvidas na imunidade inata. Além disso, os IFN's do tipo I também possuem efeitos antivirais, ações antiproliferativas e anti-inflamatórias. Os IFN's do tipo II são principalmente imunomoduladores com um baixo nível de efeitos antivirais, significando que sua aplicabilidade clínica é menor (GERLACH et al., 2009; DOMENECH et al., 2011; GIL et al., 2013).

De modo geral, os interferons atuam como drogas antivirais, moduladores imunológicos e agentes antitumorais. Podem atuar induzindo os ribossomos das células do hospedeiro a produzirem enzimas que inibem a tradução do mRNA viral em proteínas virais. Além disso, os interferons estimulam a atividade citotóxica e fagocítica de macrófagos (TOMPKINS, 1999; GERLACH et al., 2009; COSTA et al., 2014).

São espécie-específica, isto é, quando o interferon é produzido por células de uma espécie, ele só impede a multiplicação de vírus que infectam células desta espécie animal. Portanto, o emprego deste medicamento em medicina veterinária fica bastante limitado, uma vez que os custos para a produção são, até o momento, bastante elevados. Por outro lado, a grande vantagem do uso desta substância relaciona-se com sua pouca inespecificidade para combater os diferentes vírus, dentro da mesma espécie animal (ZEIDNER et al., 1990; PEDRETTI et al., 2006; COSTA et al., 2014; MUELLER & HARTMANN, 2021).

Em medicina veterinária, o IFN é frequentemente utilizado para tratamento de infecções virais em gatos. Dois protocolos de tratamento foram publicados para o tratamento de infecções retrovirais em gatos, o IFN- $\alpha$  Humano e IFN- $\omega$  Felino Recombinante (rFeIFN $\omega$ ), ambos são IFN's tipo I (GIL et al., 2013).

O IFN- $\alpha$  tem atividade antiproliferativa, imunomoduladora e antiviral contra vários vírus RNA. Cinco genes funcionais de IFN- $\alpha$  foram identificados em

gatos. O IFN- $\alpha$  recombinante humano (rHuIFN- $\alpha$ ), aumenta a produção de interleucina 2 (IL-2) pelas células T ativadas, aumenta a citotoxicidade das células Natural killer e suprime a diferenciação das células B. Em gatos, é capaz de aumentar o número de células T CD4 $^{+}$  e CD8 $^{+}$  em circulação. Várias formulações de IFN- $\alpha$  recombinante humano (rHuIFN- $\alpha$ ) estão disponíveis e têm sido utilizadas em gatos (BALDWIN et al., 2004; PEDRETTI et al., 2006; GERLACH et al., 2009; HARTMANN, 2021; MUELLER & HARTMANN, 2021).

Foram criados dois protocolos de tratamento para a utilização de rIFN- $\alpha$  em gatos: aplicações subcutâneas de altas doses ( $10^4$  a  $10^6$  UI/Kg a cada 24 horas) ou administrações por via oral em doses baixas (1 a 50 UI/Kg a cada 24 horas). O protocolo em dose alta administrada de maneira parenteral pode ser realizado por no máximo seis a sete semanas. A administração SC diária do rHuIFN- $\alpha$  torna-se ineficaz após 3 a 7 semanas devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. Todavia, a administração de doses baixas (1 a 50 UI/Kg) demonstrou maior eficácia para um tratamento crônico, pois mimetiza um processo de defesa natural do sistema imune em gatos sintomáticos. O rHuIFN- $\alpha$  é comumente utilizados para tratar gatos com infecções virais em países nos quais o IFN- $\omega$  felino não está disponível (ZEIDNER et al., 1990; CUMMINS et al., 1999; BALDWIN et al., 2004; PEDRETTI et al., 2006; GERLACH et al., 2009; DAGLI et al., 2014; HARTMANN, 2015; MUELLER & HARTMANN, 2021).

*In vitro* o IFN- $\alpha$  tem atividade comprovada contra o FIV. *In vivo*, dois estudos avaliaram o rHuIFN- $\alpha$  oral no tratamento da infecção por FIV. Embora ambos tenham mostrado resultados encorajadores (Quadro 1), apenas um foi um ensaio clínico randomizado controlado (RCT). Portanto, há apenas evidência moderada da eficácia do rHuIFN- $\alpha$  contra a infecção por FIV. Mais RCT, idealmente incluindo grupos de tratamento com placebo, são necessários antes que doses baixas de rHuIFN- $\alpha$  oral possam ser recomendadas para o tratamento da infecção por FIV (TANABE & YAMAMOTO, 2001; PEDRETTI et al., 2006; GOMEZ-LUCIA et al., 2019, 2020; MUELLER & HARTMANN, 2021).

**Quadro 1.** Adaptado de Mueller & Hartmann (2021). Tratamento com interferon em gatos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV).

Referência	Tipo de estudo	Tipo de INF	Dose, via e duração do tratamento	Número de animais	Medidas de resultado	Eficácia
Gomez-Lucia et al. (2019,2020)	Série de casos	rHu INF- $\alpha$	60 UI/gato PO SID a cada 2 semanas por 4 meses	31	Escores clínicos; carga proviral; hemograma	Melhora de todos os parâmetros e piora após interrupção do tratamento
Pedretti et al. (2006)	Controlado por placebo RCT	rHu INF- $\alpha$	10 UI/Kg PO SID a cada 2 semanas por 6 meses, depois de intervalo 2 meses, novamente por 6 meses	24	Sobrevida; CD4 $^{+}$ e Linfócitos T CD8 $^{+}$	23/24 gatos vivos (em comparação com 1/6 gatos tratados com placebo). Células CD8 $^{+}$ aumentadas
Gil et al. (2014)	Série de casos	rFe INF- $\omega$	10 <sup>5</sup> UI/gato PO SID 90 dias	11	Escores clínicos; excreção viral; proteínas de fase aguda	Melhora clínica, nenhuma diferença na excreção viral e nas proteínas de fase aguda
Gil et al. (2013)	Série de casos	rFe INF- $\omega$	10 <sup>6</sup> UI/Kg SC SID 5 dias começando no dia 0, 14 e 60	10 (3 com FeLV concomitante; 6 com infecção concomitante por FCV)	Escores clínicos; cargas virais (incluindo vírus simultâneos)	Sinais clínicos melhoraram em 6/10 gatos; cargas virais diminuídas (incluindo vírus concomitantes) em alguns gatos
Leal et al. (2015)b	Série de casos com amostras de Gil et al. (2013, 2014)	rFe INF- $\omega$	Veja Gil et al. (2013, 2014)	21	Viremia; carga proviral; expressão de mRNA de IL e concentrações plasmáticas	IL-6 plasmática e IL-6 mRNA diminuiu com tratamento SC e PO respectivamente
De Mari et al. (2004)	Controlado por placebo, RCT duplo-mascarado	rFe INF- $\omega$	10 <sup>6</sup> UI/Kg SC SID 5 dias começando no dia 0, 14 e 60	24 no grupo de tratamento; 13 no grupo placebo; todos co-infectados com FeLV	Hemograma e mortalidade após 9 e 12 meses	Melhora discreta na contagem de RBC, WBC e PCV; menor taxa de mortalidade (39% vs. 59% após 9 meses; 47% vs. 59% após 12 meses)

INF, interferon; RCT, ensaios clínicos randomizados controlados; rHuIFN- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  humano recombinante; rFe IFN- $\omega$ , IFN- $\omega$  felino recombinante; SID, uma vez ao dia; PO, via oral; SC, subcutâneo; IL, interleucinas; RBC, glóbulos vermelhos; WBC, glóbulos brancos; PCV, volume globular; FeLV, vírus da leucemia felina; FCV, calicivírus felino.

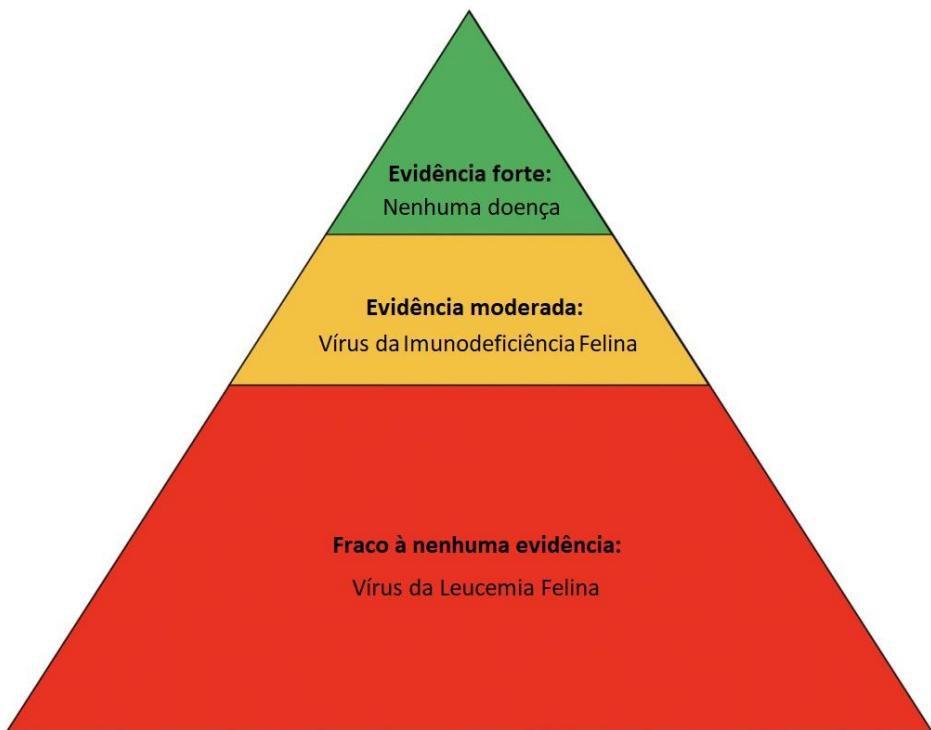
*In vitro*, foi descrita a inibição da replicação do FeLV pelo rHuIFN- $\alpha$ . *In vivo*, uma série de estudos avaliaram a utilização de rHuIFN- $\alpha$  oral no tratamento de gatos com infecção por FeLV adquirida natural e/ou experimentalmente (Quadro 2). Estudos iniciais relataram casos clínicos com melhora significativa e prolongamento na sobrevida dos pacientes. No entanto, subsequente RCT controlados por placebo realizados, não mostraram eficácia. Mais recentemente uma série de casos reportados forneceram algumas evidências de eficácia novamente. RCT incluindo um número maior de gatos são necessários antes da administração oral de baixa dose rHuIFN- $\alpha$  ser recomendada para o tratamento de gatos infectados natural e/ou experimentalmente por FeLV (JAMESON & ESSEX, 1983; CUMMINS et al., 1999; MCCAW et al., 2001; STUETZER et al., 2013; GOMEZ-LUCIA et al., 2019, 2020; MUELLER & HARTMANN, 2021).

**Quadro 2.** Adaptado de Mueller & Hartmann (2021). Tratamento com interferon em gatos infectados pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV).

Referência	Tipo de estudo	Tipo de INF	Dose, via e duração do tratamento	Número de animais	Medidas de resultado	Eficácia
Gomez-Lucia et al. (2019,2020)	Série de casos	rHu INF- $\alpha$	60 UI/gato PO SID a cada 2 semanas por 4 meses	27	Escores clínicos; carga proviral; hemograma	Melhora de todos os parâmetros e piora após interrupção do tratamento
Stuetzer et al. (2013)	Controlado por placebo RCT	rHu INF- $\alpha$	1,6 x 10 <sup>5</sup> UI/Kg SC SID 6 semanas	12 no grupo de tratamento; 10 no grupo placebo; 12 adicionais tratados com INF e AZT	Escores clínicos; hemograma; células T CD4 $^{+}$ e CD8 $^{+}$ ; antígeno p27 circulante	Nenhuma diferença em nenhum dos parâmetros mensurados
McCaw et al. (2001)	Controlado por placebo RCT	rHu INF- $\alpha$	30 UI/gato PO SID a cada 2 semanas por 10 semanas	10 no grupo tratamento; 8 no grupo placebo; 9 adicionais tratados com combinação de proteína <i>Staphylococcus</i> e INF	FeLV; sobrevivência; escores clínicos; hemograma	Nenhuma diferença em nenhum dos parâmetros mensurados
Cummins et al. (1999)	Controlado por placebo RCT; infecção experimental	rHu INF- $\alpha$	0,5 UI/gato (n=8) ou 5 UI/gato (n=5) PO SID a cada 2 semanas após desafio experimental	13	Carga viral; sinais clínicos; sobrevivência	Nenhuma diferença na carga viral, mas menos sinais clínicos e maior sobrevivência com tratamento
De Mari et al. (2004)	Controlado por placebo, RCT duplo-mascarado	rFe INF- $\omega$	10 <sup>6</sup> UI/Kg SC SID 5 dias começando no dia 0, 14 e 60	39 no grupo tratamento; 42 no grupo placebo; 13 e 11 co-infectados com FIV, respectivamente	Hemograma e mortalidade após 9 e 12 meses	Melhora discreta, mas consistente, na contagem de RBC, WBC e PCV; menor taxa de mortalidade (39% vs. 59% após 9 meses; não significativo em 12 meses)

INF, interferon; RCT, ensaios clínicos randomizados controlados; rHuINF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  humano recombinante; rFe IFN- $\omega$ , IFN- $\omega$  felino recombinante; SID, uma vez ao dia; PO, via oral; SC, subcutâneo; AZT, 3'-azido-2',3'-didesoxitimidina IL, interleucinas; RBC, glóbulos vermelhos; WBC, glóbulos brancos; PCV, volume globular; FeLV, vírus da leucemia felina; FCV, calicivírus felino.

A força da evidência para apoiar a utilização de rHuIFN- $\alpha$  no tratamento de gatos infectados por FIV e/ou FeLV é demonstrado na Figura 1.



**Figura 1.** Adaptado de Mueller & Hartmann (2021). Força de evidência para apoiar a utilização de interferon- $\alpha$  humano recombinante no tratamento de gatos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Felina e Vírus da Leucemia Felina.

Embora tenha sido comprovado que o IFN- $\alpha$  humano aumente o tempo de sobrevivência de gatos FIV e FeLV positivos, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes específicos pode diminuir sua eficiência. Mais recentemente, o INF- $\omega$  recombinante felino (rFeIFN- $\omega$ ) foi licenciado para uso em medicina veterinária, para o tratamento das retrovíroses felina (FIV e FeLV). Como uma molécula felina homóloga, tem um bom índice de segurança e não induz a produção de anticorpos neutralizantes. No entanto, apesar de sua licença, há poucas informações publicadas sobre a utilização de rFeIFN- $\omega$  em infecções retrovirais. Os primeiros resultados conclusivos foram fornecidos por um estudo que revelou uma melhora clínica e um aumento do tempo de sobrevivência em FeLV e gatos sintomáticos co-infectados. Um estudo mais recente demonstrou que rFeIFN- $\omega$

melhora a condição clínica e os parâmetros hematológicos não apenas em FeLV, mas também em gatos infectados por FIV (ZEIDNER et al., 1990; DE MARI et al., 2004; PEDRETTI et al., 2006; DOMENECH et al., 2011; GIL et al., 2013).

Poucos estudos foram realizados investigando a eficácia do IFN- $\omega$ , por esta razão há uma escassez de informações a respeito de sua utilização e sua aplicabilidade está limitada (COLLADO et al., 2007; HARTMANN, 2015).

Semelhante a outros IFN's tipo I, o IFN- $\omega$  é produzido em resposta a infecções virais. Compartilha uma homologia de sequência de aminoácidos de 62% com IFN- $\alpha$  e 33% com IFN- $\beta$ . Apesar da homologia entre IFN- $\alpha$  e IFN- $\omega$ , não há reatividade cruzada de anticorpos entre os dois. A proteína IFN- $\omega$  contém vários resíduos conservados, como arginina na posição 161, resíduos de cisteína nas posições 1, 99 e 100, sete prolinas (quatro das quais localizadas nas posições 4, 26, 39 e 117 da proteína madura), enquanto as posições 29, 139 e 140 formam duas ligações dissulfeto. Essas substâncias estão presentes em locais dos IFN do tipo I, e elas são vitais para sua atividade biológica. Com base em análises de árvores filogenéticas obtidas a partir de alinhamentos das sequências da proteína IFN- $\omega$  dessas espécies de mamíferos, foi proposto que todas essas proteínas evoluíram de um ancestral comum. Atualmente, o IFN- $\omega$  foi identificado em humanos, felinos, suíños, equinos, coelhos, morcegos, bovinos e ovinos e não foi descrito em caninos e camundongos (YANG et al., 2007; ZHAO et al., 2009; HE et al., 2014; LUO et al., 2015; AN et al., 2017; LI et al., 2017).

Resultados sugerem que as células tendem a ser insensíveis ao IFN- $\omega$  de espécies distantes. As atividades antivirais do IFN- $\omega$  também variam com os subtipos e a cepa viral usada nos desafios (ZHAO et al., 2009).

Devido às suas atividades antiviral, imunomoduladora, antiproliferação e antitumoral, o IFN- $\omega$  tem sido explorado como uma opção de tratamento para algumas doenças e infecções virais em humanos e outros animais. O rFeIFN- $\omega$ , como imunomodulador, foi registrado em alguns países como o Japão, Austrália, Nova Zelândia e México, para tratar parvovírus canino, vírus da leucemia felina (FeLV) e vírus da imunodeficiência felina (FIV) (UEDA et al., 1993; HORTON et al., 1999; HUSEBYE et al., 2009; DOMENECH et al., 2011).

O IFN- $\omega$  felino (FeIFN- $\omega$ ) possui 13 subtipos, entre eles, FeIFN- $\omega$ 2 e FeIFN- $\omega$ 4 contêm uma inserção de sete aminoácidos na posição 109, e a localização da inserção é comparável à do FeIFN- $\alpha$ , enquanto tem maior atividade antiviral do que

os outros subtipos. Curiosamente, diferente de outros subtipos de mamíferos, esses 13 subtipos não têm um sítio de reconhecimento de N-glicosilação (YANG et al., 2007; LI et al., 2017).

O IFN- $\omega$  recombinante felino (rFeIFN- $\omega$ ) está licenciado para uso em medicina veterinária em alguns países da Europa, Ásia e Austrália, na dose de  $10^6$  UI/kg SC uma vez ao dia por 5 dias, repetido a partir do dia 14 e dia 60, para o tratamento de infecção por FIV ou FeLV em gatos. A administração parenteral de longo prazo de rFeIFN- $\omega$  a gatos não resulta no desenvolvimento de anticorpos. No entanto, seu amplo uso é limitado porque esse protocolo é relativamente caro e demorado podendo limitar sua utilização. Alguns protocolos alternativos subcutâneos e tópicos, como administração oral e intralesional, foram sugeridos para tornar-se mais acessível (MIHALJEVIC, 2003; DOMENECH et al., 2011; HENNET et al., 2011; GIL et al., 2013; LITTLE et al., 2020).

Nenhum efeito adverso foi encontrado em gatos tratados com rFeIFN- $\omega$  após administração na mucosa, enquanto a administração subcutânea foi acompanhada por alguns efeitos adversos leves como febre, letargia, vômito e diarreia (DE MARI et al., 2004; HENNET et al., 2011; SLACK et al., 2013; LI et al., 2017).

Estudos apontaram que a condição clínica da maioria dos gatos infectados por retrovírus melhorou com o tratamento licenciado de rFeIFN- $\omega$ . Além de sugerirem que rFeIFN $\omega$  é eficaz na anemia induzida por retrovírus em gatos e melhora os perfis hematológicos. Enquanto outros estudos forneceram alguma evidência de melhora clínica em gatos infectados por FIV ou FeLV, esses efeitos benéficos podem não ter sido atribuídos ao tratamento da infecção por retrovírus, mas sim ao tratamento de infecções secundárias (DE MARI et al., 2004; DOMENECH et al., 2011; GIL et al., 2013, 2014; LITTLE et al., 2020).

*In vitro*, a replicação do FIV foi inibida pelo rFeIFN- $\omega$  (TANABE & YAMAMOTO, 2001). *In vivo*, foram descritos tratamentos com a utilização de rFeIFN- $\omega$  para gatos infectados com FIV (Quadro 1). Mais estudos randomizados controlados (RCT's) são necessários antes que o rFe IFN- $\omega$  possa ser rotineiramente recomendado para o tratamento de FIV (DE MARI et al., 2004; PEDRETTI et al., 2006; GIL et al., 2013, 2014; LEAL et al., 2015b; GOMEZ-LUCIA et al., 2019, 2020; MUELLER & HARTMANN, 2021).

Estudos demonstraram que rFeIFN- $\omega$  diminuiu significativamente o déficit de escores clínicos e as taxas de mortalidade, e houve melhora dos parâmetros

hematológicos anormais (contagem de glóbulos vermelhos, volume de células concentradas e contagem de glóbulos brancos) em gatos infectados por vírus. Esses estudos demonstraram que o rFeIFN- $\omega$  teve efeitos terapêuticos significativos sobre os sinais clínicos. Evidências também mostraram que uma a modulação imune em gatos FIV pode ser obtida tratando-os oralmente com rFeIFN- $\omega$ . Em um estudo anterior, gatos infectados com FIV que foram administrados oralmente rFeIFN- $\omega$  obtiveram ganho de peso, embora nenhuma mudança significativa tenha sido obtida em relação a cargas virais e na relação CD4 $^+$ :CD8 $^+$  (COLLADO et al., 2007; DOMENECH et al., 2011; GIL et al., 2014).

Protocolos orais foram utilizados para administrar rFeIFN- $\omega$  em gatos naturalmente infectados por FIV, e foram obtidos escores semelhantes aos obtidos usando o protocolo subcutâneo licenciado. Curiosamente, semelhante ao uso do protocolo licenciado, rFeIFN- $\omega$  também induziu uma melhora clínica significativa de gatos que foram tratados por via oral, apesar da excreção viral, enquanto não houve variações significativas nas proteínas de fase aguda. Esses resultados sugerem que a administração oral de rFeIFN- $\omega$  pode ser uma terapia alternativa eficaz para gatos infectados pelo FIV (DOMENECH et al., 2011; GIL et al., 2014).

Gil et al. (2014) compararam dados obtidos de 11 gatos FIV positivos (ELISA) tratados com rFeIFN- $\omega$  oral (Grupo PO) e 7 gatos FIV positivos (ELISA) tratados com o protocolo licenciado (Grupo SC). Nenhum outro medicamento além do rFeIFN- $\omega$  foi utilizado durante o período do estudo, todos animais foram submetidos a avaliações clínicas nos dia 0, 10, 30 e 65. Apenas o Grupo PO teve uma avaliação adicional no dia 90, ao final da terapia. Em relação aos escores clínicos, os grupos foram indistinguíveis no início e no final da terapia ( $p = 0,71$  e  $0,74$ , respectivamente). Durante a terapia PO, 2 em cada 3 gatos leucopênicos normalizaram suas contagens totais de leucócitos, e o leucograma diferencial de todos os gatos do grupo (PO) permaneceu estável e sem alterações. Apenas 2 gatos deste grupo possuíam valores de glóbulos vermelhos ligeiramente abaixo do intervalo de referência. Ao final do protocolo, o hematócrito de um dos gatos normalizou enquanto o do outro piorou, evidenciando uma anemia normocítica-normocrômica, não regenerativa moderada. Níveis séricos de creatinina e ureia permaneceram dentro do intervalo de referência. Dois gatos de vida livre possuíam aumento dos valores de transaminases hepáticas (ALT e AST) no dia 0, normalizando-se por volta do dia 10 e permanecendo dentro do intervalo de referência até o final do estudo. Em relação a eletroforese de proteínas

séricas, nenhuma mudança significativa foi identificada em nenhum dos dois grupos, ambos apresentaram hipergamaglobulinemia e hiperproteinemia concomitante (GIL et al., 2014).

Os achados de GIL et al. (2014) corroboram com resultados obtidos em estudos anteriores de gatos FIV positivos que apresentavam hipergamaglobulinemia, devido a infecções oportunistas e ativação de células B policlonais (GLEICH & HARTMANN, 2009; HARTMANN, 2011).

As proteínas de fase aguda já foram mensuradas em diversas doenças felinas. Elas possivelmente estão relacionadas a modulação da resposta imune inata, reforçando as defesas do organismo durante a inflamação. Seus níveis séricos podem ser considerados como indicadores indiretos da estimulação do sistema imune inato (PETERSEN et al., 2004; PALTRINIERI, 2008). Considerando o perfil de proteínas de fase aguda, o Grupo SC apresentou níveis iniciais mais baixos, que aumentaram com a terapia sugerindo uma restauração da competência imune. Resultados anteriores descreveram um aumento dos níveis de proteínas de fase aguda em gatos FIV positivos tratados com o protocolo SC (LEAL et al., 2012).

A administração de rFeIFN- $\omega$  oral não induziu alterações significativas nos níveis séricos de algumas proteínas de fase aguda como Alfa-1-glicoproteína (AGP), Amilóide A Sérica (SAA) e Proteína C-Reativa (CRP). Por tanto, os benefícios clínicos observados nestes animais, parecem não estar relacionados com um aumento destas proteínas. Uma explicação sugerida para isso se baseia no fato de que, a terapia oral crônica pode induzir uma melhora clínica geral devido a uma ação local diretamente na mucosa e áreas linfoïdes. Potencializando uma resposta imune local ao invés de uma sistêmica (GIL et al., 2014).

Considerando que no dia 0 o Grupo PO apresentou níveis séricos maiores de AGP, SAA e CRP quando comparados ao SC, este estudo por si só não é suficiente para determinar se o protocolo licenciado é mais eficaz na potencialização da resposta imune inata ou se é simplesmente o impacto de outros fatores, como ambiente, estilo de vida e melhor competência imunológica inicial. Estudos adicionais com avaliação da expressão do perfil de citocinas pró-inflamatórias (como Interleucina-6, Interleucina-1 e Fator de Necrose Tumoral) e sua relação com o perfil das proteínas de fase aguda, poderiam esclarecer algumas dessas diferenças entre os grupos (GIL et al., 2014).

*In vitro*, rFeIFN- $\omega$  inibe a replicação de FeLV. Em um estudo de

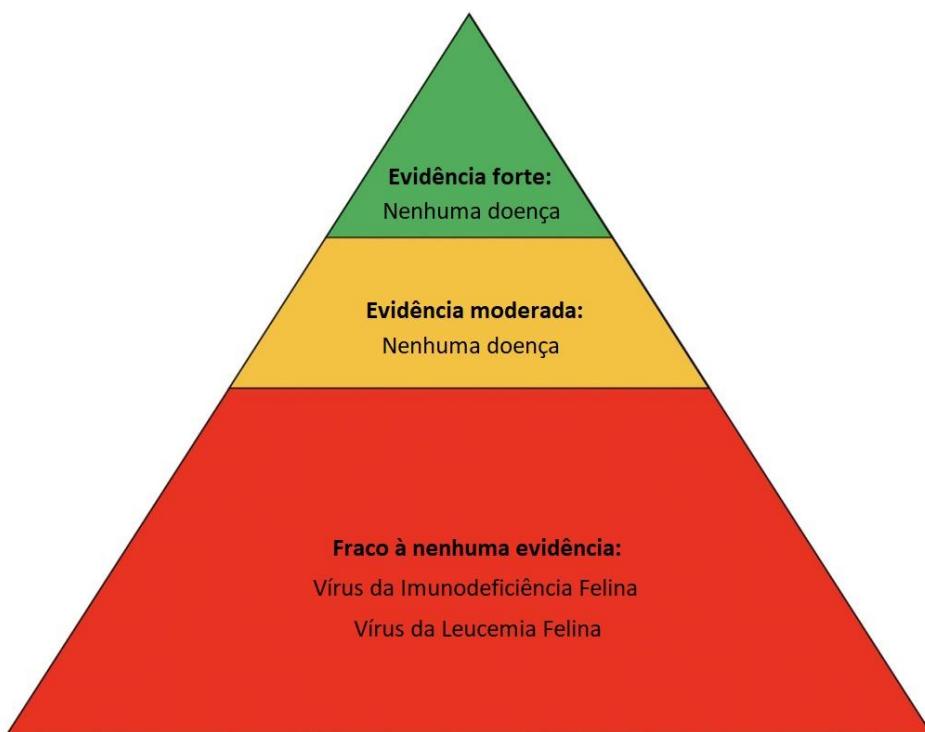
campo controlado por placebo, no qual gatos com infecção por FeLV foram tratados com rFeIFN- $\omega$  parenteral, houve uma diferença significativa no tempo de sobrevivência de gatos tratados versus não tratados em um período de acompanhamento de 9 meses, mas não após 1 ano (Quadro 2). Parâmetros virológicos não foram monitorados durante o estudo, nem outros tipos de vírus foram rastreados, além da presença de infecção pelos retrovírus, o que levanta novamente a questão se o rFeIFN- $\omega$  teve um efeito direto no próprio FeLV ou em infecções concomitantes. Ainda não foram realizados estudos avaliando a utilização de rFeIFN- $\omega$  oral em baixa dose no tratamento da infecção por FeLV (DE MARI et al., 2004; COLLADO et al., 2007; MUELLER & HARTMANN, 2021).

Acredita-se que o FeIFN- $\omega$  atue na imunidade inata e aumente a apoptose das células infectadas pelo FeLV. O protocolo licenciado além de melhorar a apresentação clínica, reduz a excreção viral simultânea em gatos infectados com retrovírus que vivem em gatil, sugerindo sua utilidade em ambientes com vários gatos, onde os distúrbios relacionados são frequentemente um problema clínico (GIL et al., 2013; HARTMANN, 2015; KENNEDY, 2015).

Estudos indicaram que rFeIFN- $\omega$  afeta o ciclo FeLV no nível pós-transcricional. No entanto, não alterou a síntese de proteínas. Tratamento com rFeIFN- $\omega$  apresentou diminuição da atividade da transcriptase reversa, que é usada para avaliar a quantidade de partículas virais infecciosas, de forma dose-dependente em células FL74 infectadas por FeLV e aumento da apoptose de células infectadas. Além disso, rFeIFN- $\omega$  foi mais potente do que rHuIFN- $\alpha$  na inibição da atividade da transcriptase reversa (COLLADO et al., 2007).

Um estudo utilizando FeIFN- $\omega$  parenteral mostrou uma taxa de sobrevivência mais alta após 9 meses em gatos infectados e tratados para FeLV, quando comparados com um grupo de controle infectados por FeLV tratados com placebo (DE MARI et al., 2004).

A força da evidência para apoiar a utilização de rFeIFN- $\omega$  no tratamento de gatos infectados por FIV e/ou FeLV é demonstrado na Figura 2.



**Figura 2.** Adaptado de Mueller & Hartmann (2021). Força de evidência para apoiar a utilização de interferon- $\omega$  felino recombinante no tratamento de gatos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Felina e Vírus da Leucemia Felina.

Quando comparados com os gatos FeLV, os gatos FIV tendem a apresentar uma melhora clínica geral mais evidente. Reconhecendo que rFeIFN- $\omega$  é um imunomodulador, uma possível explicação refere-se ao fato de gatos FeLV positivos apresentarem uma resposta imune mais comprometida em comparação com gatos FIV positivos. Isso se deve principalmente ao fato de que gatos infectados com FeLV parecem ter um defeito mais pronunciado de linfócitos T auxiliares. Consequentemente, esses animais apresentam uma resposta imune humoral reduzida (GLEICH & HARTMANN, 2009).

A Síndrome da Gengivoestomatite Crônica Felina (FCGS) é uma doença multifatorial. Algumas doenças virais infecciosas, como FIV e FeLV, também podem desencadear FCGS induzindo supressão e desregulação. Estudos mostraram que o uso oral tratamento com rFeIFN- $\omega$  foi uma terapia benéfica para FCGS. Um estudo conduzido por Hennet et al. (2011) descobriram que o protocolo oral correlacionou com uma melhora clínica evidente das lesões do FCGS. Além disso, a única diferença entre rFeIFN- $\omega$  e corticosteróides foi que o melhor alívio da dor foi

obtido com o tratamento rFeIFN- $\omega$  (DOWERS et al., 2010; HENNET et al., 2011; LEAL et al., 2013; WILLETT & HOSIE, 2013; WESTMAN et al., 2019b).

Gil et al. (2013) utilizaram o protocolo licenciado de rFeIFN- $\omega$  para tratar 16 gatos de abrigo naturalmente infectados por FIV e/ou FeLV. Seis (6/16) gatos apresentavam sinais clínicos leves no início do estudo e permaneceram estáveis. Nenhum gato apresentou piora do quadro clínico. O sinal clínico mais evidente nesses gatos foram úlceras orais e gengivite/gengivoestomatite, ambas melhoraram durante a terapia com rFeIFN- $\omega$ . Embora a condição tenha uma etiologia multifatorial, rFeIFN- $\omega$  é bem conhecido como uma terapia prescrita para FCGS e esses resultados corroboram a relevância de sua utilização. Um (1/16) gato FIV positivo desenvolveu uma anemia muito leve no dia (D) 65, clinicamente irrelevante. Um (1/16) gato FeLV positivo revelou anemia moderada também em D65. Todos (16/16) os animais apresentaram níveis normais de leucócitos, biomarcadores renais e hepáticas durante a terapia. Mesmo os gatos FeLV positivos, que são frequentemente linfopênicos, possuíam níveis normais e não demonstraram alterações relevantes durante o tratamento. O rFeIFN $\omega$  pode levar a leucopenia temporária, trombocitopenia, anemia e aumento da alanina aminotransferase. Além do leve curto prazo de anemia e trombocitopenias clínicas esporádicas irrelevantes, nenhum desses outros efeitos colaterais foram observados.

Curiosamente, os 16 gatos positivos para retrovírus (naturalmente infectados por FIV e/ou FeLV), que foram monitorados por 65 dias durante o tratamento com rFeIFN- $\omega$ , tiveram excreção reduzida de vírus respiratórios e entéricos concomitantes (FCV, FHV-1, FCoV e vírus da panleucopenia felina). Não se pode excluir que a resposta positiva ao rFeIFN- $\omega$ , relatada neste e em estudos anteriores de gatos infectados por FIV, foi associada a uma melhora da infecção concomitante ou secundária, em vez de um verdadeiro efeito antirretroviral, particularmente à luz dos diferentes resultados em relação à excreção de FIV (GIL et al., 2013, 2014).

Em gatos, o IFN- $\beta$  foi testado apenas no tratamento de doenças neoplásicas. O IFN- $\gamma$  recombinante felino (rFe IFN-  $\gamma$ ) teve efeitos antiproliferativos in vitro em linhas celulares de tumores mamários em gatos. Até o momento o IFN- $\gamma$  não está sendo produzido comercialmente (MULEYA et al., 1999; COSTA et al., 2014; MUELLER & HARTMANN, 2021).

## 2.2. VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA FELINA

### 2.2.1. ETIOLOGIA

O vírus da imunodeficiência felina (FIV), foi descrito pela primeira vez em 1986, um RNA-vírus de fita única e envelopado, que pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e gênero *Lentivirus*. Sendo relatado também em outras espécies de felinos não domésticos, como puma, leão e leopardo. Possui múltiplos subtipos, de comportamentos biológicos variáveis. Morfologicamente semelhante ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), mas antigenicamente distinto, capaz de gerar uma enfermidade similar à observada, sobretudo no que diz respeito ao aumento da susceptibilidade a infecções oportunistas (QUINN et al., 2007; HOSIE et al., 2009; TIZARD, 2014; LAPPIN, 2015; LEAL et al., 2015a; SELLON & HARTMANN, 2015; LI et al., 2017).

É um vírus complexo que contém genes acessórios como *gag*, *pol* e *env*. O gene FIV *gag* codifica a proteína do capsídeo p24, que é importante para o diagnóstico. O gene *pol* codifica protease, integrase e transcriptase reversa, bem como enzimas adicionais que são importantes para virulência do FIV. Ambos *gag* e *pol* são relativamente conservados entre as cepas. O gene *env* codifica a glicoproteína (gp120) e a proteína transmembrana (gp41), os principais determinantes da diversidade viral (HOSIE et al., 2009).

Subtipos geneticamente distintos foram definidos, com considerável diversidade de sequências no gene *env* (até 26%). São descritos do A ao F, sendo a maioria até o momento pertencentes ao subtipo A ou B. Um novo subtipo U-NZenv, foi encontrado na Nova Zelândia (KANN et al., 2006; HOSIE et al., 2009; HAYWARD & RODRIGO, 2010; SILVA et al., 2014).

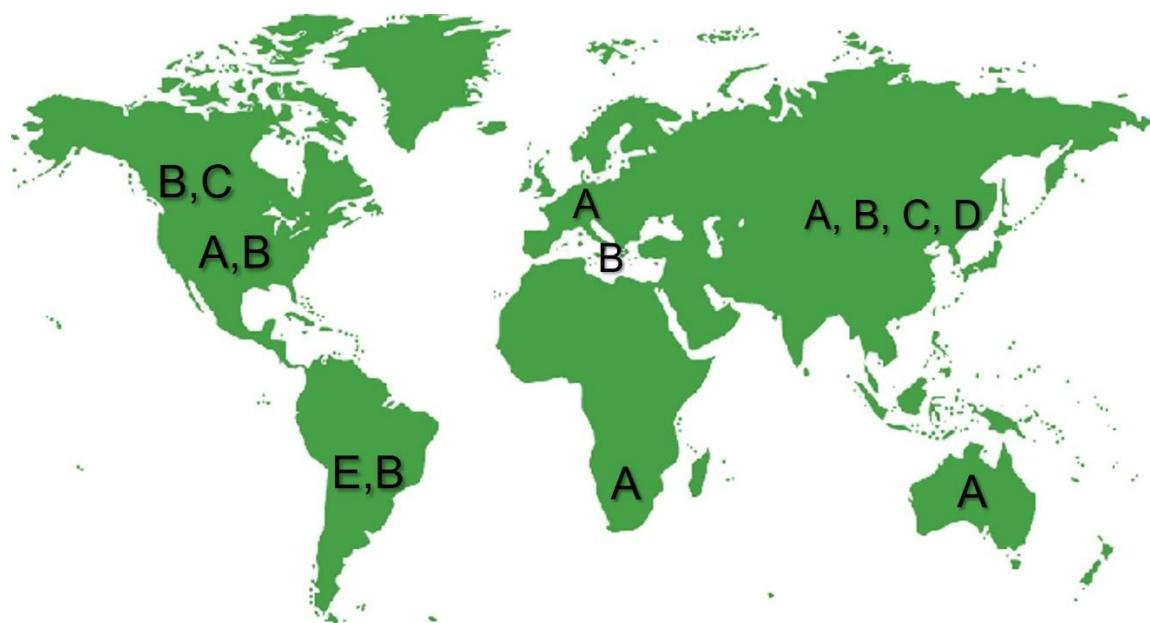
### 2.2.2. EPIDEMIOLOGIA

O FIV possui distribuição mundial e sua ocorrência varia de 2,2% até 50%. Machos, mais velhos, que circulam livremente são mais susceptíveis a infecção, em consequência dos altos índices de disputas territoriais e/ou por alimento (HOSIE et al., 2009; LEAL et al., 2015a; SELLON & HARTMANN, 2015; LITTLE et al., 2020).

No Brasil, de acordo com testes de diagnósticos, tais como ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática), imunocromatografia e PCR (reação em cadeia da polimerase) a frequência total em gatos domésticos domiciliados e de rua infectados pelo FIV, variou entre 0,8% e 41,2% (CALDAS et al., 2000; SOUZA et

al., 2002; CAXITO et al., 2006; TEIXEIRA et al., 2007; LARA et al., 2008; SOBRINHO et al., 2011; BARROS et al., 2017; LACERDA et al., 2017; POFFO et al., 2017; MARCONDES et al., 2018; BIEZUS et al., 2019; LEMOS et al., 2019; TEIXEIRA et al., 2019).

Embora múltiplos subtipos foram documentados em gatos do mesmo continente, um agrupamento geográfico é evidente. No Reino Unido, apenas o vírus do subtipo A são encontrados. Em outros países, como Suíça, Austrália, oeste dos Estados Unidos, norte do Japão, Alemanha e África do Sul, outros subtipos estão presentes, mas o subtipo A predomina. Os vírus do subtipo B também possuem distribuição mundial ampla, porém, foram identificados de forma mais consistente no leste do Japão, Brasil, Itália, Portugal e leste dos Estados Unidos. Em contraste, os vírus do subtipo C são menos comuns e o subtipo E foi descrito na Argentina (KANN et al., 2006; HOSIE et al., 2009; SILVA et al., 2014).



**Figura 3.** Adaptado de Hosie et al. (2009). Distribuição mundial de subtipos do Vírus da Imunodeficiência Felina.

### 2.2.3. PATOGENIA

O principal modo de transmissão do FIV é pela mordedura, através da inoculação de saliva infectada. A infecção pelo FIV resulta da integração de uma cópia do RNA do vírus, chamado de “provírus” no genoma do gato, sendo reconhecido atualmente três fases clínicas. A expectativa de vida de gatos infectados com FIV é

altamente variável (KENNEDY, 2015; SELLON & HARTMANN, 2015; WESTMAN et al., 2019b; LITTLE et al., 2020).

A transmissão da mãe para os filhotes pode ocorrer, dependendo da carga viral da gata durante a prenhez e o parto. Se a gata estiver infectada de forma aguda, até 70% dos filhotes podem ser infectados (HOSIE et al., 2009).

Os principais alvos da infecção por FIV são os linfócitos T CD4<sup>+</sup> ativados. Essas células normalmente funcionam como células T auxiliares, que têm um papel central na função imunológica, facilitando o desenvolvimento da imunidade humoral e mediada por células. A glicoproteína gp120 do envelope FIV liga-se a um receptor primário na superfície celular, a molécula CD134. O FIV produz transcriptase reversa responsável pela transcrição do RNA em uma cópia do DNA (“provírus”) para inserção do genoma viral no genoma do hospedeiro (SHIMOJIMA et al., 2004; WILLETT et al., 2006; QUINN et al., 2007; TIZARD, 2014).

A transcriptase reversa pode ser propensa a erros durante a transcrição do RNA. Assim, o FIV sofre mutações rapidamente e apresenta grande diversidade genética. Variantes virais podem escapar da detecção imunológica e dificultar o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico molecular e de vacinas. A replicação viral ocorre em linfócitos T (CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>), linfócitos B, macrófagos e astrócitos, principalmente (TIZARD, 2014; LAPPIN, 2015; LEAL et al., 2015a; SELLON & HARTMANN, 2015).

A infecção pelo FIV progride por vários estágios, semelhantes à infecção pelo HIV, incluindo uma fase aguda, uma fase clinicamente assintomática de duração variável e uma fase terminal às vezes denominada de “síndrome da imunodeficiência adquirida felina” (“FAIDS”) (HOSIE et al., 2009; HARTMANN, 2011).

A primeira fase, corresponde ao período virêmico da infecção primária, podendo apresentar sinais clínicos sutis a graves. Durante as primeiras semanas após infecção ocorre um declínio das concentrações de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (auxiliar) e CD8<sup>+</sup> (supressor citotóxico). O organismo gera uma resposta imune caracterizada pela produção de anticorpos, supressão do vírus circulante e aumento dos linfócitos T CD8<sup>+</sup> para maior do que os níveis de pré-infecção. Pode resultar em uma inversão da razão CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup>, que pode persistir por toda a vida do paciente (PEDERSEN et al., 2001; KENNEDY, 2015; WESTMAN et al., 2019b; LITTLE et al., 2020).

A segunda fase é caracterizada por ser assintomática e poder durar

por anos, período em que a replicação viral é muito limitada. Fatores que influenciam a duração do estágio assintomático incluem a patogenicidade do vírus e de seu subtipo, exposição a patógenos secundários e a idade do gato no momento da infecção por FIV. Durante essa fase pode ocorrer disfunção progressiva do sistema imunológico, com baixa contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, predispondo a inflamações crônicas e infecções secundárias. Na terceira fase, ocorre um aumento nas taxas de replicação viral e há manifestações clínicas, em parte devido a uma linfopenia, especialmente de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (PEDERSEN et al., 2001; KENNEDY, 2015; WESTMAN et al., 2019b; LITTLE et al., 2020).

As infecções tornam-se latentes quando uma cópia do provírus é incluída em uma célula do hospedeiro, mas não produz partículas virais, a menos que a célula seja ativada. Células infectadas latentes representam um “reservatório” de infecção que não é atingido por anticorpos neutralizantes, tornando-se um obstáculo para uma vacinação efetiva. Gatos infectados com FIV permanecem persistentemente infectados, apesar do aumento de anticorpos e respostas imunes mediadas por células. O resultado após a infecção pelo FIV é variável. Durante a fase assintomática, a carga viral plasmática é estável, mas há um declínio progressivo no número de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, resultando em uma diminuição da proporção de linfócitos T CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup>. Isso leva a uma imunodeficiência funcional, sinais clínicos de FAIDS e morte (HOSIE et al., 2009).

As proteínas FIV *env* são capazes de induzir apoptose em células mononucleares. A perda de células CD4<sup>+</sup> prejudica as respostas imunes porque essas células possuem papel crítico na promoção e manutenção da imunidade humoral e mediada por células (GARG et al., 2004; HARTMANN, 2011).

Outras anormalidades imunológicas podem ser encontradas em gatos infectados por FIV, os linfócitos podem perder a capacidade de proliferar em resposta à estimulação com mitógenos ou antígenos. A função dos linfócitos pode ser reduzida pela expressão alterada de moléculas da superfície celular, antígenos do complexo principal de histocompatibilidade II, citocinas ou receptores de citocinas, ou através da superexpressão de moléculas anormais, como receptores, com consequente interrupção da produção de citocinas ou da função do receptor (CHOI et al., 2000; RITCHEY et al., 2001; MIZUNO et al., 2003; NISHIMURA et al., 2004; LEHMAN et al., 2009).

Alterações nos padrões de citocinas incluem produção aumentada de

interferon (INF), fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas (IL) (IL-4, IL-6, IL-10 e IL-12), e nas proporções de citocinas. A migração e adesão de neutrófilos prejudicada em resposta a produtos bacterianos foram descritos em gatos infectados por FIV. A atividade de células Natural Killer's pode estar diminuída em gatos com infecção aguda ou aumentada durante a fase assintomática (CHOI et al., 2000; RITCHIEY et al., 2001; MIZUNO et al., 2003; NISHIMURA et al., 2004; LEHMAN et al., 2009; HARTMANN, 2011).

Outra desregulação imunológica observada em muitos gatos infectados por FIV é uma resposta imune excessiva que leva à hipergamaglobulinemia e reflete a estimulação policlonal de células B. Além do aumento de imunoglobulina G (IgG), foi detectado aumento de imunocomplexos circulantes em gatos infectados por FIV, levando potencialmente a distúrbios de deposição de imunocomplexos, como uveíte e glomerulonefrite (GLEICH & HARTMANN, 2009; HARTMANN, 2011).

#### 2.2.4. SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos podem surgir a partir dos efeitos diretos da presença viral ou das infecções secundárias à imunodeficiência. Durante a infecção primária, podem ser observado sinais clínicos geralmente transitórios e brandos, como febre, letargia, sinais de enterite, estomatite, dermatite, conjuntivite, doença do trato respiratório e linfadenopatia generalizada, que pode ser acompanhada por sinais clínicos inespecíficos, por exemplo, apatia, anorexia, perda de peso progressiva e, alterações em órgãos específicos. A perda de peso pode estar indiretamente relacionada à infecção por retrovírus, mas também está associada a muitas outras doenças (OBERT & HOOVER, 2000; BĘCZKOWSKI et al., 2015; KENNEDY, 2015; LAPPIN, 2015; LITTLE et al., 2020).

No último estágio sintomático, os sinais clínicos são um reflexo de infecções secundárias à imunossupressão, neoplasias, mielosupressão, estimulação imunológica resultando em doença imunomedida, manifestações neurológicas e alterações comportamentais. Um risco aumentado de doença oral inflamatória também foi associado à infecção retroviral em gatos, pacientes infectados por retrovírus são mais propensos a apresentar gengivoestomatite grave. As síndromes de doença mais comuns são neoplasia, uveíte anterior, *pars plana* (inflamação do humor vítreo), coriorretinite, glomerulonefrite, insuficiência renal, diarreia crônica de intestino delgado, endocrinopatias como hipertireoidismo felino e diabetes mellitus.

Síndromes clínicas associadas incluem alterações hematológicas importantes como anemia não regenerativa, neutropenia, trombocitopenia, hiperglobulinemia (LEVY et al., 2008; HOSIE et al., 2009; KENNEDY, 2015; LAPPIN, 2015; LITTLE et al., 2020).

Linfocitose e monocitose podem ocorrer tanto pela infecção viral quanto por infecções de patógenos oportunistas. Também pode ser esperado um platô, uma queda progressiva de linfócitos T CD4<sup>+</sup> ou um aumento nos linfócitos T CD8<sup>+</sup>, uma inversão na proporção CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup>, bem como gamopatias policlonais. Anormalidades na bioquímica sérica variam de acordo com a síndrome associada ao FIV em curso. O exame citológico da medula óssea pode revelar bloqueio de maturação e mielodisplasia (LAPPIN, 2015).

As infecções secundárias são promovidas pela imunossupressão causada pelo FIV por meio de um interrupção progressiva da função imunológica normal. A anormalidade imunológica mais importante demonstrada é uma diminuição no número e na proporção relativa de células CD4<sup>+</sup> no sangue periférico, bem como na maioria dos tecidos linfóides primários. A perda de células CD4<sup>+</sup> leva à inversão da relação CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup>. Além disso, um aumento na proporção de células CD8<sup>+</sup> também contribui para a inversão. As causas da perda de células CD4<sup>+</sup> incluem diminuição da produção secundária à medula óssea ou infecção tímica, lise de células infectadas induzidas pelo próprio FIV (efeitos citopáticos), destruição de células infectadas pelo vírus pelo sistema imunológico ou morte por apoptose (TOMPKINS et al., 2002; BULL et al., 2003; HARTMANN, 2011).

Gatos infectados com FIV devem realizar exames preventivos de saúde, como hemograma e biomarcadores, pelo menos a cada 6 meses para detecção imediata de alterações em seu estado de saúde. Ao diagnosticar uma síndrome clínica em um gato soropositivo para FIV, a propedêutica deve incluir testes diagnósticos para agentes oportunistas. Atenção especial deve ser dada à cavidade oral, pois as doenças orais são mais comuns em gatos infectados por retrovírus. Os linfonodos devem ser avaliados quanto a alterações de tamanho e forma (KENNEDY, 2015; LAPPIN, 2015; LITTLE et al., 2020).

A estomatite ulceroproliferativa crônica é a síndrome mais comum encontrada em gatos infectados pelo FIV, afetando até 50% dessa população e geralmente são dolorosas e a perda dentária é comum, o que pode levar à anorexia e emagrecimento progressivo. Histologicamente, a mucosa é invadida por plasmócitos e linfócitos, acompanhadas de graus variáveis de inflamação neutrofílica e

eosinofílica. A causa dessa síndrome é incerta, mas os achados histológicos sugerem uma resposta imune à estimulação antigênica crônica ou desregulação imunológica. Outros agentes também podem resultar nesse tipo de alteração clínica, a infecção concomitante por calicivírus felino (FCV) é frequentemente identificada na cavidade oral desses gatos, e a coinfecção de gatos infectados por FIV com FCV resulta em doença mais grave (LEVY et al., 2008; HARTMANN, 2011).

A pele deve ser examinada minuciosamente em busca de evidências de infestações por parasitos externos, doenças fúngicas e alterações neoplásicas. Gatos infectados por retrovírus devem receber profilaxia apropriada para parasitos internos e externos, especialmente em áreas em que a *Dirofilaria immitis* possui alta prevalência, recomenda-se profilaxia mensal (LITTLE et al., 2020).

Além de causar um efeito direto, o FIV pode ocasionar o aumento da incidência de neoplasias, diminuindo os mecanismos de imunovigilância do câncer, pode promover o desenvolvimento neoplásico através dos efeitos imunoestimulatórios da replicação em linfócitos ou prejudicando o controle imunológico da infecção por FeLV e acelerando a proliferação de células linfóides transformadas. A prevalência de infecção por FIV em um estudo de gatos com linfoma foi de 50% (GABOR et al., 2001; HARTMANN, 2011).

Os gatos infectados com FIV têm cerca de cinco vezes mais probabilidade de desenvolver linfoma (principalmente de células B) ou leucemia do que os gatos não infectados e têm uma maior incidência de certos tipos de tumores, como carcinoma de células escamosas, fibrossarcoma e tumor de mastócitos (BARR et al., 2000; GABOR et al., 2001; WANG et al., 2001). O provírus FIV, no entanto, é detectado apenas ocasionalmente em células tumorais, sugerindo um papel mais indireto na formação de linfoma (HARTMANN, 2011).

Sinais neurológicos foram descritos tanto em infecções agudas e crônicas por FIV. Cerca de 5% dos gatos infectados com FIV, apresentam uma doença neurológica como característica clínica predominante. Os distúrbios neurológicos na infecção por FIV parecem ser dependentes da cepa. Observam-se manifestações neurológicas centrais e periféricas. As anormalidades neurológicas observadas em gatos infectados por FIV tendem a ser mais comportamentais. Movimentos espasmódicos de face a e da língua, comportamento psicótico, andar compulsivo, demência, perda de controle retal e da bexiga, padrões de sono perturbados, nistagmo, ataxia, convulsões e tremores intencionais também foram observados

(PHIPPS et al., 2000; FLETCHER et al., 2011; HARTMANN, 2011).

Embora a maioria dos gatos infectados por FIV não apresentem sinais neurológicos clinicamente observáveis, uma proporção muito maior de gatos infectados exibe lesões microscópicas no sistema nervoso central (SNC). Lesões cerebrais podem ocorrer na ausência da infecção maciça, e a função neurológica anormal foi documentada em gatos infectados pelo FIV com apenas evidência histológica leve a moderada de inflamação. Os achados patológicos incluem presença de infiltrados perivasculares de células mononucleares, gliose difusa, nódulos gliais e palidez da substância branca. Essas lesões geralmente são localizadas no núcleo caudado, mesencéfalo e tronco encefálico rostral (HARTMANN, 2011).

O mecanismo exato de entrada do FIV no cérebro e os fatores que influenciam essa entrada não são totalmente compreendidos. Sugere-se que seja através da barreira hematoencefálica e líquido cefalorraquidiano (LCR). O vírus não infecta neurônios, mas sim microglia e astrócitos. O mecanismo exato do dano celular pelo FIV também não é bem esclarecido, mas pode incluir apoptose, efeitos nas funções de suporte dos neurônios, dos astrócitos, toxinas liberadas da microglia infectada ou citocinas produzidas em resposta à infecção viral (FLETCHER et al., 2011; HARTMANN, 2011; SELLON & HARTMANN, 2015).

A infecção de astrócitos felinos por FIV pode inibir significativamente sua capacidade de eliminação de glutamato, um importante neurotransmissor excitatório, gerando um excesso extracelular resultando em potenciais danos neuronais como toxicidade e morte. Macrófagos do plexo coróide proliferam e liberam fatores tóxicos em resposta ao FIV e esses fatores desestabilizam a homeostase do cálcio neuronal. Níveis intracelulares de cálcio desempenham um papel crítico e podem levar à disfunção neuronal. Os macrófagos do plexo coróide podem contribuir para uma cascata inflamatória no cérebro que progride independente da carga viral sistêmica e do LCR (HARTMANN 2011; SELLON & HARTMANN, 2015).

As alterações do LCR descritas em gatos infectados de FIV com doença neurológica incluem pleocitose e aumento nas concentrações de IgG. O RNA viral pode ser detectado no LCR de alguns gatos e sugere infecção parenquimatosa (RYAN et al., 2003; HARTMANN, 2011).

## 2.2.5. DIAGNÓSTICO

O isolamento do vírus é um método diagnóstico confiável, mas é

trabalhoso e por isso inviabiliza sua aplicação na rotina clínica. A reação em cadeia da polimerase está disponível em ensaios que detectam o DNA proviral, mas variam em desempenho e podem ser inferiores aos testes sorológicos, com sensibilidades e especificidades variando de 40 a 100%. Os ensaios de PCR atuais detectam bem os vírus do subtipo A, mas a detecção dos outros subtipos são mais variáveis (BIENZLE et al., 2004; CRAWFORD & LEVY, 2007; HOSIE et al., 2009).

A infecção por FIV é mais comumente diagnosticada através da detecção de anticorpos específicos para FIV. A detecção de anticorpos que reconhecem proteínas estruturais virais como a proteína do capsídeo p24 e um peptídeo gp41, podem assumir a forma de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) e testes de imunocromatografia a partir de sangue total, soro ou plasma. Gatos infectados geralmente desenvolvem altas concentrações de anticorpos específicos para FIV, e o FIV produz uma infecção persistente da qual os gatos não se recuperam. Durante a fase inicial da infecção por FIV, os gatos podem testar anticorpos negativos. Portanto, quando os resultados do teste de anticorpos são negativos, mas a infecção recente não pode ser descartada, o teste não deve ser repetido antes de 60 dias após a última exposição potencial. O desenvolvimento de anticorpos pode ser retardado em alguns gatos. Durante a fase assintomática da infecção, os anticorpos específicos do FIV são prontamente detectados no sangue da maioria dos gatos. No entanto, alguns gatos que entram na fase terminal da infecção podem testar anticorpos negativos devido às altas cargas virais que sequestram anticorpos nos complexos antígeno-anticorpo (LEVY et al., 2008; HOSIE et al., 2009; LITTLE et al., 2020).

O teste ELISA baseia-se na detecção de anticorpos que reconhecem p24 e proteína transmembrana. Em contraste, os testes de imunocromatografia detectam apenas anticorpos que reconhecem peptídeos curtos da proteína transmembrana. Ambos os testes, ELISA e imunocromatografia, são geralmente apropriados, mas têm limitações (LEVY et al., 2008; HOSIE et al., 2009).

A maioria dos testes atualmente disponíveis para FIV demonstraram ser altamente sensíveis e específicos. É recomendável uma avaliação mais detalhada de gatos com resultados positivos, principalmente daqueles com baixo risco de infecção. Enquanto gatos com testes de rotina positivos expostos a alto risco de infecção, podem não ter necessidade de testes adicionais. Se um gato com alto risco de infecção por FIV com sinais clínicos típicos for negativo para anticorpos em um teste de rotina, um teste adicional de acompanhamento deve ser realizado com outro

método, como PCR ou *Western blotting* (LITTLE et al., 2020).

Vários testes laboratoriais de referência estão disponíveis para testes adicionais. *Western blotting* tradicionalmente tem sido utilizado como teste diagnóstico padrão-ouro para a detecção de anticorpos FIV. Porém, alguns gatos infectados não são detectados por PCR, o que provavelmente ocorre devido à variação da sequência viral ou baixas cargas de vírus. Os “*primers*” ou iniciadores usados para amplificar segmentos de genes pela técnica de PCR devem ser projetados para se ligar a regiões altamente conservadas, como o gene *gag* do FIV. Além disso, a precisão dos resultados da PCR varia entre os diferentes laboratórios (CRAWFORD et al., 2005; BECZKOWSKI et al., 2014; LITTLE et al., 2020).

Resultados positivos devem ser interpretados com cuidado em filhotes. Os anticorpos são transferidos passivamente para filhotes que amamentaram em gatas naturalmente infectadas ou vacinadas. Isso pode levar a um resultado positivo no teste de anticorpos por até 6 meses de idade. Filhotes com teste persistente de anticorpo FIV positivo após os 6 meses de idade provavelmente estão realmente infectados (LITTLE et al., 2020).

Um hemograma completo deve ser realizado anualmente para gatos infectados por FIV e pelo menos a cada 6 meses para gatos infectados por FeLV devido a maior frequência de distúrbios hematológicos relacionados. Uma análise bioquímica sérica e urinálise completa (gravidade específica da urina, química da urina e exame do sedimento) devem ser realizados anualmente para gatos infectados por FIV e/ou FeLV. As amostras de urina devem ser coletadas por cistocentese para que culturas bacterianas possam ser realizadas, se necessárias. Exames de fezes devem ser realizados conforme necessários (HOSIE et al., 2009; LITTLE et al., 2020).

## 2.2.6. PROGNÓSTICO

A expectativa de vida de gatos infectados com FIV é altamente variável, foi demonstrado que alguns gatos portadores vivem tanto quanto gatos não portadores. No entanto, eles possuem um risco maior de desenvolver sinais clínicos, principalmente devido à infecção secundária, doença imunomediada ou neoplasia (KENNEDY, 2015; WESTMAN et al., 2019b; LITTLE et al., 2020).

Hosie et al. (2009) recomendam que gatos nunca sejam eutanasiados apenas com base em um resultado de teste FIV positivo. Ressaltam também que a duração da fase assintomática varia de acordo com a cepa infectante. Quando os

gatos são infectados em uma idade mais jovem, eles possuem maior probabilidade de progredir para um estado imunodeficiente.

### 2.2.7. TRATAMENTO

Em quadros clínicos sintomáticos positivos para FIV, o diagnóstico é importante para permitir a intervenção precoce. Muitos animais se beneficiam positivamente ao tratamento clínico, embora um curso de terapia mais longa ou mais agressiva possa ser necessária, se comparada a gatos não infectados que apresentem os mesmos sinais clínicos (HOSIE et al., 2009).

O Filgrastim, fator de estimulação de colônias de granulócitos, uma citocina humana recombinante (rGuG-CSF), foi utilizado em gatos com neutropenia profunda e podem aumentar a contagem de neutrófilos, mas também pode levar a um aumento da carga viral. A eritropoetina está disponível como produto humano recombinante e é utilizada de forma eficaz em gatos com anemia não regenerativa devido à deficiência endógena de eritropoetina na insuficiência renal crônica. Gatos com FIV tratados com eritropoetina humana demonstraram um aumento gradual nas contagens de glóbulos vermelhos e brancos, não sendo observado aumento nas cargas de vírus, indicando que a eritropoetina humana pode ser utilizada com segurança (ARAI et al., 2000; PHILLIPS et al., 2005).

A maioria das drogas antivirais licenciadas para o tratamento da infecção pelo HIV em humanos são tóxicos ou ineficazes para gatos. Dentre os mais estudados, pode-se citar a zidovudina (AZT) e a lamivudina (3TC). Entre os efeitos tóxicos apresentados em felinos, têm sido descritas anemia não regenerativa e hepatotoxicidade (ARAI et al., 2000; HOSIE et al., 2009; HARTMANN et al., 2012; MOHAMMADI et al., 2012; COSTA et al., 2014; TIZARD, 2014; HARTMANN, 2015; KENNEDY, 2015; LITTLE et al., 2020).

A zidovudina, mais comumente conhecida como AZT (3'-azido-2',3'-desoxitimidina) é um análogo nucleosídeo, derivado da timidina que bloqueia a transcriptase reversa retroviral. O AZT vem sendo utilizado na infecção produzida pelo FIV e FeLV. Capaz de inibir a replicação do FIV *in vitro* e *in vivo*. Pode reduzir a carga de vírus no plasma, melhorar o estado imunológico e clínico dos gatos e melhorar a qualidade de vida (HOSIE et al., 2009; COSTA et al., 2014; LITTLE et al., 2020).

Deve ser fornecida uma dieta felina nutricionalmente equilibrada e completa, adequada à fase de vida do gato. Carne crua e laticínios crus devem ser

evitados porque o risco de doenças bacterianas e parasitárias transmitidas por alimentos é provavelmente maior nesses gatos potencialmente imunossuprimidos. Avaliações nutricionais periódicas devem avaliar a ingestão de alimentos, o escore de condição corporal (ECC), o escore de condição muscular (MCS) e a qualidade da nutrição pode alertar o clínico sobre problemas precoces (LITTLE et al., 2020).

## 2.2.8. PREVENÇÃO E CONTROLE

Gatos infectados de FIV devem ser confinados dentro de casa para prevenir a infecção de outros gatos e protegê-los contra outras doenças infecciosas. Confinar o gato dentro de casa minimiza riscos e evita transmissão potencial do vírus. Em lares com vários gatos é aconselhável separar gatos portadores de gatos não portadores. A segregação de dentro de uma casa pode ser difícil para os proprietários e a adesão às recomendações pode ser baixa (HOSIE et al., 2009; LITTLE et al., 2020).

Gatos soropositivos saudáveis devem ser castrados, para auxiliar na redução da agressividade e, assim, diminuir o risco associado de transmissão de FIV. A castração também ajudará a reduzir o *roaming* e o contato com outros gatos. Gatas infectadas não devem ser utilizadas para procriação e devem ser esterilizadas se sua condição for suficientemente estável para permitir que sejam submetidas à cirurgia (HOSIE et al., 2009; LITTLE et al., 2020).

Gatos infectados de retrovírus podem ser mantidos nas enfermarias do hospital geral, em baias individuais. Como são potencialmente imunossuprimidos, não devem ser colocados em enfermarias com animais infectados por outras doenças contagiosas, como infecção por vírus respiratório superior ou panleucopenia, nem com cães infectados por patógenos compartilhados por felinos, como parvovírus canino e *Bordetella bronchiseptica*. Práticas adequadas de higiene clínica devem ser adotadas, instrumentos odontológicos e cirúrgicos, tubos endotraqueais e outros itens potencialmente contaminados com fluidos corporais devem ser cuidadosamente limpos e esterilizados entre os usos. O vírus sobrevive apenas alguns minutos fora do hospedeiro e é suscetível a todos desinfetantes, incluindo sabão comum (LITTLE et al., 2020).

Scherk et al. (2013) recomendaram em diretrizes a vacinação contra o FIV para gatos com alto risco de exposição, gatos com acesso ao ar livre ou aqueles que vivem com gatos infectados pelo FIV. A vacina contra o FIV (Fel-o-Vax FIV;

Boehringer Ingelheim®) Fel-o-Vax FIV é uma vacina inativada de vírus inteiro, subtipo duplo (classes A e D), combinado com um adjuvante e é licenciada para a vacinação de gatos saudáveis a partir de 8 semanas de idade.

A variabilidade na eficácia da vacina tem sido observada, com taxa de proteção de 56%, foi encontrada uma falta de anticorpos amplamente neutralizantes, sugerindo que os gatos podem não estar protegidos contra algumas cepas recombinantes virulentas. Os proprietários devem ser informados sobre a baixa taxa de proteção da vacina e as dificuldades na interpretação de alguns resultados de testes de FIV em gatos vacinados. Além de que todos os gatos, carreguem identificação visual e permanente, como um microchip e coleira (LITTLE et al., 2020).

A utilização da vacina Fel-o-Vax FIV no Canadá, EUA, Austrália, Nova Zelândia e Japão tornou o diagnóstico com base na detecção de anticorpos difícil, uma vez que os gatos vacinados produzem anticorpos que não podem ser distinguidos de anticorpos induzidos por infecção natural por alguns testes disponíveis comercialmente. Os anticorpos geralmente podem ser detectados dentro de algumas semanas após a vacinação e foi demonstrado que podem persistir por mais de 7 anos em alguns gatos (WESTMAN et al., 2015).

Se for tomada a decisão de vacinar um gato em risco de infecção, em um país onde a vacina está comercialmente disponível, o gato deve ser testado para FIV imediatamente antes da vacinação. Uma série inicial de três doses é administrada por via subcutânea com 2 a 3 semanas de intervalo. A revacinação anual é recomendada se o risco de infecção persistir. A vacinação de rotina de gatos soropositivos para FIV é um assunto controverso. Preocupações de segurança foram levantadas, a estimulação imune causada pela vacina pode levar à progressão da doença, uma vez que a estimulação de linfócitos infectados com FIV *in vitro* é conhecida (SCHERK et al., 2013).

A vacinação de contactantes não infectados pode ser considerada em países onde uma vacina FIV está disponível. Nenhum novo gato deve ser introduzido em tais lares, pois isso pode levar a brigas, mesmo entre gatos que não interagiram agressivamente antes (LITTLE et al., 2020).

O FIV possui uma considerável importância em abrigos de resgate, a prevalência da infecção é particularmente alta neste grupo de população, em que há alta incidência de históricos de vida livre em ruas e gatos machos resgatados. É recomendável que todos sejam testados. Caso não seja possível o teste de todos,

pelo menos todos os gatos doentes devem ser testados e a eutanásia considerada quando os problemas clínicos estiverem relacionados a um estágio avançado da infecção. Em residências com vários gatos, se um gato for diagnosticado com infecção por FIV, todos os gatos dessa casa devem ser testados. Todos os gatos devem ser castrados e não devem ser introduzidos novos gatos, isso acaba perturbando a harmonia, mesmo entre gatos que convivem pacificamente há muito tempo (HOSIE et al., 2009).

Em gatis comerciais, normalmente os gatos são mantidos dentro de casa. Quando o teste é realizado no gatil pela primeira vez, todos os gatos devem ser testados para FIV e FeLV. Resultados negativos para FIV são repetidos, no máximo 60 dias depois, para detectar resultados falso-negativos devido a infecções recentes. Retira-se os gatos infectados do gatil. Antes de serem introduzidos, devem ser testados machos e fêmeas reprodutores externos. Ao retornar ao gatil de origem, recomenda-se isolamento e reteste para retrovírus em 60 dias. Todos os filhotes devem ser colocados em isolamento e testados para FIV e FeLV na chegada. Idealmente, permanecem isolados até que um segundo teste negativo para ambos os vírus seja obtido 60 dias depois, principalmente se eles são originários de um gatil com *status* retroviral desconhecido (LITTLE et al., 2020).

O FIV pode ser transmitido em transfusões sanguíneas, portanto, todos os doadores de sangue devem ser confirmados livres de infecção (LITTLE et al., 2020).

## 2.3. VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA

### 2.3.1. ETIOLOGIA

O vírus da leucemia felina (FeLV), foi descrito pela primeira vez em 1964 por William Jarrett e colaboradores, quando observaram o brotamento de partículas virais a partir da membrana de linfoblastos malignos de um gato com linfoma de ocorrência natural. Segundo o Comitê Internacional de Taxonomia Viral o FeLV pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e gênero *Gamaretrovirus* (TIZARD, 2014; HARTMANN, 2015; LAPPIN, 2015; LI et al., 2017).

De acordo com algumas semelhanças nas sequências de nucleotídeos, é provável que o FeLV tenha evoluído de um vírus em um ancestral do rato, há pelo menos 10 milhões de anos atrás, no deserto do norte da África. A disseminação inicial do FeLV e a transmissão aos gatos ocorreu por ingestão ou

mordedura de ratos e podem ter sido inibidas pela condição climática desértica, uma área em que ambos os ancestrais de gatos e ratos viviam livremente (HARTMANN, 2015).

O FeLV é um vírus RNA de cadeia simples, arranjadas linearmente e protegidas por envelope. Além disso, possui a enzima transcriptase reversa, cuja função é a síntese de uma molécula de DNA fita dupla (provírus) a partir da transcrição do RNA viral. Podendo causar diversas síndromes nos gatos, incluindo tanto afecções proliferativas quanto degenerativas. Outra característica importante dos retrovírus é a etapa de integração do provírus em locais inespecíficos do genoma da célula hospedeira. Este evento faz com que as infecções pelos retrovírus assumam um caráter persistente, ou seja, uma vez infectados, os hospedeiros se tornam portadores do agente pelo resto da vida (RAVAZZOLO & COSTA, 2007; WILLETT & HOSIE, 2013; TIZARD, 2014; HARTMANN, 2015; LAPPIN, 2015; LI et al., 2017).

Atualmente, dentro do gênero dos Gamaretrovirus, o FeLV é dividido em subgrupos (A, B, C, D e T), porém apenas o subgrupo FeLV-A é infectante. Os subgrupos FeLV-B, FeLV-C, e FeLV-T não são transmitidos de gato para gato em circunstâncias naturais, mas podem recombinar-se com retrovírus exógenos, tal como o FeLV-A, aumentando sua patogenicidade e causar infecção (RAVAZZOLO & COSTA, 2007; FIGUEIREDO et al., 2011; WILLETT & HOSIE, 2013; HARTMANN, 2015; KENNEDY, 2015; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

O FeLV-B é comumente associado a malignidade, particularmente ao linfoma mediastinal, mas também pode ocorrer no linfoma multicêntrico. A aplasia eritrocitária pode ser causada pelo FeLV-C porque a interação do receptor FeLV-C bloqueia a diferenciação entre unidades formadoras de colônias de progenitores eritróides, interferindo nas vias de transdução de sinal essencial para eritropoiese. FeLV-D surgiu da recombinação de FeLV-A e o gene *env* de um gamaretrovírus endógeno felino, mas não está claro até o momento se é infeccioso ou patogênico. FeLV-T foi identificado apenas experimentalmente, é altamente citolítico para linfócitos T e exacerba quadros de imunossupressão (RAVAZZOLO & COSTA, 2007; FIGUEIREDO et al., 2011; WILLETT & HOSIE, 2013; HARTMANN, 2015; KENNEDY, 2015; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

O FeLV é composto por várias proteínas de capsídeo e envelope. A proteína p15e do envelope induz a imunossupressão. A proteína p27 do capsídeo pode ser encontrada no citoplasma das células infectadas, no sangue periférico, saliva

e lágrimas de gatos infectados. A glicoproteína 70 (gp70) do envelope contém os subgrupos antigenicos A, B ou C, os quais estão associados com a infectividade, virulência e alterações causadas por cepas individuais do vírus. Anticorpos neutralizantes serão produzidos por alguns gatos após a exposição à gp70 (TIZARD, 2014; HARTMANN, 2015; LAPPIN, 2015;).

O vírus possui a enzima transcriptase reversa, que catalisa a reação e resulta na formação de uma fita do DNA (pró-vírus) a partir do RNA viral. O pró-vírus é então inserido no genoma das células hospedeiras e servirá como modelo na divisão subsequente da célula, para formação de novas partículas virais que serão liberadas através da membrana celular por brotamento (QUINN et al., 2007; HARTMANN, 2015; LAPPIN, 2015).

O pró-vírus possui sequências repetidas (LTR; do inglês, *Long Terminal Repeat*) nas extremidades 3' e 5', com função regulatória e controle da expressão viral. A replicação viral ocorre basicamente pela leitura de 3 entre LTR, o gene *gag* (responsável por codificar proteínas estruturais internas, como a p15c, p12, p27 e p10), gene *pol* (condifica proteínas envolvidas na replicação viral, como integrase, responsável pela síntese proviral) e gene *env* (codifica proteínas do envelope viral, como gp70 e p15e). A proteína gp70 é responsável por diferir o subgrupo viral e parece ser importante na indução da imunidade e, assim, atua como alvo para produção de vacina (RAVAZZOLO & COSTA, 2007; FIGUEIREDO et al., 2011; WILLETT & HOSIE, 2013).

Durante muito tempo o FeLV foi considerado responsável pela maioria das mortes por doenças relacionadas, além de ser o causador de mais síndromes clínicas do que qualquer outro agente isolado. Logo após sua identificação houve a hipótese de que cerca de um terço de todas as mortes relacionadas com tumores em gatos foram relacionadas à infecção pelo FeLV, e a proposta de um número ainda maior de mortes por anemia. Entretanto, houve um decréscimo da prevalência e, consequentemente, da letalidade relacionada ao FeLV, nos últimos anos. A diminuição da prevalência do FeLV é justificada pelo avanço dos testes diagnósticos, programas de erradicação e cada vez mais a utilização de vacinas (HARTMANN et al. 2020).

### 2.3.2. EPIDEMIOLOGIA

Possui distribuição mundial, com soroprevalência variável de acordo

com a localidade e a população testada. Gatos machos de vida livre, entre as idades de 1 a 6 anos, constituem o principal grupo de risco para a infecção, por serem mais expostos a disputas territoriais e por alimento (HARTMANN, 2015; LAPPIN, 2015).

Com base nos dados epidemiológicos brasileiros de gatos infectados pelo FeLV, a frequência varia de acordo com a região estudada, com valores entre 0,3% a 47,5%, levando em consideração testes sorológicos (ELISA, imunocromatografia e Imunofluorescência Indireta) e a técnica de PCR (SOUZA et al., 2002; HAGIWARA et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2007; MEINERZ et al., 2010; COELHO et al., 2011; SOBRINHO et al., 2011; ALMEIDA et al., 2012; BARROS et al., 2017; LACERDA et al., 2017; POFFO et al., 2017; MARCONDES et al., 2018; BIEZUS et al., 2019; COBUCCI et al., 2019; LEMOS et al., 2019). Gatos assintomáticos apresentaram frequência de 1,6 a 25,9% e os gatos doentes, no intervalo de 10,8 a 15,2% (SOUZA et al., 2002; TEIXEIRA et al., 2007).

Considerando a tríade epidemiológica existem alguns fatores que podem influenciar e determinar o desenvolvimento da infecção no hospedeiro após a exposição natural ao vírus, como o subtipo ou a cepa, a dose viral adquirida, pressão de infecção, a idade do gato e a sua resposta imune (HARTMANN, 2015; LAPPIN, 2015; SELLON & HARTMANN, 2015).

### 2.3.3. PATOGENIA

Os gatos que são infectados pelo FeLV, apresentam comprometimento do sistema imune. O FeLV também é um fator predisponente para o desenvolvimento de distúrbios neoplásicos. Entretanto, a infecção pelo FeLV na medula óssea e a viremia persistente são requisitos para estabelecer sua sobrevivência no organismo do gato. Enquanto em gatos infectados pelo FIV há destruição celular primariamente de macrófagos e posterior depleção de linfócitos CD4<sup>+</sup>, o FeLV também infecta células precursoras da medula óssea (LEVY et al., 2008).

A identificação de gatos infectados pelo FeLV possui muitas dificuldades, pois há felinos clinicamente saudáveis, que podem ser portadores do vírus ou ainda com carga viral baixa, além de gatos com sintomatologia inespecífica. A descoberta e inclusão de novas ferramentas de diagnóstico, como por exemplo a técnica de PCR, forneceram novos dados sobre a evolução da infecção pelo FeLV e enriqueceram o entendimento de sua patogênese. O FeLV causa uma infecção de

natureza crônica que pode evoluir para diferentes estágios da doença (HARTMANN, 2015).

A principal via de transmissão do FeLV é pelo contato prolongado com saliva e secreções nasais infectadas. Comumente, é transmitida verticalmente e horizontalmente de gatas infectadas para seus filhotes e horizontalmente entre gatos que vivem juntos ou que brigam. Gatos infectados progressivamente liberam milhões de partículas virais na saliva. O comportamento social afiliativo, compartilhamento das fontes de água ou de alimentos podem resultar em infecção. O FeLV se dissemina com menos frequência na urina e nas fezes, devido às suas concentrações mais baixas. A transmissão transplacentária, pelo aleitamento ou por via venérea é menos significativa (TIZARD, 2014; HARTMANN, 2015; KENNEDY, 2015; LAPPIN, 2015; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020; LITTLE et al., 2020).

Gatos infectados progressivamente pelo FeLV liberam o vírus em fluidos corporais, incluindo saliva, secreções nasais, leite, urina e fezes. Gatos geralmente adquirem FeLV por via oronasal, mas também podem ser infectados por mordidas (LAPPIN, 2015; LEAL et al., 2015a).

Após a exposição ao vírus por via oronasal, o FeLV pode ser encontrado primeiro nos tecidos linfóides locais. Em seguida, ele se espalha por meio de monócitos e linfócitos (viremia primária), durante essa viremia primária, o vírus pode infectar a medula óssea. Após a infecção da medula óssea, pode ocorrer uma viremia secundária, com leucócitos e plaquetas contendo FeLV aparecendo no sangue, resultando na detecção do vírus pela imunofluorescência indireta (IFA). As plaquetas e os leucócitos infectados deixam o local e irão infectar estruturas epiteliais, como a de glândulas lacrimais e salivares (QUINN et al., 2007; TIZARD, 2014; LAPPIN, 2015; LEAL et al., 2015a; LITTLE et al., 2020).

Pode ocorrer linfopenia discreta e neutropenia variável entre a primeira e a segunda semana e o desenvolvimento de anticorpos ocorre entre 7 e 42 dias. Casos em que há persistência da infecção, os pacientes podem apresentar uma severa linfopenia, neutropenia, ou ambas. A linfopenia se deve a uma perda de linfócitos T circulantes, especialmente os linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Os linfócitos T CD8<sup>+</sup> também podem cair nos estágios iniciais da infecção, mas eventualmente se recuperam. A contagem de linfócitos B pode apresentar diminuição, dependendo da gravidade das infecções secundárias associadas (TIZARD, 2014).

Como resultado dessa perda de linfócitos T, os gatos infectados com

o FeLV apresentam uma depressão da imunidade mediada por células. Os linfócitos T remanescentes tem uma diminuição da responsividade à concanavalina A (ConA), provavelmente pelos efeitos da proteína de envelope imunossupressiva do FeLV, a p15e. A p15e suprime as respostas dos gatos ao antígeno da membrana celular do oncornavírus felino, além de suprimir a blastogênese linfocítica e bloquear as respostas dos linfócitos T à interleucina-1 (IL-1) e interleucina-2 (IL-2) (HARTMANN, 2015; KENNEDY, 2015).

Os leucócitos infectados pelo FeLV no sangue periférico também produzem significativamente menos IL-2. O que resulta em imunossupressão e predispor os gatos virêmicos a doenças secundárias associadas. A p15e também bloqueia a atividade das células precursoras da medula óssea, impedindo a produção de células eritróides, provocando uma anemia arregenerativa (HARTMANN, 2015; KENNEDY, 2015).

Devido as atividades dos linfócitos B, podem ocorrer respostas mais fracas às doses baixas de antígenos e uma diminuição da produção de IgM, sem alterar os níveis de IgG. Como a função das células B e a produção de anticorpos permanecem relativamente normais nos gatos cronicamente infectados com o FeLV, há produção de anticorpos contra o vírus em grande quantidade. Esses anticorpos se combinam com as partículas virais circulantes ou com proteínas solúveis para formar os imunocomplexos (TIZARD, 2014).

A patogênese de síndromes induzidas pelo FeLV são complexas, é um vírus profundamente imunossupressor, sua infecção persistente se associa com a destruição dos linfócitos com supressão de suas funções, levando a uma imunodeficiência e, a produção de uma grande quantidade de imunocomplexos. Há uma indução no desenvolvimento de linfomas pela inserção do pró-vírus no genoma dos precursores linfoides e pela ativação de oncogenes pelo vírus. O subgrupo FeLV-C é capaz de induzir uma anemia aplásica pelo aumento da secreção de fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), induzir uma imunodeficiência pela depleção ou disfunção dos linfócitos T CD4 $^{+}$  e CD8 $^{+}$ , diminuição e alteração da função dos neutrófilos, transformações malignas e, indução viral de substâncias promotoras do crescimento da medula óssea induzindo a doenças mieloproliferativas (LAPPIN, 2015; TIZARD, 2014).

A evolução da infecção pelo FeLV difere individualmente. Há dependência do estado imunológico, idade do gato, patogenicidade do vírus, pressão

e carga viral infectante. Com base em métodos moleculares, os possíveis resultados da infecção após a exposição ao FeLV foram redefinidos. São agora classificados como infecção abortiva (comparável aos antigos “gatos reincidentes”), infecção regressiva (comparável a primeira “infecção latente”, com ou sem “viremia transitória”) e infecção progressiva (comparável à antiga “viremia persistente”). Raramente a infecção atípica focal pode ocorrer. A probabilidade de cada resultado depende da pressão da infecção e do estado imunológico do gato (HARTMANN, 2015; LITTLE et al., 2020; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

#### 2.3.3.1. Infecção progressiva

Em gatos com infecção progressiva, a infecção por FeLV não é contida durante o estágio inicial e ocorre extensa replicação do vírus primeiro nos tecidos linfóides locais, depois na medula óssea e, subsequentemente, nos tecidos epiteliais glandular e de mucosas. Está associada à excreção do vírus, principalmente na saliva, mas também em outras secreções. Caracterizada por uma imunidade específica insuficiente contra o FeLV e geralmente os anticorpos neutralizantes não são detectáveis (LITTLE et al., 2020).

A viremia persiste por mais de 12 semanas, e esses gatos geralmente permanecem persistentemente virêmicos e com grande potencial de infectar outros gatos. Essa condição de “viremia persistente” é a característica típica da infecção progressiva. O vírus se replica persistentemente na medula óssea, baço, linfonodos e glândulas salivares (HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

A prevalência de infecção progressiva por FeLV é de 0,5% a 24,5%. Notadamente maior em locais de alta densidade de gatos, como em gatis, abrigos ou até mesmo residências com múltiplos gatos. Nesses locais, o contato frequente e próximo entre os animais facilita a transmissão e pode resultar em frequências de até 33% (HARTMANN, 2015; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

Gatos com infecção progressiva têm um tempo de sobrevivência mais curto do que comparados a gatos com infecção regressiva por FeLV. Estima-se que gatos com infecção progressiva pelo FeLV possuem taxas de óbito de 50% em dois anos e 80% em três anos. Filhotes são mais suscetíveis à infecção progressiva, doenças associadas ao FeLV e morte são mais frequentes nesses pacientes, em comparação com gatos adultos (LEVY et al., 2008; LITTLE et al., 2020).

### 2.3.3.2. Infecção abortiva

Aproximadamente um terço dos gatos provavelmente desenvolverá infecção de baixo grau com imunidade subsequente. Nesses gatos, a replicação viral pode ser interrompida após a replicação inicial no tecido linfóide local na orofaringe por uma resposta imune humoral e celular eficaz. Esses gatos nunca se tornam virêmicos e os métodos diretos de detecção do vírus serão negativos. Os únicos sinais de exposição ao FeLV serão a presença de anticorpos específicos do FeLV (HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

A infecção abortiva foi observada após a inoculação experimental de FeLV e é caracterizada por resultados negativos para vírus cultiváveis, antígeno, RNA viral e DNA proviral. A única indicação de infecção por FeLV nesses casos é a presença de anticorpos. Embora não seja comum após a infecção experimental, a infecção abortiva parece ser mais comum no campo, pois gatos com infecções naturais podem apresentar evidências de anticorpos FeLV na ausência de RNA viral detectável, DNA proviral ou antígeno e sem terem recebido vacinas contra FeLV (LITTLE et al., 2020).

Gatos infectados abortivamente têm a mesma expectativa de vida que gatos que nunca foram expostos a FeLV. Eles constroem uma imunidade muito eficaz e são protegidos contra novos desafios virais por vários anos (HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

### 2.3.3.3. Infecção regressiva

Nesse estágio há o desenvolvimento de uma resposta imune eficaz, embora tardia. À medida que a concentração de anticorpos aumenta, a produção do vírus diminui. Na infecção regressiva a replicação viral é limitada a uma pequena população de células infectadas. A replicação e a viremia são contidas antes de ou logo após ocorrer a infecção da medula óssea, contudo, quanto maior a duração da viremia, menor a probabilidade de eliminação da infecção. Após a infecção inicial, o FeLV se dissemina sistematicamente por meio de células mononucleares infectadas (linfócitos e monócitos). Durante este período (viremia transitória), os gatos podem ser reagentes às técnicas sorológicas de detecção de antígeno (ELISA e imunocromatografia), todavia nos gatos soronegativos pode-se identificar uma pequena porcentagem de células no sangue periférico, onde se detecta o provírus à PCR (HARTMANN, 2015; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

Tem sido sugerido que em ambientes *multicat* com gatos que eliminam FeLV (alta pressão infecciosa), aproximadamente um terço dos gatos desenvolve infecção regressiva (HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

A infecção regressiva é acompanhada por uma resposta imune que é capaz de conter a replicação do vírus, mas não de eliminá-lo. No entanto, o DNA proviral do FeLV pode ser detectado no sangue por alguns ensaios de PCR. O FeLV passa a ser integrado no genoma do gato e é improvável que seja completamente eliminado com o tempo. Gatos com infecção regressiva demonstram títulos continuamente elevados de anticorpos neutralizantes devido à presença contínua de provírus. Pode ocorrer a reativação em gatos com infecção regressiva, principalmente se forem imunossuprimidos, tornando-se vírêmicos e desenvolvendo doença associada ao FeLV. O risco de reativação da viremia diminui com o passar do tempo, mas ela ainda pode ocorrer mesmo anos após a exposição inicial ao FeLV. Em alguns gatos, a própria infecção regressiva pode estar associada a doença clínica, como linfoma ou supressão da medula óssea (LITTLE et al., 2020).

Embora o DNA proviral permaneça integrado, o vírus não é produzido ativamente. Assim, esses gatos têm resultados negativos em testes de rotina, como ELISA ou ensaio de imunofluorescência (IFA) que detectam o antígeno FeLV p27 (HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

A infecção pode ser reativada espontaneamente ou em resposta à imunossupressão, com nova viremia. Foi constatado que os gatos regressores geralmente são idosos, provenientes de abrigos para animais e, com mais frequência apresentam sinais clínicos associados à anemia, panleucopenia e processos inflamatórios purulentos, mais do que ao linfoma (HARTMANN, 2015).

No estágio regressivo o provírus não é traduzido em proteínas, portanto não há síntese de partículas infectantes. Os gatos infectados não transmitem o vírus para outros gatos. Este estágio constitui provavelmente uma fase do processo de eliminação do vírus (HARTMANN, 2015; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

#### 2.3.3.4. Infecção focal ou atípica

Infecções focais, também chamadas de infecções atípicas, foram relatadas em estudos experimentais iniciais em até 10% dos gatos infectados. São considerados casos raros em circunstâncias naturais. Este estágio é caracterizado por

uma replicação viral persistente em locais atípicos como glândulas mamárias, bexiga, olhos, baço, gânglios linfáticos ou intestino delgado. Esta replicação pode levar a uma produção intermitente ou de baixos níveis de p27, e os gatos testados podem ter resultados positivos ou discordantes (alternância entre resultados positivos e negativos) em testes sorológicos. As fêmeas com a infecção atípica em glândulas mamárias podem transmitir o vírus aos filhotes, durante a lactação, mesmo apresentando resultados negativos aos testes, de antígeno p27 no sangue. A produção de antígeno p27 e a liberação no sangue podem ser intermitentes ou de baixo grau em gatos com infecção atípica (LEVY et al., 2008; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

Portanto, os gatos podem ter resultados fracamente positivos ou discordantes nos testes de antígeno p27, ou resultados positivos e negativos podem se alternar. Infecções focais podem ser a razão para resultados confusos (HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

#### 2.3.4. SINAIS CLÍNICOS

Proprietários geralmente procuram atendimento médico veterinário a seus gatos infectados pelo FeLV, para avaliação de sinais clínicos inespecíficos como, por exemplo, anorexia, perda de peso progressiva, apatia ou anormalidades associadas a órgãos e/ou sistemas específicos. Síndromes clínicas podem resultar de efeitos provocados pelo vírus ou por infecções oportunistas, devido à imunossupressão (LAPPIN, 2015).

Os sinais clínicos associados à infecção pelo FeLV podem ser classificados em tumores induzidos pelo FeLV (linfoma, leucemia, osteocondromas e neuroblastoma olfatório e cornos cutâneos), supressão da medula óssea com distúrbios hematológicos (anemia hemolítica regenerativa, anemia crônica arregenerativa, trombocitopenia), imunossupressão (linfopenia, neutropenia, panleucopenia, pancitopenia, mielofibrose) doenças imunomedidas e outras síndromes (incluindo distúrbios reprodutivos, síndrome do enfraquecimento dos filhotes e neuropatia). A replicação ativa do vírus ocorre em gatos com infecção progressiva por FeLV e geralmente é responsável pelo desenvolvimento de sinais clínicos (LEVY et al., 2008; WILLETT & HOSIE, 2013; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020; LITTLE et al., 2020).

Por mais que a denominação do vírus seja baseada na neoplasia

maligna inicialmente associada à infecção, os gatos infectados apresentam com maior frequência anemia ou imunossupressão. A infecção por FeLV pode provocar uma imunossupressão do sistema e predispor às infecções secundárias oportunistas que causarão sinais clínicos, como estomatites provocadas pelo calicivírus, rinite e pneumonia, vômitos e diarreia pela panleucopenia felina. Quando uma síndrome clínica é diagnosticada em um gato FeLV positivo, a propedêutica deve direcionar o clínico para diagnosticar infecções oportunistas em potencial (LAPPIN, 2015; (HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

A anemia em gatos infectados com FeLV pode ser por várias causas, incluindo o efeito direto do vírus na medula óssea, evidenciando uma anemia não regenerativa, infecções secundárias e outros mecanismos. Deve-se sempre tentar identificar e tratar as causas subjacentes, especialmente para anemia regenerativa (LITTLE et al., 2020).

Alguns pacientes apresentam icterícia e podem estar simultaneamente infectados por *T. gondii* ou pelo vírus causador da peritonite infecciosa felina (PIF). Vale ressaltar ainda que, a icterícia no felino induzida pelo FeLV pode ter origem pré-hepática. Se o antígeno viral se conjugar com as hemácias do gato infectado, a resposta imune pode gerar uma anemia hemolítica positiva para antiglobulina ou pela infecção concomitante por *M. haemofelis*. Outras causas de icterícia nesses casos seria de origem hepática causada por linfoma hepático, lipidose ou necrose hepática, ou pós-hepática causada por linfoma alimentar (TIZARD, 2014; KENNEDY, 2015; LAPPIN, 2015).

Alterações intraoculares e neurológicas podem resultar de infecções associadas, com o vírus da peritonite infecciosa felina (PIF), *Cryptococcus neoformans* ou *T. gondii*. As alterações neurológicas provavelmente se desenvolvem como resultado da polineuropatia ou dos linfomas, desencadeando sinais clínicos como anisocoria, ataxia, tetraparesia, paraparesia, alterações comportamentais e incontinência urinária. A claudicação ou a fraqueza provavelmente deve-se à uma poliartrite asséptica supurativa atribuída à deposição de imunocomplexos (LAPPIN, 2015).

Os imunocomplexos ativarão a via clássica do sistema complemento. Como resultado, o complemento será consumido e gatos com FeLV podem apresentar níveis muito baixos de componentes do complemento. Essa perda pode exercer um papel na redução da resistência a tumores (TIZARD, 2014).

A insuficiência renal pode ocorrer em alguns gatos infectados por FeLV em decorrência do linfoma renal ou pela deposição dos imunocomplexos nas membranas basais dos glomérulos, predispondo a uma glomerulonefrite. Pacientes acometidos normalmente chegam com queixas relatadas pelos proprietários de poliúria, polidipsia, perda de peso progressiva e inapetência. Uma incompetência do esfíncter ou hiperatividade do músculo detrusor pode ocorrer; agravando quadros de incontinência urinária (TIZARD, 2014; LAPPIN, 2015).

A pele deve ser examinada minuciosamente em busca de evidências de infestações por parasitos externos, infecções fúngicas e neoplasias cutâneas. (LITTLE et al., 2020).

Linfomas de mediastino, multicêntricos e alimentares são as neoplasias mais comuns associadas com o FeLV. O linfoma alimentar geralmente desenvolve-se no intestino delgado, gânglios linfáticos mesentéricos, rins e fígado de gatos mais velhos. O linfoma renal pode ocorrer uni ou bilateral, evidenciados por um aumento de tamanho e com demarcação irregular. Fibrossarcomas ocasionalmente se desenvolvem em gatos jovens coinfetados pelo FeLV e o vírus do sarcoma felino. Leucemias linfocítica, eritróide, mieloide e megacariocítica também são relatadas em infecções pelo vírus, sendo as mais frequentemente encontradas a eritroide e a leucemia mielomonocítica (HARTMANN, 2015; LAPPIN, 2015; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

Abortos e infertilidade podem ocorrer em algumas gatas portadoras do vírus. Os filhotes infectados no útero que sobrevivam até o nascimento geralmente vêm a óbito ou desenvolvem síndromes clínicas precoces (KENNEDY, 2015; LAPPIN, 2015; TIZARD, 1998).

Gatos infectados com FeLV devem ser submetidos a exames periódicos de saúde, pelo menos a cada 6 meses. Atenção especial deve ser dada à cavidade oral, pois as doenças orais são mais comuns em gatos infectados por esse vírus (LITTLE et al., 2020).

### 2.3.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico possui alta importância para gatos tanto doentes quanto assintomáticos. A detecção de antígeno para FeLV são frequentemente detectados por ensaios ELISA. Kits comerciais têm sido utilizados com frequência dentro da rotina clínica, demonstrando ser uma ferramenta útil no auxílio à triagem desses pacientes.

Mas, podem ocorrer resultados falso-negativos e falso-positivos, devendo ser avaliados em conjunto por outras técnicas de diagnóstico para auxilio, como ensaio de imunofluorescência direta (IFA; do inglês, *indirect immunofluorescence assay*), imunoensaio de *Western Blot* ou RT-PCR (QUINN et al., 2007; TIZARD, 2014; HARTMANN, 2015; KENNEDY, 2015; LAPPIN, 2015; LEAL et al., 2015a).

O RNA viral é possível de ser detectado no plasma por teste de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa em tempo real (qRT-PCR) dentro de 1 semana após a exposição ao FeLV, seguido pela detecção do DNA pró-viral por PCR dentro de 2 semanas após a exposição e, finalmente, pela detecção do antígeno FeLV, que geralmente ocorre em 30 dias, mas pode ser mais longa em alguns gatos (LITTLE et al., 2020).

A maioria dos testes diagnósticos são utilizados para detecção de antígeno p27 do FeLV no sangue total, plasma ou soro. A proteína do gag (p27) é rotineiramente usada no diagnóstico direto da infecção pelo FeLV, pois é produzida e encontrada no citoplasma de células infectadas individualmente, bem como sob a forma solúvel no sangue de gatos infectados. A p27 livre não apenas circula no sangue, mas é eliminada nas lágrimas e na saliva, onde também pode ser detectada (LEVY et al., 2008; WILLETT & HOSIE, 2013; HARTMANN, 2015).

Tanto a IFA direta quanto a técnica de ELISA detectam a proteína p27 do FeLV, produzida em quantidades abundantes na maioria dos gatos acometidos. Todavia, os métodos baseados no ELISA são mais sensíveis e possuem limiar de detecção mais baixo, enquanto a IFA direta só detecta quantidades maiores do antígeno p27 no citoplasma das células sanguíneas infectadas. Recomendam-se os testes rápidos como exames de triagem. Os testes não possuem interferência com a imunidade materna adquirida ou vacinação contra FeLV (WILLETT & HOSIE, 2013; HARTMANN, 2015; LITTLE et al., 2020).

Somente gatos virêmicos excretam o vírus em circunstâncias naturais e oferecem risco de infecção para outros gatos. Isso inclui gatos com infecção progressiva e gatos com infecção regressiva na fase inicial da viremia transitória ou após reativação da infecção. As infecções regressivas são caracterizadas por baixos níveis de antígeno e DNA proviral. Às vezes, as concentrações podem cair abaixo do nível de detecção de alguns testes, levando a resultados discordantes que podem mudar com o tempo. Gatos que inicialmente apresentem resultados positivos podem fazer transição para um padrão de infecção regressiva dentro de 16 semanas (BEALL

et al., 2019; WESTMAN et al., 2019a).

Testes de IFA detectam a viremia secundária assim que a infecção da medula óssea é estabelecida. Antes desse momento os gatos testarão negativos com a utilização de IFA. A maioria dos gatos com infecções regressivas e aqueles que resistem à infecção da medula óssea também terão resultados negativos. A natureza subjetiva da interpretação do IFA e as diferenças de desempenho entre os laboratórios podem levar a resultados falso-positivos e falso-negativos. Repetir o teste ao longo do tempo pode ser necessário para esclarecer o estado de alguns gatos. Um hemograma completo deve ser realizado pelo menos a cada 6 meses para gatos infectados por FeLV devido a maior frequência de distúrbios hematológicos relacionados. Sugere-se análise bioquímica sérica e urinálise completa anualmente (LITTLE et al., 2020).

### 2.3.6. PROGNÓSTICO

Gatos infectados pelo FeLV sem doenças concomitantes podem manter-se saudáveis por meses ou mesmo anos antes de demonstrarem sintomatologia. Mesmo gatos com infecção progressiva podem ser clinicamente saudáveis por muitos anos, no entanto, sua expectativa de vida é geralmente reduzida. Quando o FeLV está associado a tumores o prognóstico é mais grave. Em especial, os gatos com linfoma alimentar têm prognóstico mais grave, devido à ocorrência frequente de anorexia e debilitação. Os gatos com doença mieloproliferativa possuem prognóstico desfavorável, pois a medula óssea é ocupada por células infectadas prejudicando a hematopoiese (HARTMANN, 2015; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

### 2.3.7. TRATAMENTO

O tratamento vai depender da avaliação completa de saúde, incluindo avaliações de exames laboratoriais complementares, como hemograma completo, perfil bioquímico e urinálise. Utilização de antimicrobianos direcionados para controlar infecções oportunistas associadas, fluidoterapia, suplementos alimentares e, quimioterapia em determinados casos (ARAI et al., 2000; HARTMANN et al., 2012; MOHAMMADI et al., 2012; TIZARD, 2014; HARTMANN, 2015; KENNEDY, 2015).

Em animais infectados, recomenda-se evitar ao máximo a utilização de glicocorticoides e outras drogas imunossupressoras, pois seus efeitos podem aumentar os níveis de replicação viral, exceto quando indicada para algum problema

específico. Para uma abordagem terapêutica adequada, o clínico deve se atentar ao tratamento de doenças associadas ao vírus, tumores e distúrbios hematológicos, por meio do uso de fármacos antirretrovirais e imunomoduladores, além da terapia específica para cada problema (uso de antimicrobianos e antifúngicos para o tratamento de infecções oportunistas) (LEVY et al., 2008; HARTMANN, 2015).

Os antirretrovirais são fármacos de uso humano, especificamente desenvolvidos para o tratamento de pacientes infectados pelo HIV. Alguns fármacos foram utilizados no tratamento de gatos com infecção experimental e natural pelo FeLV. Dentre os mais estudados, pode-se citar a zidovudina (AZT) e a lamivudina (3TC). Entre os efeitos tóxicos apresentados em felinos, têm sido descritas anemia não regenerativa e hepatotoxicidade (ARAI et al., 2000; HARTMANN et al., 2012; MOHAMMADI et al., 2012; COSTA et al., 2014; TIZARD, 2014; HARTMANN, 2015; KENNEDY, 2015; LITTLE et al., 2020).

A Eritropoetina recombinante humana aumentou a contagem de total de hemácias, sem aumentar a carga viral e efeitos clínicos adversos não foram observados (ARAI et al., 2000; HARTMANN et al., 2012; MOHAMMADI et al., 2012; TIZARD, 2014; HARTMANN, 2015; KENNEDY, 2015).

O tratamento realizado em animais que apresentam linfoma, embora tenha prognóstico desfavorável, quando associado ao FeLV, tende a promover benefícios na qualidade de vida (HARTMANN, 2015).

Muitos estudos envolvendo a utilização de imunomoduladores no tratamento de gatos infectados pelo FeLV foram realizados, porém, com resultados e avaliação difíceis pela falta de ensaios clínicos bem controlados. Assim como os fatores que interferem na real eficácia do uso de fármacos antirretrovirais, descritos anteriormente. Os imunomoduladores mais utilizados são o interferon alfa recombinante humano (rIFN- $\alpha$ ) e o interferon ômega felino (IFN- $\omega$ ). Sugere-se que os interferons auxiliam no alívio dos sintomas causados pela infecção viral. Os efeitos colaterais comuns à utilização de interferons, principalmente em doses altas, são linfopenia, reações no local de aplicação, apatia, febre, fadiga, mialgia e dores articulares, que tendem a desaparecer após algumas horas da administração do medicamento (DE MARI et al., 2004; COLLADO et al., 2007; DOMENECH et al., 2011; HARTMANN, 2015).

O suporte nutricional é fundamental para manter a boa saúde desses pacientes. Deve ser fornecida uma dieta felina nutricionalmente equilibrada, adequada

à fase de vida do gato, e avaliações nutricionais periódicas devem avaliar a ingestão de alimentos (LITTLE et al., 2020).

### 2.3.8. PREVENÇÃO E CONTROLE

Na sequência de um diagnóstico confirmado de infecção, a literatura recomenda castração e manter os felinos em âmbito domiciliar. O isolamento de gatos infectados permitirá a instalação de um programa de imunização dos gatos em risco. Com a prática da identificação, imunização e isolamento dos animais infectados, em muitas partes da Europa e da América do Norte a prevalência do vírus diminui acentuadamente (SCHERK et al., 2013; HAGIWARA et al., 2015; KENNEDY, 2015; LEAL et al., 2015a; LITTLE et al., 2020).

Para FeLV há uma vacina comercialmente disponível no território nacional, com protocolos bem estabelecidos mundialmente. As vacinas aprovadas usam vírus inteiro inativado, e contém adjuvante ou partes recombinantes do vírus. A eficácia relativa das vacinas é controversa. Avaliar a eficácia da vacina é difícil por vários motivos. A maioria dos ensaios de eficácia publicados foram pequenos estudos conduzidos em gatos de pesquisa e foram realizados ou apoiados pelos fabricantes das vacinas. Falta desafio padrão e protocolos de teste, bem como a dificuldade de infectar grupos controle de gatos adultos sem induzir imunossupressão. Ela provê boa proteção contra uma infecção potencialmente fatal, mesmo não conferindo 100% de eficácia e sem prevenir a infecção quando são expostos, os gatos conhecidamente sadios, quando imunizados, deixam de apresentar-se virêmicos e com antigenemia. A vacinação ainda é de grande importância clínica porque parece ser eficaz na prevenção da infecção progressiva e, assim, reduz as doenças associadas ao FeLV (SCHERK et al., 2013; HAGIWARA et al., 2015; KENNEDY, 2015; LEAL et al., 2015a; LITTLE et al., 2020).

A vacinação contra FeLV não interfere na testagem, pois os testes disponíveis detectam o antígeno viral. Por isso, o estado de infecção por FeLV de todos os gatos, incluindo gatos vacinados, deve ser determinado. A administração de vacinas contra FeLV a gatos infectados não tem valor terapêutico e toda vacinação desnecessária acarreta em riscos (LITTLE et al., 2020).

Scherk et al. (2013) recomendaram a vacinação contra FeLV para todos os filhotes até 1 ano de idade, e inclusive, para gatos adultos em risco. Vacinas FeLV são aconselhadas a serem administradas por via subcutânea no membro

posterior esquerdo, distal à articulação do joelho. Quando considerada apropriada, uma série primária de duas doses é recomendada, com a primeira dose administrada já às 8 semanas de idade, seguida de uma segunda dose administrada 3 a 4 semanas depois. Uma única vacinação de reforço deve ser administrada 1 ano após a conclusão da série inicial. Revacinação a cada 2 anos para gatos com baixo risco de infecção e anualmente para gatos com maior risco, com base no estilo de vida, ambiente e estado geral de saúde.

Desde que essas diretrizes de vacinação foram publicadas, as vacinas FeLV com duração prolongada de imunidade tornaram-se disponíveis. Onde vacinas com duração de imunidade de 3 anos estiverem disponíveis, seu uso pode ser considerado. Estudos indicaram que a duração da imunidade ao FeLV persiste por pelo menos entre 12 à 24 meses após a vacinação (HARBOUR et al., 2002; JIRJIS et al., 2010; LITTLE et al., 2020).

Gatos infectados de FeLV podem ser mantidos nas enfermarias do hospital geral. Mas, não devem ser colocados em enfermarias com animais infectados por outras doenças contagiosas. Pode ocorrer transmissão do FeLV em transfusões de sangue. Portanto, todos os doadores de sangue devem ser confirmados livres de infecção. Doadores devem ser rastreados e confirmados como negativos para antígeno FeLV e provírus FeLV por PCR (LITTLE et al., 2020).

Realizar exames dos novos integrantes de um ambiente. Bem como, higienização de caixas de areia e comedouros compartilhados com água fervente e detergente. Gatas infectadas não devem ser utilizadas para procriação e devem ser esterilizadas se sua condição for suficientemente estável. Em gatis comerciais apenas gatos saudáveis devem ser usados para reprodução e o *status* retroviral de todos os gatos devem ser estabelecidos. Resultados negativos devem ser repetidos, no máximo 60 dias depois, para detectar resultados falso-negativos devido a infecções recentes. Em caso de abrigos temporários, requer vacinação contra infecções agudas com risco de vida, tratamento de parasitos, tratamento de doenças ou ferimentos, nutrição adequada, alojamento apropriado, enriquecimento e cuidados comportamentais. Recomenda-se segregação de gatos portadores de gatos não portadores que estejam para adoção (LITTLE et al., 2020).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido sua patogênese complexa, a variedade de resultados, bem como a disponibilidade de muitos testes diferentes fazem do FeLV uma das infecções mais complicadas em gatos e um desafio para os médicos veterinários. Pode causar uma variedade de doenças degenerativas e imunossupressoras, como anorexia grave, caquexia e fraqueza progressiva (TERRY et al., 2017; WESTMAN et al., 2017; HARTMANN & HOFMANN-LEHMANN, 2020).

A maioria dos sinais clínicos em gatos infectados pelo FIV refletem doenças secundárias, como infecções e neoplasias, às quais os gatos infectados pelo FIV são considerados mais suscetíveis. Com os devidos cuidados, os gatos infectados pelo FIV podem viver muitos anos e, de fato, podem morrer em idade avançada por causas não relacionadas à infecção pelo FIV (HARTMANN, 2011).

Os gatos devem ser testados em várias circunstâncias e por diferentes razões, por isso é difícil recomendar um único protocolo de teste para todos os gatos. Estudos de comparação dos testes de FIV e FeLV foram realizados. Mas, são difíceis de se avaliar devido a diferenças no delineamento dos estudos. A vacinação polivalente de gatos com infecção retroviral deve ser considerada, porque neles podem se desenvolver formas mais graves da doença clínica relacionada ao vírus da panleucopenia felina e infecções do trato respiratório superior em comparação a gatos negativos para retrovírus (LITTLE et al., 2020).

Grandes estudos controlados de longo prazo em gatos naturalmente infectados que demonstraram benefícios duradouros do uso de drogas antivirais são escassos. As drogas disponíveis para tratar gatos infectados por retrovírus são limitadas e tendem a mostrar menor eficácia em pacientes felinos em comparação com pacientes humanos. Os interferons são citocinas antivirais, imunomoduladoras e antitumorais, espécie-específicas. Interferons (humanos e felinos) são frequentemente utilizados em gatos infectados por retrovírus como antivirais e imunomoduladores na esperança de que a carga viral possa ser reduzida e a recuperação de síndromes clínicas associadas possa ser facilitada. As principais desvantagens da terapia com IFN são as despesas e a adesão do proprietário, o que pode limitar sua viabilidade (MUELLER & HARTMANN, 2021).

Os interferons participam da resposta inicial das células frente a uma infecção viral, é sugerido que uma depressão de sua atividade possa prejudicar

potencialmente sua resposta. A administração diária é necessária devido à sua meia-vida curta e muitas doenças para as quais poderiam ser indicados são crônicas, necessitando de uso regular prolongado. Além disso, nem todos os tipos de IFN's estão disponíveis em todos os países (HOSIE et al., 2009; LITTLE et al., 2020).

Existem boas evidências *in vitro* dos efeitos antivirais do rHuIFN- $\alpha$  em gatos, mas poucos ensaios clínicos randomizados controlados (RCT) foram conduzidos. Porém, mais ensaios controlados por placebo são necessários para fortalecer a recomendação de tratamento. Com base nos poucos RCT publicados, o rHuIFN- $\alpha$  pode ser considerado uma opção de tratamento para gatos com infecção por FIV com gengivite. Além disso, o desenvolvimento de anticorpos contra rHuIFN- $\alpha$  pode causar problemas durante a aplicação parenteral de longo prazo (LITTLE et al., 2020; MUELLER & HARTMANN, 2021).

Estudos avaliaram o rHuIFN- $\alpha$  oral no tratamento da infecção por FIV e FeLV. Embora tenha sido comprovado que o rHuIFN- $\alpha$  aumente o tempo de sobrevivência desses pacientes, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes específicos pode diminuir sua eficiência. Mais RCT, idealmente incluindo número maior de gatos, grupos de tratamento com placebo, são necessários antes para que possa ser recomendado (JAMESON & ESSEX, 1983; CUMMINS et al., 1999; MCCAW et al., 2001; TANABE & YAMAMOTO, 2001; PEDRETTI et al., 2006; STUETZER et al., 2013; GOMEZ-LUCIA et al., 2019, 2020; MUELLER & HARTMANN, 2021).

Hosie et al. (2009) afirmam que não há evidências conclusivas de estudos controlados de que tenham efeitos benéficos na saúde ou na sobrevivência. Levantam a hipótese de que uma estimulação imune não específica pode levar ao aumento das cargas virais por meio da ativação de células infectadas latentes e, portanto, à progressão da doença. Por tanto, não recomendam a utilização em gatos infectados por FIV.

O INF- $\omega$  felino pode ser utilizado durante a vida de um gato sem induzir anticorpos. Tratamento com rFeIFN- $\omega$  ocasionou diminuição da atividade da transcriptase reversa, que é usada para avaliar a quantidade de partículas virais infecciosas, de forma dose-dependente em células infectadas com FeLV. O rFeIFN- $\omega$  é considerado mais potente do que rHuIFN- $\alpha$  na inibição da atividade da transcriptase reversa (DE MARI et al., 2004; COLLADO et al., 2007).

Embora o IFN- $\omega$  tenha demonstrado atividade antiviral promissora contra algumas infecções virais *in vivo* e *vitro*, vários fatores podem limitar sua eficácia

antiviral, como farmacocinética pobre e meia-vida curta. Estudos estão sendo desenvolvidos trabalhando com moléculas de sinergismo, com o intuito de prolongar a meia-vida para determinadas doenças (BUCKWOLD et al., 2006; LI et al., 2017).

Li *et. al.* (2017) consideram que o rFeIFN- $\omega$  demonstrou ter níveis semelhantes de atividades biológicas como IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , que são limitados por sua toxicidade e efeitos colaterais. Alguns estudos demonstraram que o rFeIFN- $\omega$  diminuiu significativamente os escores clínicos e as taxas de mortalidade, houve também melhora dos parâmetros hematológicos anormais (contagem de glóbulos vermelhos e contagem de glóbulos brancos) em gatos infectados por retrovírus. Evidências também mostraram que uma modulação imune em gatos FIV pode ser obtida tratando-os oralmente com rFeIFN- $\omega$ . Recentemente, protocolos orais também foram usados para administrar rFeIFN- $\omega$  em gatos naturalmente infectados por FIV, e foram obtidos escores semelhantes aos obtidos usando o protocolo subcutâneo licenciado. Esses resultados sugerem que a administração oral de rFeIFN- $\omega$  pode ser uma terapia alternativa eficaz para gatos infectados pelo FIV (DOMENECH et al., 2011; GIL et al., 2014).

O rFeIFN- $\omega$  foi licenciado recentemente para uso em medicina veterinária, para o tratamento das retrovíroses felinas. Apesar de sua licença, há poucas informações publicadas até o momento. Os primeiros resultados conclusivos revelaram melhora clínica e um aumento do tempo de sobrevivência em FeLV e gatos co-infectados sintomáticos. Houve também uma melhora em parâmetros hematológicos não apenas em FeLV, mas também em gatos infectados por FIV. A resposta positiva ao rFeIFN- $\omega$ , foi associada a uma melhora da infecção concomitante ou secundária, em vez de um verdadeiro efeito antirretroviral, principalmente em relação à excreção de FIV (ZEIDNER et al., 1990; DE MARI et al., 2004; PEDRETTI et al., 2006; DOMENECH et al., 2011; GIL et al., 2013).

Tanto a FIV quanto a FeLV podem desencadear a Síndrome da Gengivoestomatite Crônica Felina (FCGS). Estudos demonstraram que o tratamento oral com rFeIFN- $\omega$  foi uma terapia benéfica para FCGS. Além disso, a única diferença entre rFeIFN- $\omega$  e corticosteróides foi que o melhor alívio da dor foi obtido com o tratamento rFeIFN- $\omega$  (DOWERS et al., 2010; HENNET et al., 2011; LEAL et al., 2013; WILLETT & HOSIE, 2013; WESTMAN et al., 2019b).

Mais RCT's são necessários antes que o rFeIFN- $\omega$  possa ser rotineiramente recomendado para o tratamento de FIV e FeLV. Atualmente, existem

alguns RCT que demonstram claramente um efeito benéfico do rFeIFN- $\omega$  no tratamento de infecções virais agudas, mas para a maioria das infecções virais crônicas, um efeito positivo não foi demonstrado ou estava presente apenas em relatos de casos ou estudos não controlados. Existem diferenças suficientes nos resultados em estudos que investigam a utilização de rFeIFN- $\omega$  em gatos com infecção por FIV e FeLV. Mas, conclusões definitivas não podem ser tiradas sem RCT adicionais controlados por placebo, duplo-cegos e de “n” adequado de gatos naturalmente infectados.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, N.R.; DANELLI, M.G.M.; SILVA, L.H.P.; HAGIWARA, M.K.; MAZUR, C. Prevalence of feline leukemia virus infection in domestic cats in Rio de Janeiro. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, p. 583–586, 2012.
- AN, D.; GUO, Y.; BAO, J.; LUO, X.; LIU, Y.; MA, B.; GAO, M.; WANG, J. Molecular characterization and biological activity of bovine interferon-omega3. **Research Veterinary Science**, v. 115, p. 125–131, 2017.
- ARAI, M.; DARMAN, J.; LEWIS, A.; YAMAMOTO, J.K. The use of human hematopoietic growth factors (rhGM-CSF and rhEPO) as a supportive therapy for FIV-infected cats. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 77, p. 71–92, 2000.
- ARJONA, A.; ESCOLAR, E.; SOTO, I.; BARQUERO, N.; MARTIN, D.; GOMEZ-LUCIA, E. Seroepidemiological survey of infection by feline leukemia virus and immunodeficiency virus in Madrid and correlation with some clinical aspects. **Journal Clinical Microbiology**, v. 38, p. 3448–3449, 2000.
- BALDWIN, S.L.; POWELL, T.D.; SELLINS, K.S.; RADECKI, S.V.; COHEN, J.J.; MILHAUSEN, M.J.; The biological effects of five feline IFN-alpha subtypes. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 99, p. 153–167, 2004.
- BARR, M.C.; HUITRON-RESENDIZ, S.; SELWAY, D.R.; HENRIKSEN, S.J.; PHILLIPS, T.R. Exogenous glucocorticoids alter parameters of early feline immunodeficiency virus infection. **Journal Infectious Diseases**, v. 181, p. 576–586. 2000.
- BARROS, V.R.; BEZERRA, J.A.B.; BOCHNAKIAN, M.S.; PAULA, V.V.; FILGUEIRA, K.D. Epidemiology of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus in a veterinary teaching hospital. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 11, n. 2, p. 151–160, 2017.

BEALL, M.J.; BUCH, J.; CAHILL, R.J.; CLARK, G.; HANSCOM, J.; ESTRADA, M.; LEUTENEGGER, C. M.; CHANDRASHEKAR, R. Evaluation of a quantitative enzyme-linked immunosorbent assay for feline leukemia virus p27 antigen and comparison to proviral DNA loads by real-time polymerase chain reaction. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 67, p. 1–5, 2019.

BĘCZKOWSKI, P.M.; HUGHES, J.; BIEK, R.; LITSTER, A.; WILLETT, B.; HOSIE, M. J. Feline immunodeficiency (FIV) env recombinants are common in natural infections. **Retrovirology**, v. 11, p. 1–10, 2014.

BĘCZKOWSKI, P.M.; LITSTER, A.; LIN, T.L.; MELLOR, D. J.; WILLETT, B.; HOSIE, M. J. Contrasting clinical outcomes in two cohorts of cats naturally infected with feline immunodeficiency virus (FIV). **Veterinary Microbiology**, v. 176, p. 50–60, 2015.

BIENZLE, D.; REGGETI, F.; WEN, X.; LITTLE, S.; HOBSON, J.; KRUTH, S. The variability of serological and molecular diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. **Canadian Veterinary Journal**, v. 45, p. 753–757, 2004.

BIEZUS, G.; MACHADO, G.; FERIAN, P. E., et al. Prevalence of and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) in cats of the state of Santa Catarina, Brazil. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 63, p. 17–21, 2019.

BUCKWOLD, V.E.; LANG, W.; SCRIBNER, C.; BLANCHETT, D.; ALESSI, T.; LANGECKER, P. Safety pharmacology, toxicology and pharmacokinetic assessment of recombinant human omega-interferon produced from CHO-SS cells. **Basic Clinical Pharmacology Toxicology**, v. 99, p. 62–70, 2006.

BULL, M.E.; KENNEDY-STOSKOPF, S.; LEVINE, J.F.; LOOMIS, M.; GEBHARD, D.G.; TOMPKINS, W.A. Evaluation of T lymphocytes in captive african lions (*Panthera leo*) infected with feline immunodeficiency virus. **American Journal Veterinary Research**, v. 64, p. 1293–1300, 2003.

CALDAS, A.P.F.; LEAL, E.S.; SILVA, E.F.A.; RAVAZZOLO, A.P. Detecção do provírus da imunodeficiência Felina em gatos domésticos pela técnica de reação em cadeia da polimerase. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.20, p. 20–25, 2000.

CAXITO, F.A.; COELHO, F.M.; OLIVEIRA, M.E.; RESENDE, M. Feline immunodeficiency virus subtype B in domestic cats in Minas Gerais, Brazil. **Veterinary Research Communications**, v. 30, p. 953–956, 2006.

CHAKRABORTY, D.; DEBNATH, F.; BISWAS, S.; BHATTA, M.; GANGULY, S.; DEB, A.K.; SAHA, M.K.; DUTTA, S. Exploring repurposing potential of existing drugs in the management of COVID-19 epidemic: a critical review. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 12, p. 463–471, 2020.

CHENG, G.; CHEN, W.; LI, Z.; YAN, W.; ZHAO, X.; XIE, J.; LIU, M.; ZHANG, H.; ZHONG, Y.; ZHENG, Z. Characterization of the porcine alpha interferon multigene Family. **Gene**, v. 382, p. 28–38, 2006.

CHOI, I.S.; YOO, H.S.; COLLISSON, E.W. Evaluation of expression patterns of feline CD28 and CTLA-4 in feline immunodeficiency virus (FIV)- infected and FIV antigen-induced PBMC. **Journal Veterinary Science**, v. 1, p. 97–103, 2000.

COBUCCI, G.C.; FAVARATO, E.S.; BEVILACQUA, P.D.; SANTIAGO, B. Fatores de risco e sintomatologia clínica associada à infecção pelo FeLV: estudo caso-controle em um Hospital Escola Veterinário. **Ciência Animal Brasileira**, v. 20, p. 1–10, 2019.

COELHO, F.M.; MAIA, M.Q.; LUPPI, M.M.; COSTA, E.A.; LUIZ, A.P.M.F.; RIBEIRO, N.A.; BOMFIM, M.R.Q.; FONSECA, F.G.; RESENDE, M. Occurrence of feline leukemia virus in Felis cattus in Belo Horizonte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, p.778–783, 2011.

COLLADO, V.M.; GOMEZ-LUCIA, E.; TEJERIZA, G. Effect of type I interferons on the expression of feline leukaemia vírus. **Veterinary Microbiology**, v. 123, p. 180–186, 2007.

COSTA, E.O.; GÓRNIAK, S.L. Agentes Antifúngicos e Antivirais. *In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia aplicada à medicina veterinária.* 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p. 474–486.

CRAWFORD, P.C.; SLATER, M.R.; LEVY, J.K. Accuracy of polymerase chain reaction assays for diagnosis of feline immunodeficiency virus infection in cats. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 226, p. 1503–1507, 2005.

CRAWFORD, P.C.; LEVY, J.K. New challenges for the diagnosis of feline immunodeficiency virus infection. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 37, p. 335–350, 2007.

CUMMINS, J.M.; BEILHARZ, M.W.; KRAKOWKA, S. Oral use of interferon. **Journal of Interferon and Cytokine Research**, v. 19, p. 853–857, 1999.

DAGLI, M.L.Z.; LUCAS, S.; RICCI, R. Agentes Antineoplásicos. *In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia aplicada à medicina veterinária.* 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p. 658.

DAY, M.J.; HORZINEK, M.C.; SCHULTZ, R.D.; SQUIRES, R.A. Recomendações sobre a vacinação para médicos veterinários de pequenos animais da América Latina: um relatório do Grupo de Diretrizes de Vacinação da WSAVA. **Journal of Small Animal Practice**. p. 1– 39, 2020.

DE MARI, K.; MAYNARD, L.; SANQUER, A.; LEBREUX, B.; EUN, H.M. Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, p. 477–482, 2004.

DOMENECH, A.; MIRO, G.; COLLADO, V.M.; BALLESTEROS, N.; SANJOSE, L.; ESCOLAR, E.; MARTIN, S.; GOMEZ-LUCIA, E. Use of recombinant interferon omega in feline retrovirosis: from theory to practice. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 143, p. 301–306, 2011.

DOS SANTOS, D.L.; LUCAS, R.; LALLO, M.A. Epidemiologia da imunodeficiência viral, leucemia viral e peritonite infecciosa em felinos procedentes de um Hospital Veterinário. **Revista Acadêmica Ciências Agrárias e Ambientais**, v. 11, n. 2, p. 161–168, 2013.

DOWERS, K.L.; HAWLEY, J.R.; BREWER, M.M.; MORRIS, A.K.; RADECKI, S.V.; LAPPIN, M.R. Association of *Bartonella* species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, p. 314–321, 2010.

ESPINOSA, V.; DUTTA, O.; MCELRATH, C.; DU, P.; CHANG, Y.J.; CICCIARELLI, B.; PITLER, A.; WHITEHEAD, I.; OBAR, J.J.; DURBIN, J.E. Type III interferon is a critical regulator of innate antifungal immunity. **Science Immunology** 2, eaan5357, 2017.

FIGUEIREDO, A.S.; JUNIOR, J.P.A. Vírus da leucemia felina: análise da classificação da infecção, das técnicas de diagnóstico e da eficácia da vacinação com o emprego de técnicas sensíveis de detecção viral. **Ciência Rural**, v.41, n.11, p. 1952–1959, 2011.

FLETCHER, N.F.; MEEKER, R.B.; HUDSON, L.C.; CALLANAN, J.J. The neuropathogenesis of feline immunodeficiency virus infection: barriers to overcome. **The Veterinary Journal**, v. 188, p. 260–269, 2011.

GABOR, L.J.; LOVE, D.N.; MALIK, R.; CANFIELD, P.J. Feline immunodeficiency virus status of Australian cats with lymphosarcoma. **Australian Veterinary Journal**, v. 79, p. 540–545, 2001.

GARG, H.; JOSHI, A.; TOMPKINS, W.A. Feline immunodeficiency virus envelope glycoprotein mediates apoptosis in activated PBMC by a mechanism dependent on gp41 function. **Virology**, v. 330, p. 424–436, 2004.

GERLACH, N.; GIBBERT, K.; ALTER, C.; NAIR, S.; ZELINSKYY, G.; JAMES, C.M.; DITTMER, U. Anti-retroviral effects of type I IFN subtypes in vivo. **European Journal of Immunology**, v. 39, p. 136–146, 2009.

GIL, S.; LEAL, R.O.; DUARTE, A.; MCGAHIE, D.; SEPULVEDA, N.; SIBORRO, I.; CRAVO, J.; CARTAXEIRO, C.; TAVARES, L.M. Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. **Research Veterinary Science**, v. 94, n. 3, p.753–763, 2013.

GIL, S.; LEAL, R.O.; DUARTE, A.; MCGAHIE, D.; SEPULVEDA, N.; TAVARES, L. M. Oral Recombinant Feline Interferon-Omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: Clinical and laboratory evaluation. **Research in Veterinary Science**, v. 96, p. 79–85, 2014.

GLEICH, S.E.; HARTMANN, K. Hematology and serum biochemistry of feline immunodeficiency virus-infected and feline leukemia virus-infected cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, p. 552–558, 2009.

GLEICH, S.E.; KRIEGER, S.; HARTMANN, K. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 12, p. 985–992, 2009.

GOMEZ-LUCIA, E.; COLLADO, V.M.; MIRO, G.; MARTIN, S.; BENITEZ, L.; DOMENECH, A. Follow-up of viral parameters in FeLV- or FIV-naturally infected cats treated orally with low doses of human interferon alpha. **Viruses**, v. 11, p. 845, 2019.

GOMEZ-LUCIA, E.; COLLADO, V.M.; MIRO, G.; MARTIN, S.; BENITEZ, L.; DOMENECH, A. Clinical and hematological follow-up of long-term oral therapy with type-I interferon in cats naturally infected with feline leukemia virus or feline immunodeficiency virus. **Animals (Basel)**, v. 10, p. 1464, 2020.

GURTNER, C.; BOWIE, A.G. Innate immune detection of microbial nucleic acids. **Trends in Microbiology**, v. 21, p. 413–420, 2013.

HAGIWARA, M.K.; JUNQUEIRA-JORGE, J.; STRICAGNOLO, C.R. Infecção pelo vírus da leucemia felina em gatos de diversas cidades do Brasil. **Clínica Veterinária**.

v. 66, p. 44–50, 2007.

HALLER, O.; STERTZ, S.; KOCHS, G. The Mx GTPase family of interferon-induced antiviral proteins. **Microbes and Infection**, v. 9, p. 1636–1643, 2007.

HARBOUR, D.A.; GUNN-MOORE, D.A.; GRUFFYDD-JONES, T.J.; CANEY, S. M. A.; BRADSHAW, J.; JARRETT, O.; WISEMAN, A. Protection against oronasal challenge with virulent feline leukaemia virus lasts for at least 12 months following a primary course of immunisation with Leukocell 2 vaccine. **Vaccine**, v. 20, p. 2866–2872, 2002.

HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R. What's New in Feline Leukemia Virus Infection. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 50, p. 1–24, 2020.

HARTMANN, K. Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovírus-infected cats. **Journal of Feline Medicina and Surgery**, v. 17, p. 925–939, 2015.

HARTMANN, K. Infecção pelo Vírus da Leucemia Felina. In: GREENE, C.E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2015. p. 254–312.

HARTMANN, K.; STENGEL, C.; KLEIN, D.; EGBERINK, H.; BALZARINI, J. Efficacy and adverse effects of the antiviral compound plerixafor in the feline immunodeficiency virus infected cats. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 26, p. 483, 2012.

HARTMANN, K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 143, p. 190–201, 2011.

HAYWARD, J.J.; RODRIGO, A.G. Molecular epidemiology of feline immunodeficiency virus in the domestic cat (*Felis catus*). **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 134, p. 68–74, 2010.

HE, X.; KORYTAR, T.; SCHTZ, J.; FREULING, C.M.; MUELLER, T.; KOELLNER, B. Anti-lyssaviral activity of Interferons kappa and omega from the serotine bat, *Eptesicus serotinus*. **Journal Virology**, v. 88, p. 5444–5454, 2014.

HENNET, P.R.; CAMY, G.A.; MCGAHIE, D.M.; ALBOUY, M.V. Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. **Journal Feline Medicina Surgery**, v. 13, n. 8, p. 577–587, 2011.

HORTON, H.M.; HERNANDEZ, P.; PARKER, S.E.; et al., Antitumor effects of interferonomega: in vivo therapy of human tumor xenografts in nude mice. **Cancer Research**, v. 1, p. 59, 1999.

HOSIE, M.J.; ADDIE, D.; BELAK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HARTMANN, K.; LLORET, A.; LUTZ, H. Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 575–584, 2009.

HUSEBYE, E.S.; PERHEENTUPA, J.; RAUTEMAA, R.; KAMPE, O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. **Journal Internal Medicine**, v. 265, p. 514–529, 2009.

INSTITUTO PET BRASIL. **Censo Pet IPB: com alta recorde de 6% em um ano, gatos lideram crescimento de animais de estimação no Brasil**. Disponível em: <http://institutopetbrasil.com/fique-por-dentro/amor-pelos-animais-impulsiona-os-negocios-2-2/> . Acesso em: 05 de abril de 2023.

ISAACS, A.; LINDENMANN, J. Virus interference. I, the interferon. **Journal Immunology**, v. 195, p. 1911–1920, 2015.

JAMESON, P.; ESSEX, M. Inhibition of feline leukemia virus replication by human leukocyte interferon. **Antiviral Research**, v. 3, p. 115–120, 1983.

JIRJIS, F.; DAVIS, T.; LANE, J.; CARRITT, K.; SWEENEY, D.; WILLIAMS, J.; WASMOEN, T. Protection against feline leukemia virus challenge for at least 2 years after vaccination with an inactivated feline leukemia virus vaccine. **Veterinary Therapeutics**, v. 11, p. E1–E6, 2010.

JORGE, J.J.; FERREIRA, F.; HAGIWARA, M.K. Risk factors for feline leukemia virus (FeLV) infection in cats in São Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 48, n. 5, p. 392–398, 2011.

KANN, R.K.; KYAW-TANNER, M.T.; SEDDON, J.M.; LEHRBACH, P.R.; ZWIJNENBERG, R.J.; MEERS, J. Molecular subtyping of feline immunodeficiency virus from domestic cats in Australia. **Australian Veterinary Journal**, v. 84, p. 112–116, 2006.

KENNEDY, M. Doenças Infecciosas e Zoonoses. *In: LITTLE, S.E. O gato: medicina interna.* 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro : Roca, 2015. p. 1496–1513.

KENNEDY, M.; ABD-ELDAIM, M.; ZIKA, S.E.; MANKIN, J.M.; KANIA, S.A. Evaluation of antibodies against feline coronavirus 7b protein for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats. **American Journal Veterinary Research**, v. 69, n. 9, p. 1179–1182, 2008.

KLOTZ, D.; BAUMGARTNER, W.; GERHAUSER, I. Type I interferons in the pathogenesis and treatment of canine diseases. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 191, p. 80–93, 2017.

KOTENKO, S.V.; GALLAGHER, G.; BAURIN, V.V.; LEWIS-ANTES, A.; SHEN, M.; SHAH, N.K.; LANGER, J.A.; SHEIKH, F.; DICKENSHEETS, H.; DONNELLY, R.P. IFN-lambda s mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. **Nature Immunology**, v. 4. p. 69–77, 2003.

LACERDA, L. C.; SILVA, A. N.; FREITAS, J. S.; CRUZ, R.D.S.; SAID, R.A.; MUNHOZ, A.D. Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus: frequency and associated factors in cats in northeastern Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v. 16, n. 2, p. 1–8, 2017.

LAPPIN, M.R. Doenças Infecciosas. *In: NELSON, R.W.; COUTO, G.C. Medicina Interna de Pequenos Animais.* 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro : Elsevier, 2015. p. 1344–1355.

LARA, V. M.; TANIWAKI, S. A.; ARAUJO JUNIOR, J. P. Occurrence of feline immunodeficiency virus infection in cats. **Ciência Rural**, v. 38, p. 2245–2249, 2008.

LEAL, E.S.; VILLANOVA, F. Retrovírus. *In: JERICO, M.M.; KOGIKA, M.M.; NETO, J.P.A. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro : Roca, 2015. p. 1504–1511 a.*

LEAL, R.O.; GIL, S.; DUARTE, A.; MCGAHIE, D.; SEPULVEDA, N.; NIZA, M.M.; TAVARES, L. Evaluation of viremia, proviral load and cytokine profile in naturally feline immunodeficiency virus infected cats treated with two different protocols of recombinant feline interferon omega. **Research in Veterinary Science**, v. 99, p. 87–95, 2015 b.

LEAL, R.O.; GIL, S.; BRITO, M.T.V.; MCGAHIE, D.; NIZA, M.M.R.E.; TAVARES, L. The use of oral recombinant feline interferon omega in two cats with type II diabetes mellitus and concurrent feline chronic gingivostomatitis syndrome. **Irish Veterinary Journal**, v. 66, p. 19, 2013.

LEAL, R.O.; GIL, S.; SEPULVEDA, N.; MCGAHIE, D.; DUARTE, A.; NIZA, M.M.R.E.; TAVARES, L. Acute phase proteins: potential predictors of an immune-modulation in natural retroviral infected cats receiving recombinant interferon-omega therapy. *In: Proceedings of the Annual Conference of the European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.26, p. 1531, 2012.*

LEHMAN, T.L.; O'HALLORAN, K.P.; FALLON, S.A.; HABERMANN, L.M.; CAMPBELL, J.A.; NORDONE, S.; DEAN, G.A.; HOOVER, E.A.; AVERY, P.R. Altered bone marrow dendritic cell cytokine production to toll-like receptor and CD40 ligation during chronic feline immunodeficiency virus infection. **Immunology**, v. 126, p. 405–412, 2009.

LEMOS, M.; OLIVEIRA, J.S.; ALMEIDA, S.J.; OLIVEIRA, P.G.; FERRAZ, H.Y.; LOPES, D.T.; SATURNINO, K.C.; BORGES, K.I.N.; RAMOS, D.G.S.; BRAGA, I.A.

Ocorrência da leucemia felina e imunodeficiência felina em gatos domésticos do município de Mineiros, Goiás. **PUBVET**, v. 13, n. 3, p. 1–7, 2019.

LEVY, J.K.; CRAWFORD, C.; HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R.; LITTLE, S.; SUNDAHL, E.; THAYER, V. American Association of Feline Practitioners feline retrovirus management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 3, p.300–316, 2008.

LEWIS, K.M.; O'BRIEN, R.T. Abdominal ultrasonographic findings associated with feline infectious peritonitis: a retrospective review of 16 cases. **Journal American Animal Hospital Association**, v. 46, p. 152, 2010.

LI, S.; ZHAO, F.; SHAO, J.; XIE, Y.; CHANG, H.; ZHANG, Y. Interferon-omega: Current status in clinical applications. **International Immunopharmacology**, v. 52, p. 253–260, 2017.

LITTLE, S.; LEVY, J.; HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R.; HOSIE, M.; OLAH, G.; DENIS, K.S. 2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, p. 5–30, 2020.

LUO, X.; GUO, Y.; BAO, J.; LIU, Y.; AN, D.; MA, B.; GAO, M.; WANG, J. Characterization and antivirus activities of a novel bovine IFN-omega24. **Molecular Immunology**, v. 66, p. 357–363, 2015.

MCCAW, D.L.; BOON, G.D.; JERGENS, A.E.; KERN, M.R.; BOWLES, M.H.; JOHNSON, J.C. Immunomodulation therapy for feline leukemia virus infection. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 37, p. 356–363, 2001.

MARCONDES, M.; HIRATA, K.Y.; VIDES, J.P.; SOBRINHO, L.S.V.; AZEVENDO, J.S.; VIEIRA, T.S.W.J.; VIEIRA, R.F.C. Infection by *Mycoplasma* spp., feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus in cats from an area endemic for visceral leishmaniasis. **Parasites and Vectors**, v. 11, p. 131, 2018.

MEINERZ, A.R.M.; ANTUNES, T.A.; SOUZA, L.L.; NASCENTE, P.S.; FARIA, R.O.;

CLEFF, M.B.; GOMES, F.R.; NOBRE, M.O.; REISCHAK, D.; SCHUCH, L.F.D.; MEIRELES, M.C.A. Frequency of the virus of the feline leukemia (FeLV) in domestic felines (*Felis catus*) semi-domiciliates in the municipalities of Pelotas and Rio Grande. **Ciência Animal Brasileira**, v. 11, n. 1, p. 90–93, 2010.

MIHALJEVIC, S.Y. First clinical Experiences With Omega-interferon in the Treatment of Chronic Gingivitis-Stomatitis-Oropharyngitis of Cats. **Praktische Tierarzt**, v. 84, p. 350–361, 2003.

MIZUNO, T.; GOTO, Y.; BABA, K.; MASUDA, K.; OHNO, K.; TSUJIMOTO, H. Molecular cloning of feline tumour necrosis factor receptor type I (TNFR I) and expression of TNFR I and TNFR II in lymphoid cells in cats. **European Journal Immunogenetics**, v. 30, p. 107–113, 2003.

MOHAMMADI, H.; BIENZLE, D. Pharmacological inhibition of feline immunodeficiency virus (FIV). **Viruses**, v.4, p. 708, 2012.

MUELLER, R. S.; HARTMANN, K. Interferon therapies in small animals. **The Veterinary Journal**, 271:105648, 2021.

MUNRO, H.J.; BERGHUIS, L.; LANG, A.S.; ROGERS, L.; WHITNEY, H. Seroprevalence of feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia virus (FeLV) in shelter cats on the island of Newfoundland, Canada. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 78, n. 2, p. 140, 2014.

NISHIMURA, Y.; SHIMOJIMA, M.; SATO, E.; IZUMIYA, Y.; TOHYA, Y.; MIKAMI, T.; MIYAZAWA, T. Downmodulation of CD3 $\varepsilon$  expression in CD8 $\alpha+\beta-$  T cells of feline immunodeficiency virus-infected cats. **Journal of General Virology**, v. 85, p. 2585–2589, 2004.

OBERT, L.A.; HOOVER, E.A. Relationship of lymphoid lesions to disease course in mucosal feline immunodeficiency virus type C infection. **Veterinary Pathology**, v. 37, p. 386–401, 2000.

PALTRINIERI, S. The feline acute phase reaction. **Veterinary Journal**, v. 177, p. 26–35, 2008.

PAULINO, C.A.; HUEZA, I.M. Agentes Imunoestimulantes e Imunossupressores. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p. 661–670.

PEDERSEN, N.C.; LEUTENEGGER, C.M.; WOO, J.; HIGGINS, J. Virulence differences between two field isolates of feline immunodeficiency virus (FIV-APetaluma and FIV-CPGammar) in young adult specific pathogen free cats. **Veterinary Immunology Immunopathology**, v. 79, p. 53–67, 2001.

PEDRETTI, E.; PASSERI, B.; AMADORI, M.; ISOLA, P.; DI PEDE, P.; TELERA, A.; VESCOVINI, R.; QUINTAVALLA, F.; PISTELLO, M. Low-dose interferon-alpha treatment for feline immunodeficiency virus infection. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 109, p. 245–254, 2006.

PESTKA, S.; KRAUSE, C.D.; WALTER, M.R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. **Immunological Reviews**, v. 202, p. 8–32, 2004.

PETERSEN, H.H.; NIELSEN, J.P.; HEEGAARD, P.M. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. **Veterinary Research**, v. 35, p. 163–187, 2004.

PHILLIPS, K.; ARAI, M.; TANABE, T.; RASKIN, R.; VOLZ, M.; UHL, E. W.; YAMAMOTO, J.K. FIV-infected cats respond to short-term rHuG-CSF treatment which results in anti-G-CSF neutralizing antibody production that inactivates drug activity. **Veterinary Immunology Immunopathology**, v. 108, p. 357–371, 2005.

PHIPPS, A.J.; HAYES, K.A.; BUCK, W.R.; PODELL, M.; MATHES, L.E. Neurophysiologic and immunologic abnormalities associated with feline immunodeficiency virus molecular clone FIV-PPR DNA inoculation. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 23, p. 8–16, 2000.

PITHA, P.M.; KUNIZU, M.S. Type I interferon: the ever unfolding story. **Interferon: The 50th Anniversary**, v. 316, p. 41–70, 2007.

POFFO, D.; ALMEIDA, A.B.P.F.; NAKAZATO, L.; DUTRA, V.; CORREA, S.H.R.; MENDONÇA, A.J.; SOUSA, V.R.F. Feline immunodeficiency virus (FIV), feline leukaemia virus (FeLV) and *Leishmania* sp. in domestic cats in the Midwest of Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 5, p. 491–494. 2017.

QUINN, P.J.; MARKEY, B.K.; CARTER, M.E.; DONNELLY, W.J.C.; LEONARD, F.C.; MAGUIRE. *Retroviridae*. In: QUINN, P.J.; MARKEY, B.K.; CARTER, M.E.; DONNELLY, W.J.C.; LEONARD, F.C.; MAGUIRE. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. 1<sup>a</sup> ed. Porto Alegre : Artmed, 2007. p. 346–352.

RAVAZZOLLO, A.P.; COSTA, U. *Retroviridae*. In: FLORES, E.F. (Org). **Virologia Veterinária**. Santa Maria: UFMS, 2007. p. 809–838.

ROBERTS, R.M.; LIU, L.M.; ALEXENKO, A. New and atypical families of type I interferons in mammals: comparative functions, structures, and evolutionary relationships, **Progress Nucleic Acid Research Molecular Biology**, v. 56, p. 287–325, 1997.

RODAN, I. Compreensão e Manuseio Amistoso do Gato. In: LITTLE, S.E. **O gato: medicina interna**. 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro : Roca, 2015. p. 25.

RYAN, G.; KLEIN, D.; KNAPP, E.; HOSIE, M.J.; GRIMES, T.; MABRUK, M.J.; JARRETT, O.; CALLANAN, J.J. Dynamics of viral and proviral loads of feline immunodeficiency virus within the feline central nervous system during the acute phase following intravenous infection. **Journal Virology**, v. 77, p. 7477–7485, 2003.

SCHERK, M.A.; FORD, R.B.; GASKELL, R.M.; HARTMANN, K.; HURLEY, K.F.; LAPPIN, M.R.; LEVY, J.K.; LITTLE, S.E.; NORDONE, S.K.; SPARKES, A.H. 2013 AAFP Feline Vaccination Advisory Panel Report. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, p. 785–808, 2013.

SCHINDLER, C.; PLUMLEE, C. Interferons pen the JAK-STAT pathway. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 19, p. 311–318, 2008.

SCHOGGINS, J.W.; RICE, C.M. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. **Current Opinion in Virology**, v. 1, p. 519–525, 2011.

SCHWARTZ, S.L.; CONN, G.L. RNA regulation of the antiviral protein 2'-5'-oligoadenylate synthetase. **Wiley Interdisciplinary Reviews RNA**, v. 10:e1534, 2019.

SELLON, R.K.; HARTMANN, K. Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Felina. *In:* GREENE, C.E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2015. p. 313–339.

SERIO, I.; TOVOLI, F. Rheumatoid arthritis: new monoclonal antibodies. **Drugs Today (Barcelona)**, v. 54, p. 219–230, 2018.

SHEPPARD, P.; KINDSVOGEL, W.; XU, WF. et al., IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. **Nature Immunology**, v. 4, p. 63–68, 2003.

SHIMOJIMA, M.; MIYAZAWA, T.; IKEDA, Y.; MCMONAGLE, E.L.; HAINING, H.; AKASHI, H.; TAKEUCHI, Y.; HOSIE, M. J.; WILLETT, B.J. Use of CD134 as a primary receptor by the feline immuno - deficiency virus. **Science**, v. 303, p. 1192–1195, 2004.

SILVA, F.S.; CASTRO, C.C.; FINGER, P.F.; SILVA, D.S.; TANIWAKI, S.A.; ULLMANN, L.S.; FISCHER, G.; VARGAS, G.D.; LIMA, M.; ARAUJO, J.P.; HUBNER, S.O. Ocorrência do subtipo B do vírus da imunodeficiência felina em gatos domésticos da região sul do estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, p. 1–6, 2014.

SLACK, J.M.; STILES, J.; LEUTENEGGER, C.M.; MOORE, G.E.; POGRANICHNIY, R.M. Effects of topical ocular administration of high doses of human recombinant interferon alpha-2b and feline recombinant interferon omega on naturally occurring viral keratoconjunctivitis in cats. **American Journal Veterinary Research**, v. 74, p. 281–289, 2013.

SOBRINHO, L.S.V.; VIDES, J.P.; BRAGA, E.T.; GOMES, A.D.; ROSSI, C.N.; MARCONDES, M. Serofrequency of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus in cats of Araçatuba, São Paulo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 48, p. 378–383, 2011.

SOUZA, H.J.M.; TEIXEIRA, C.H.R.; GRAÇA, R.F.S. Estudo epidemiológico de infecções pelo vírus da leucemia e/ou imunodeficiência felina, em gatos domésticos do município do Rio de Janeiro. **Clínica Veterinária**, v.36, p.14-21, 2002.

STUETZER, B.; BRUNNER, K.; LUTZ, H.; HARTMANN, K. A trial with 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine and human interferon-alpha in cats naturally infected with feline leukaemia virus. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, p. 667–671, 2013.

TANABE, T.; YAMAMOTO, J.K. Feline immunodeficiency virus lacks sensitivity to the antiviral activity of feline IFN-gamma. **Journal of Interferon and Cytokine Research**, v. 21, p. 1039–1046, 2001.

TEIXEIRA, B.M.; TANIWAKI, S.A.; MENEZES, P.M.M.; RODRIGUES, A.K.P.P.; MOUTA, A.N.; ARCEBISPO, T.L.M.; BRAZ, G.F.; CRUZ, J.C.M.; BRANDÃO, P.E.; HEINEMANN, M.B.; SILVA, M.X.; HOSIE, M.J. Feline immunodeficiency virus in Northern Ceará, Brazil. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1– 7, 2019.

TEIXEIRA, B.M.; RAJÃO, D.S.; HADDAD, J.P.A.; LEITE, R.C.; REIS, J.K.P. Ocorrência do vírus da imunodeficiência felina e do vírus da leucemia felina em gatos domésticos mantidos em abrigos no município de Belo Horizonte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.4, p.939–942, 2007.

TERRY, A.; KILBEY, A.; NASEER, A.; LEVY, L.S.; AHMAD, S.; WATTS, C.; MACKAY, N.; CAMERON, E.; WILSON, S.; NEIL, J.C. Barriers to infection of human cells by feline leukemia virus: insights into resistance to zoonosis. **Journal Virology**, v. 91, e02119–16, 2017.

TIAN, L.; ZHAO, P.; MA, B.; GUO, G.; SUN, Y.; XING, M. Cloning, expression and

antiviral bioactivity of red-crowned crane interferon-alpha. **Gene**, v. 544, p. 49–55, 2014.

TIZARD, I.R. Defeitos Imunológicos Secundários. In: TIZARD, I.R. **Imunologia Veterinária**. 9<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro : Elsevier, 2014. p. 949–960.

TIZARD, I.R. Defeitos Imunológicos Secundários. In: TIZARD, I.R. **Imunologia Veterinária : uma introdução**. 5<sup>a</sup> ed. São Paulo : Roca, 1998. p. 481–487.

TOMPKINS, W.A. Immunomodulation and therapeutic effects of the oral use of interferon-alpha: mechanism of action. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 19, p. 817–828, 1999.

TOMPKINS, M.B.; BULL, M.E.; DOW, J.L.; BALL, J.M.; COLLISON, E.W.; WINSLOW, B.J.; PHADKE, A.P.; VAHLENKAMP, T.W.; TOMPKINS, W.A. Feline immunodeficiency virus infection is characterized by B7<sup>+</sup> CTLA4<sup>+</sup> T cell apoptosis. **Journal Infectious Diseases**, v. 185, p. 1077–1093, 2002.

UEDA, Y.; SAKURAI, T.; KASAMA, K.; SATOH, Y.; ATSUMI, K.; HANAWA, S.; UCHINO, T.; YANAI, A. Pharmacokinetic properties of recombinant feline interferon and its stimulatory effect on 2',5'-oligoadenylate synthetase activity in the cat. **Journal Veterinary Medical Science**, v. 55, p. 1–6, 1993.

WANG, J.; KYAW-TANNER, M.; LEE, C.; ROBINSON, W.F. Characterisation of lymphosarcomas in Australian cats using polymerase chain reaction and immunohistochemical examination. **Australian Veterinary Journal**, v. 79, p. 41–46. 2001.

WESTMAN, M.; MALIK, R.; HALL, E.; SHEEHY, P. A.; NORRIS, J. M. Determining the feline immunodeficiency virus (FIV) status of FIV-vaccinated cats using point-of-care antibody kits. **Comparative Immunology Microbiology Infectious Diseases**, v. 42, p. 43–52, 2015.

WESTMAN, M.E.; MALIK, R.; HALL, E.; SHEEHY, P.A.; NORRIS, J.M. Comparison of

three feline leukaemia virus (FeLV) point-of-care antigen test kits using blood and saliva. **Comparative Immunology Microbiology Infectious Diseases**, v. 50, p. 88–96, 2017.

WESTMAN, M.; NORRIS, J.; MALIK, R.; HOFMANN-LEHMANN, R.; HARVEY, A.; MCLUCKIE, A.; PERKINS, M.; SCHOFIELD, D.; MARCUS, A.; MCDONALD, M.; WARD, M.; HALL, E.; SHEEHY, P.; HOSIE, M. J. The diagnosis of feline leukaemia virus (FeLV) infection in owned and group-housed rescue cats in Australia. **Viruses**, v. 11, p. 503, 2019 a.

WESTMAN, M.E.; MALIK, R.; NORRIS, J.M. Diagnosing feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukaemia virus (FeLV) infection: an update for clinicans. **Australian Veterinary Journal**, Austrália, v. 97, n. 3, p. 47–55, 2019 b.

WILLETT, B.J.; MCMONAGLE, E.L.; RIDHA, S.; HOSIE, M.J. Differential utilization of CD134 as a functional receptor by diverse strains of feline immunodeficiency virus. **Journal of Virology**, v. 80, p. 3386–3389, 2006.

WILLETT, B.J.; HOSIE, M.J. Feline leukaemia virus: half a century since its Discovery. **Veterinary Journal**, v. 195, p. 16–23, 2013.

YANG, L.M.; XUE, Q.H.; SUN, L.; ZHU, Y.P.; LIU, W.J. Cloning and characterization of a novel feline IFN-omega. **Journal Interferon Cytokine Research**, v. 27, p. 119–127, 2007.

ZEIDNER, N.S.; MYLES, M.H.; MATHIASON-DUBARD, C.K.; DREITZ, M.J.; MULLINS, J.I.; HOOVER, E.A. Alpha interferon (2b) in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 34, p. 1749–1756, 1990.

ZHAO, X.; CHENG, G.; YAN, W.; LIU, M.; HE, Y.; ZHENG, Z. Characterization and virusinduced expression profiles of the porcine interferon-omega multigene family, **J. Interf. Cytokine Res.**, v. 29. p. 687–693, 2009.