



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO
E SAÚDE – FACES GRADUAÇÃO EM
MEDICINA VETERINÁRIA

ALESSANDRO COSTA PEDREIRA

**VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA: MECANISMOS PATOGÊNICOS,
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS, PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO E
PROFILAXIA**

Brasília
2022

ALESSANDRO COSTA PEDREIRA

**VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA: MECANISMOS PATOGÊNICOS,
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS, PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO E
PROFILAXIA**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro Universitário de Brasília como requisito para a obtenção do Título de Médico Veterinário.

Orientação: Professor Msc. Lucas Edel Donato.

Brasília
2022

ALESSANDRO COSTA PEDREIRA

**VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA: MECANISMOS PATOGÊNICOS,
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS, PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO E
PROFILAXIA**

Este trabalho de Conclusão de Curso foi julgado e aprovado para obtenção do grau de Médico Veterinário no Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Brasília.

Brasília, 05 de dezembro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Msc. Lucas Edel Donato

Profa. Dra. Rafaella Albuquerque e Silva

Prof. Esp. Marcel Batista dos Passos

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	6
1. INTRODUÇÃO	7
2. METODOLOGIA	8
3. DESENVOLVIMENTO	9
3.1. Agente Etiológico	9
3.2. Origem e Subgrupos	10
3.3. Patogenia da FeLV	11
3.4. Doenças Associadas:	13
3.4.1. Neoplasias:	13
3.4.1.1. Linfoproliferativas:	13
3.4.1.2. Mieloproliferativas:	14
3.4.1.3. Mielodisplasias:	14
3.4.1.4. Fibrosarcomas:	14
3.4.1.5. Outros Tumores:	15
3.4.2. Síndromes de Supressão de Medula Óssea:	15
3.4.2.1. Mecanismos Patogênicos Envolvidos:	15
3.4.2.2. Anemias:	15
3.4.3. Imunossupressão:	16
3.4.4. Doenças Imunomediadas:	16
3.5. Diagnóstico	17
3.5.1. Testes baseados em detecção de antígenos:	18
3.5.1.1. Imunofluorescência direta (IFI)	19
3.5.1.2. Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA)	19
3.5.1.3. Ensaio Imunocromatográfico (ICGA)	20
3.5.2. Testes baseados em detecção de ácido nucleico:	20
3.6. Prognóstico	21
3.7. Tratamentos	22
3.7.1. Tratamento de doenças associadas	22
3.7.1.1. Tumores	23
3.7.1.2. Distúrbios Hematológicos	24
3.7.2. Tratamento antiviral	25
3.7.3. Tratamento com anticorpos	26
3.7.4. Tratamento com imunomoduladores	27
3.8. Medidas de profilaxia para FeLV	29
3.8.1. Estratégias de testagem e isolamento	29

3.8.2. Vacinação e protocolo vacinal da FeLV	30
3.9. Saúde pública	32
4. CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

**Vírus da leucemia felina: mecanismos patogênicos, métodos diagnósticos,
perspectivas de tratamento e profilaxia**

**Feline Leukemia Virus: Pathogenic mechanisms, diagnose methods, treatment
perspectives and prophylaxis.**

RESUMO

A infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV), está entre as maiores preocupações entre os criadores, tutores e donos de abrigos de animais. Se mostra uma doença altamente contagiosa, imunossupressora e deixando o organismo suscetível a infecções secundárias. É um vírus com vários subtipos infecciosos e quando o animal os contrai, dependendo de sua resposta imune, pode manifestar estágios diferentes de infecção, que dependendo podem ser mais ou menos transmissíveis. As formas mais comuns de diagnóstico clínico são através de testes de detecção de antígenos ou de ácidos nucleicos. Em resultados negativos ou não reagentes, o responsável pelo animal deverá iniciar um protocolo vacinal contra uma possível manifestação do vírus, a vacina mais comum utilizada clinicamente é a vacina quádrupla de vírus inativado, sendo este um protocolo preventivo mais recomendado pelos especialistas. Em casos de resultado positivo para o vírus da FeLV, o tutor ou um responsável por um abrigo, deverá mantê-lo separado o máximo possível de outros gatos saudáveis, e dependendo dos sintomas que for manifestado na doença, deve-se tratar esses sintomas até que suas condições fisiológicas sejam restabelecidas. Os tratamentos diretos contra o vírus ainda se mostram experimentais e com poucos resultados de sucesso, ainda necessitando de mais tempo de pesquisa e mais estudos complementares. Algumas opções de tratamento que estão sendo estudadas são de antivirais, imunomoduladores e de anticorpos.

ABSTRACT

The infection of the feline leukemia virus (FeLV), is among the biggest concerns of cat tutors, cattery creators and shelter owners. It is a highly contagious and immunosuppressant disease that leaves the organism susceptible to secondary infections. This virus has many infectious subtypes and when the animal gets the disease, depending on his immune response, can manifest different courses of infection that can be more or less transmissible. The most common ways of clinical diagnosis are

doing antigen or nucleic acids detection tests. In negative or non reagent results, the person responsible for the animal must initiate a vaccination protocol against a possible manifestation of the virus. The most common is the inactivated virus quintuple vaccine, being the most recommended preventive protocol by the specialists. In cases of positive results for FeLV, the animal tutor or the shelter owner must keep it separated as long as possible from other healthy cats, and depending on the illness symptoms, they must be treated until the regular physiological functions are established again. The direct treatments against the virus are still experimental with little successful results, still needing more research time and more complementary results. Some treatment options that are being studied are: antivirals, immunomodulators and antibodies.

1. INTRODUÇÃO

O vírus da leucemia felina, do inglês feline leukemia virus (FeLV), está entre as maiores causas de doenças infecciosas entre os felinos domésticos. Casos desta doença são encontrados mundialmente, sendo transmitido principalmente por meio de contato direto de indivíduos da mesma espécie. Até então, não se tem relatos de transmissão do vírus para humanos, não havendo uma preocupação como zoonose. (LITTLE, 2020)

Sua transmissão é quase totalmente realizada de forma horizontal, com alguns casos de transmissão vertical ou leite materno. A transmissão horizontal pode ocorrer por vários meios: o principal é por meio da saliva, cuja concentração viral é maior que no plasma; o compartilhamento de vasilhas; lambeduras; mordidas e contato com secreções nasais, são os principais meios de contágio pela FeLV. Em casos raros, tem-se relatos de contágio por urina, fezes ou vetores hematófagos. Estatisticamente, existe maior risco de transmissão em gatos de fase jovem, sendo filhotes os que apresentam maior risco, isso ocorre por fatores imunológicos relacionados à diminuição de receptores celulares compatíveis a instalação do vírus, maturação de macrófagos, imunidade desenvolvida em contatos de outros indivíduos ou após imunização ativa. (HAGIWARA, 2015; LITTLE, 2020)

Os estudos que abordam tratamentos em gatos infectados por FeLV, ainda se mostram bastante experimentais, sendo a maior parte deles realizados *in vitro*, a maior parte dos fármacos antivirais disponíveis são para uso humano e são utilizados mais para tratamento de sintomas, sendo ainda necessários mais testes e ensaios clínicos. Outras opções de tratamento em fases de testes, consistem em alternativas com a utilização de anticorpos e imunomoduladores, que assim como os antivirais testados se

mostram experimentais. Além das alternativas de combate ao vírus, as que são amplamente utilizadas são tratamentos dos sintomas que podem ser causados pela própria infecção do vírus, ou tratamento de doenças secundárias que podem ou não estar associados a queda de imunidade causada pela FeLV. (HARTMANN, 2020; LITTLE, 2020)

Já as medidas profiláticas, já são mais conhecidas e amplamente utilizadas quando comparadas aos tratamentos. Dentre as medidas recomendadas, as vacinas configuram-se como sendo umas das principais ferramentas de prevenção, sendo o fator chave da redução da prevalência e controle de novos casos de infecção. (HARTMANN, 2020)

O objetivo deste trabalho, será abordar por meio de uma revisão de literatura narrativa, uma descrição dos tipos e subtipos virais, mecanismos patogênicos, doenças secundárias oportunistas, métodos diagnósticos, o que se tem de novo em tratamentos e identificar estudos sobre a recomendação de vacinas e protocolos de vacinação para fins de controle da transmissão. Tendo em vista as limitações ainda encontradas pela ciência e quais as perspectivas futuras no êxito de combate a FeLV.

2. METODOLOGIA

Para que se obtivesse o objetivo deste trabalho, estabeleci três perguntas iniciais que serviriam de norte para realizar a pesquisa que foram: Se o vírus possui uma cura ou um tratamento. A segunda questiona se existem opções de vacina comercialmente utilizadas e o grau de eficácia. Por último, quais outras medidas profiláticas foram estabelecidas para se chegar a uma diminuição de casos eficiente. Para isso, foi feito um estudo de revisão de literatura do tipo narrativa, descrevendo de forma geral o vírus, até chegar na parte de tratamentos e métodos profiláticos, onde a pesquisa teria uma ênfase maior.

Para fins de busca, foi utilizado o portal Pubmed como fonte de busca de artigos de língua inglesa, bases de dados da Medline, Scielo, Biomed Central, Free Medical Journal, Web of Science e Lilacs. Como critérios de exclusão, foram excluídos, principalmente artigos que não mencionam em nenhum momento pelo menos algumas das opções de tratamento ou profilaxia, e como critério de inclusão, estudos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, que descrevem os mecanismos virais, alguns que descrevem métodos diagnósticos, e principalmente os que trazem informações sobre

opções de tratamentos e medidas profiláticas. Foram selecionados também, trinta publicações lançadas durante o período de 2015 a 2022.

Palavras chave: FeLV, vírus da leucemia felina, feline leukemia virus, vacinas, vaccines, tratamentos FeLV, FeLV treatments.

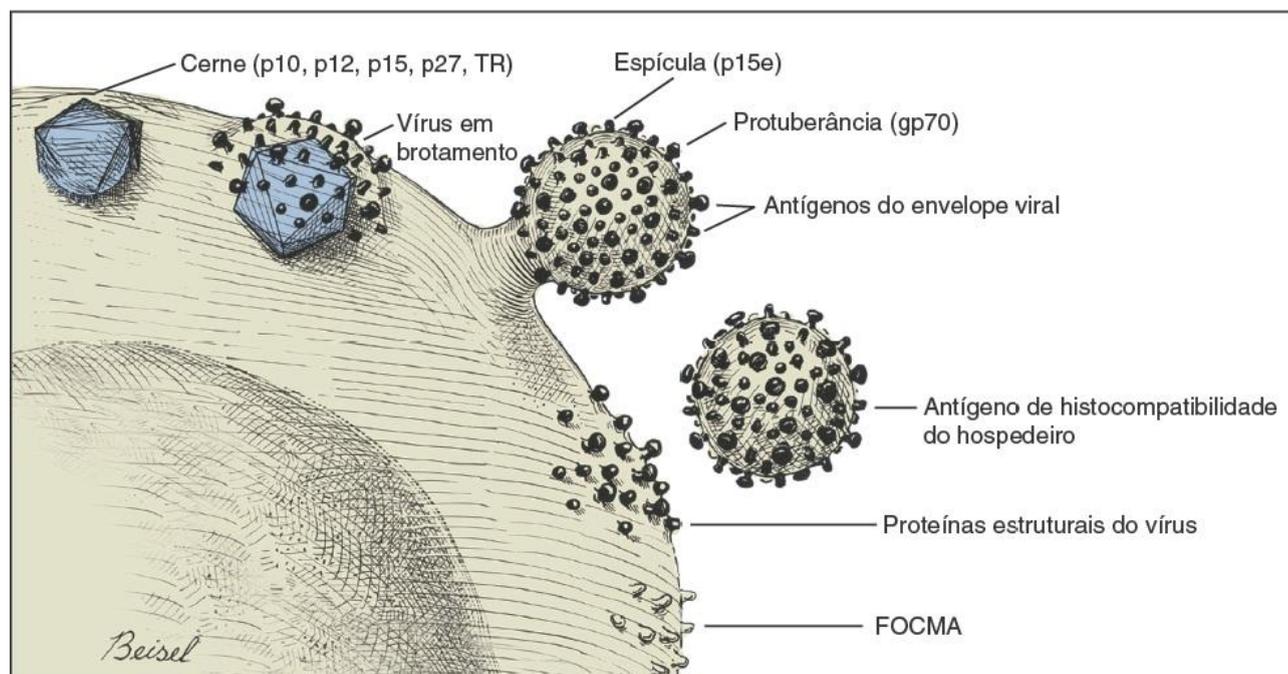
3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Agente Etiológico

A FeLV é um retrovírus pertencente à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretroviridae*, gênero *Gammaretrovirus*, responsável por infecções, desenvolvimento de tumores e disfunção imunológica nos gatos domésticos. A replicação viral ocorre em vários tecidos epiteliais, incluindo glândulas salivares, esôfago, orofaringe, nasofaringe, intestinos, estômago, traqueia, rins, pâncreas, bexiga, glândulas sebáceas e ductos alveolares. (CHIN, 2020; PIRBAZARI, 2019)

O vírus possui um genoma de duas fitas iguais de RNA simples, seu envelope viral consiste em uma camada lipossolúvel, sendo facilmente dissolvido com higienização simples de desinfetantes, sabões, além de ser altamente sensível à temperatura do meio externo. Caso possua condições ideais de umidade pode sobreviver entre 24 e 48 horas. Sua fita de RNA constitui-se em três segmentos de genes: gag, pol e env. O gene gag é responsável por fazer a codificação de uma série de proteínas de seu nucleocapsídeo, sendo que a mais importante é a p27 que é sintetizada em maior quantidade, encontrada em quantidade abundante no plasma de gatos com alta viremia, cujo antígeno é detectado em exames sorológicos. O gene pol, se localiza na porção intermediária da fita e realiza a codificação das enzimas transcriptase reversa e integrase. O gene env é o mais importante para a replicação viral e imunossupressão, sendo que a proteína gp70 é a responsável pela adsorção do vírion à célula do felino, que possibilita a introdução de seu nucleocapsídeo e a replicação do seu genoma, assim como a proteína p15E (Figura 1), possui função altamente imunossupressora e diretamente relacionada em processos anêmicos. Além da fita de RNA, o vírus também possui o DNA proviral, que ao infectar a célula hospedeira, usa sua própria enzima transcriptase reversa para produzir uma versão do DNA do seu genoma de RNA; o DNA proviral é incorporado ao genoma da célula hospedeira onde se torna um provírus. (CHIN, 2020; WESTMAN Mark, 2019)

Figura 1 - Estrutura do vírus da FeLV



Fonte: GREENE, 2015.

3.2. Origem e Subgrupos

Suas origens remontam a milhões de anos, sendo considerado um vírus exógeno, com base em similaridades de suas sequências de nucleotídeos, as evidências mais próximas indicam uma evolução de um vírus do rato. Foram identificados cinco subgrupos do vírus da FeLV, classificados em: A, B, C, D e T. Os sinais clínicos que o animal irá apresentar, no decorrer da evolução da doença, depende do subgrupo que o infectou.(CHIN, 2020; CHIU, 2018; MOLINA, 2020).

O subgrupo do tipo A é o mais comum, contagioso, sendo transmitido de forma horizontal entre os gatos suscetíveis à infecção. Esse subgrupo é considerado a base para a criação de outros subtipos, podendo ser tanto por mutações, quanto por recombinações de sequências retrovirais endógenas e das contidas no Ácido Desoxirribonucleico(DNA) do genoma felino. O vírus do sarcoma felino (VSF), é uma recombinação do vírus FeLV-A , com genes celulares associados ao tumor. (CHIU, 2018; ROTH, 2021).

Os subgrupos B e C, são mutações não contagiosas, porém mais patogênicas que tiveram o subgrupo A como base evolutiva, (CHIU, 2018; Hartmann 2020). Porém, segundo Hagiwara(2015), o tipo B, é considerado um subgrupo não patogênico e nem contagioso e que somente é virulento em combinação com o subtipo A. Ambas as fontes afirmam que o tipo B está associado com tumores malignos, frequentemente associado

com linfoma mediastinal, mas também ocorre em linfomas multicêntricos. Em infecções experimentais, uma cepa da FeLV-B causou linfoma em quase 100% dos gatos em menos de um ano de infecção. (CHIU, 2018; HAGIWARA, 2015; HARTMANN, 2020).

O subgrupo C, também considerado uma mutação da FeLV-A, está associado a anemias regenerativas, mieloses eritêmicas e aplasias de eritrócitos. Não é uma variante capaz de se replicar e tampouco é contagiosa. A FeLV-C possui um receptor chamado de FLVCR, que bloqueia a diferenciação de progenitores eritróides, interferindo na transdução de sinal essencial para a eritropoiese. Resultados demonstrados em exames de medula óssea de gatos infectados com o tipo C, indicaram uma completa falta de precursores de eritrócitos (pelo menos na forma madura), com precursores normais mielóides e de megacariócitos, além de uma relação normal mielóide eritroide. Esses podem apresentar anemia severa e macrocitose sem reticulócitos. (CHIU, 2018; ROTH, 2021).

O tipo FeLV-D, foi descoberto através de uma mutação entre a variante FeLV-A e o gene *env* de um gammaretrovírus endógeno felino, foi detectado no sangue de tecidos tumorais de 1,1% de gatos infectados. Ainda não se sabe o grau de transmissão e patogenicidade desse subgrupo. (WESTMAN, M.E, 2019; GARDEN, 2019)

A FeLV-T, é originada através de alterações específicas em aminoácidos. Está relacionado a linfopenias, neutropenias, febres e diarreia. Assim como a variante D, também se apresenta de maneira muito rara. Uma outra mutação relacionada com o tipo T, é induzindo uma imunossupressão fatal chamada de síndrome da imunodeficiência adquirida felina, ou FeLV-FAIDS. A síndrome é altamente imunopatogênica e pode afetar linfócitos B, TCD4+ e TCD8+; linfonodos e células mielóides. (CHIU, 2018; HARTMANN, 2020).

3.3. Patogenia da FeLV

A forma de infecção e evolução do quadro clínico pelo contágio da FeLV, varia de acordo com diversos fatores, tais como: imunidade, patogenicidade do vírus, idade do animal, pressão da infecção ou carga viral que podem influenciar na resposta do hospedeiro, na forma de mutação do vírus, como será sua evolução e desfecho. O animal saudável, quando infectado, na maioria das vezes, por via oronasal, possui o vírus se dissipando inicialmente pelos tecidos linfóides regionais. Os animais imunocompetentes, conseguem produzir anticorpos específicos para o antígeno gp70, e caso essa resposta ocorra em tempo hábil, pode-se dizer que o vírus tenha alcançado o tecido mielóide e a infecção pode ser debelada antes de ocorrer o processo da viremia.

(MOLINA, 2020)

As formas de infecção podem ser classificadas em três estágios de infecção que são: abortiva, regressiva e progressiva. Em termos de prevalência, casos de infecção abortiva estão presentes em 20 a 30% dos gatos, os estágios regressivos e progressivos, estão presentes em 30 a 40% dos animais. Um quarto tipo que se manifesta, mas não se enquadra exatamente em nenhum dos outros três, é chamado de estágio atípico.(WESTMAN, Mark, 2019).

O estágio abortivo da infecção, é caracterizado por uma resposta imune, celular e humoral, extremamente eficaz. Os animais que se encontram nesse estágio de infecção, são capazes de viver com uma expectativa de vida semelhante a outros animais que nunca tiveram contato com o vírus. A proteína de membrana p15E do vírus, é provavelmente a responsável por detectar os anticorpos de felinos em estágio abortivo, e conseqüentemente esses anticorpos se tornam um impeditivo para uma infecção mais grave. Em alguns casos de animais infectados nesse estágio, tem a possibilidade da infecção ser debelada de forma natural pelo próprio sistema imune. (PIRBAZARI, 2019; WESTMAN M.E, 2019)

O segundo estágio, chamado de infecção regressiva, ocorre quando o sistema imune do felino apresenta uma boa resposta contra o vírus, no entanto, não é capaz de eliminá-lo totalmente. Os gatos que se encontram nesse estágio, são menos propensos a transmitir ou desenvolver doenças relacionadas a FeLV. Geralmente em exames de rotina, do tipo Ensaio Imunoenzimático (ELISA) ou imunofluorescência, podem resultar em falso negativo por falha do exame de detectar o antígeno p27. Em exames de reação de cadeia de polimerase (PCR) em tempo real, podem ser detectados DNA pró viral do agente após duas semanas de exposição. Nesse estágio de infecção, alguns indivíduos são capazes de interromper a viremia após a infecção na medula óssea, através do desenvolvimento de uma imunidade sólida. Caso a infecção consiga atingir a medula, as chances de eliminação do vírus são bem baixas. A infecção regressiva, em termos epidemiológicos, não possui muita significância em termos clínicos, uma vez que, a reativação viral é rara em condições normais. Em casos de baixa imunidade do hospedeiro, o vírus pode se manifestar e causar infecções do tipo linfoma e supressão da medula óssea. (LITTLE, 2020; WESTMAN M.E, 2019)

No estágio progressivo, não ocorre a supressão do vírus pelo sistema imune do hospedeiro, após intensa replicação viral, primeiramente nos tecidos linfóides e em seguida se prolifera para a medula óssea, tecidos epiteliais glandulares e mucosas. No momento que glândulas salivares e mucosas são afetadas pelo vírus, o felino já tem a

capacidade de transmitir o agente pela saliva e secreções. O animal infectado pelo estágio progressivo, possuem baixos títulos de anticorpos neutralizantes, fazendo com que a viremia seja persistente e a infecção se torne presente até o final da vida do paciente. A proliferação do vírus ocorre persistentemente na medula óssea, baço, linfonodos e glândulas salivares, conseqüentemente manifestando doenças fatais. (HELPER-HUNGERBUEHLER, 2021; MOLINA, 2020)

O estágio atípico, também chamado de focal, foi diagnosticado em cerca de 10% dos gatos estudados, onde são encontradas infecções da FeLV, restritas em tecidos específicos, tais como: glândulas mamárias, bexiga, olhos, baço, linfonodos ou no intestino delgado, onde ocorrem replicações locais do vírus. Transmissões verticais entre a mãe e o filhote podem ocorrer através do leite. O estágio atípico, ainda é bastante difícil de detectar por testes rápidos e exames de PCR, muito comum aparecerem resultados falsos negativos pela dificuldade de detecção do antígeno p27 e DNA pró viral. (HELPER-HUNGERBUEHLER, 2021; HARTMANN, 2020)

3.4. Doenças Associadas:

Um animal infectado pelo vírus da FeLV, está sujeito a manifestar diversas doenças e síndromes clínicas, geralmente associado a neoplasias hematopoiéticas, mielossupressão e doenças infecciosas. Animais acometidos por essas enfermidades que vivem em ambientes de baixa salubridade e grande densidade populacional, possuem uma expectativa de vida média de 2 a 3 anos. Um outro fator determinante nos sinais clínicos, é a idade do felino, sendo que quanto mais velhos, menos propensos esses animais estão para se infectarem com o vírus. (ALMEIDA, 2016; HAGIWARA, 2015)

3.4.1. Neoplasias:

3.4.1.1. Linfoproliferativas:

Cerca de 70% dos gatos, acometidos por doenças linfoproliferativas, estão associados a infecções por FeLV. Neste caso, essa situação ocorre quando o vírus é bem sucedido em realizar a expressão gênica no DNA do hospedeiro, próximo ao oncogênese celular *myc*, conseqüentemente observa-se uma imunossupressão, fazendo com que a célula infectada se prolifere de forma descontrolada. (PINTO-SANTINI, 2017; SERPA, 2021)

O subgrupo FeLV-A, pode utilizar o oncogene celular e produzir a variante B, fazendo com que o vírus novamente sintetizado se torne oncogênico. Cerca de 80 a

90% dos linfomas tímicos são detectadas infecções pelo vírus, também se mostra presente em 60% dos linfomas multicêntricos, e em 30% dos alimentares. (PINTO-SANTINI, 2017; SERPA, 2021)

Os sinais clínicos observados no linfoma, dependerão da disfunção dos sistemas orgânicos afetados. Em casos extranodais, a localização pode variar, fazendo com que não seja atingido de forma direta um componente linfóide específico. A infecção pelo retrovírus afeta diretamente tecidos hematopoiéticos e linfóides. Esses linfomas leucemizados, através de achados laboratoriais, podem ser observados, a ocorrência de corpúsculos linfoglandulares, infiltração neoplásica, não ocorrendo a predominância de só um tipo celular. (ALMEIDA, 2019)

3.4.1.2. Mieloproliferativas:

Estão associadas a proliferação de uma ou mais linhagens celulares hematopoiéticas em detrimento de outras, sendo que todas essas linhagens, estão suscetíveis a infecção por FeLV. Em exames diagnósticos podem-se observar células anormais em esfregaços sanguíneos e aspirações de medula óssea. Animais acometidos por essa doença apresentam sinais clínicos inespecíficos, mas são observados: pirexia intermitente, fraqueza, disorexia, perda de peso, letargia, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenomegalia. Em questão de achados laboratoriais, também podem ser observados: anemia, trombocitopenia, contagens celulares aberrantes, além de um número grande de precursores no sangue periférico. Em fases terminais, podem ser observados mielofibroses e osteoscleroses. (ALMEIDA, 2016; SERPA; 2021)

3.4.1.3. Mielodisplasias:

Consideradas um estágio pré-leucêmico na leucemia mielóide aguda. Essas displasias resultam em citopenias, ou displasias nas séries eritróide, mielóide e megacariocítica. (WESTMAN, Mark, 2019)

3.4.1.4. Fibrosarcomas:

Considerada uma neoplasia altamente maligna, com uma metástase, que faz com que sua rápida expansão, alcance tecidos como os pulmonares e a formação de vários nódulos cutâneos e subcutâneos. O desenvolvimento dessa neoplasia ocorre quando há uma combinação do subgrupo FeLV-A, com os oncogenes do hospedeiro, resultando em um vírus chamado FeSV, responsável pela formação desses fibrossarcomas e sua

sequente proliferação. (ROTH,2021)

3.4.1.5. Outros Tumores:

Alguns outros tumores que também podem desenvolver são, osteocondromas, caracterizados por exostoses cartilaginosa nos ossos planos. Se desenvolvem em felinos com infecções crônicas. Neuroblastomas olfatórios, ocorrem em forma maligna. Hiperplasia benigna dos queratinócitos, resultam no surgimento do corno cutâneo, não necessariamente relacionado a infecções pela FeLV. (HAGIWARA, 2015)

3.4.2. Síndromes de Supressão de Medula Óssea:

Gatos acometidos pela FeLV, também podem apresentar distúrbios hematopoiéticos, geralmente causados por supressão da medula óssea. Nessa categoria de doenças, são comuns: anemias regenerativas e arregenerativas, neutropenia persistente, transitória ou cíclica, síndrome panleucopenia, anormalidades quantitativas e qualitativas nas plaquetas, trombocitopenia, anemia aplásica. Ocorrem, geralmente, em felinos em estágio regressivo de infecção. (ALMERAS, 2017; LI, 2017)

3.4.2.1. Mecanismos Patogênicos Envolvidos:

A replicação desenfreada do vírus, pode ocorrer em decorrência da consequência de uma supressão da medula óssea, estando geralmente associada a resultados positivos nos testes de antígenos. Em casos de supressão com testes negativos, podem ser associados a gatos com infecção regressiva. Em animais com infecção latente pela FeLV, observa-se um comprometimento da função celular dos progenitores mielomonocíticos e fibroblastos do estroma que fornecem o microambiente medular. (PIRBAZARI, 2019)

3.4.2.2. Anemias:

Em gatos infectados por FeLV, é bastante comum desenvolverem anemia, em poucos casos ocorrem de maneira regenerativa, apresentando uma contagem favorável de reticulócitos em sua contagem, mostrando uma resposta relativamente favorável ao tratamento. Na maioria das vezes ocorre de forma não regenerativa, sendo que um dos principais efeitos da infecção viral, é quando este afeta as células-tronco hematopoiéticas e estromais, comprometendo assim, o processo de hematopoiese. Alguns tipos de anemia podem ser observados de forma mais comum. (GARDEN,2019)

A anemia hemolítica, geralmente causada por infecções oportunistas, ocorre de

maneira parasitária por infecções de bactérias do gênero *Mycoplasma spp.* onde como padrão de diagnóstico de rotina, é testar para FIV e FeLV, todos os gatos infectados pela bactéria. A anemia hemolítica imunomediada é um evento raro e é diagnosticada quando o animal é submetido a um teste de Coombs positivo. (GARDEN,2019)

A aplasia eritróide, não regenerativa, do tipo macrocítica, é a forma mais comum em gatos diagnosticados com a FeLV. Não apresenta nenhuma resposta favorável aos tratamentos disponíveis, ocorre por uma interação isolada, quando a variante FeLV-C se liga a receptores de superfície, fazendo com que ocorra um bloqueio na diferenciação de receptores eritróides. (ALMEIDA, 2016; GARDEN, 2019)

Anemia aplásica ou pancitopenia, ocorre quando a infecção por FeLV está presente em todas as linhagens celulares. Achados de hipocelularidade medular são encontrados em testes de citologia de medula óssea, ocorre de maneira bastante precoce e o teste de detecção de antígenos costuma ser positivado. (GARDEN, 2019; WESTMAN, ME, 2019)

3.4.3. Imunossupressão:

A imunossupressão está entre um dos principais causadores da mortalidade e morbidade entre felinos diagnosticados com a FeLV. Em animais filhotes, esses achados aparecem de forma mais grave, fazendo com que o animal tenha uma expectativa de vida mais curta. No início da infecção, se observa uma queda no número de macrófagos, linfócitos T e neutrófilos. Linfócitos T (normalmente TCD4+) e neutrófilos, ocorrem pela interação da proteína p15E do vírus, fazendo com que os achados hematológicos, acusem de maneira bastante comum neutropenia, linfopenia e monocitopenia.(WESTMAN, Mark, 2019).

Em casos crônicos de enfermidades mórbidas, deve levar em consideração sempre a possibilidade de testar o animal para FIV e FeLV, pois além de uma infecção pelo vírus, o gato já tem no seu sistema imune uma porta aberta para infecções secundárias de outros agentes parasitários. Além das respostas celulares diminuídas, também se observam, uma depleção da resposta humoral, onde tanto de forma primária, quanto secundária, causará um retardo na resposta efetiva aos agentes secundários. Geralmente associado a infecções virais do tipo regressiva e progressiva. (ALMERAS,2017; WESTMAN, Mark, 2019)

3.4.4. Doenças Imunomediadas:

Além da imunossupressão e das infecções oportunistas, o desbalanço do sistema

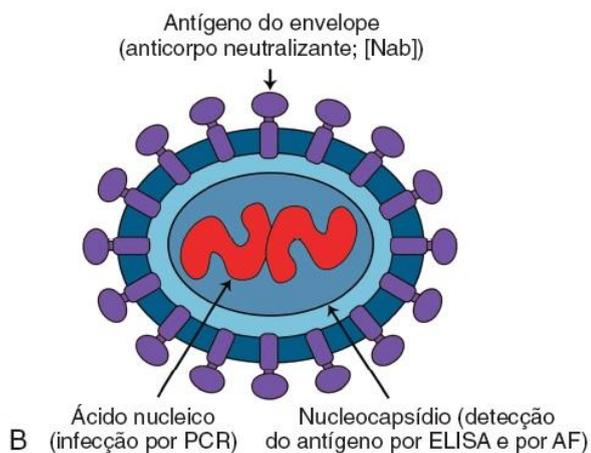
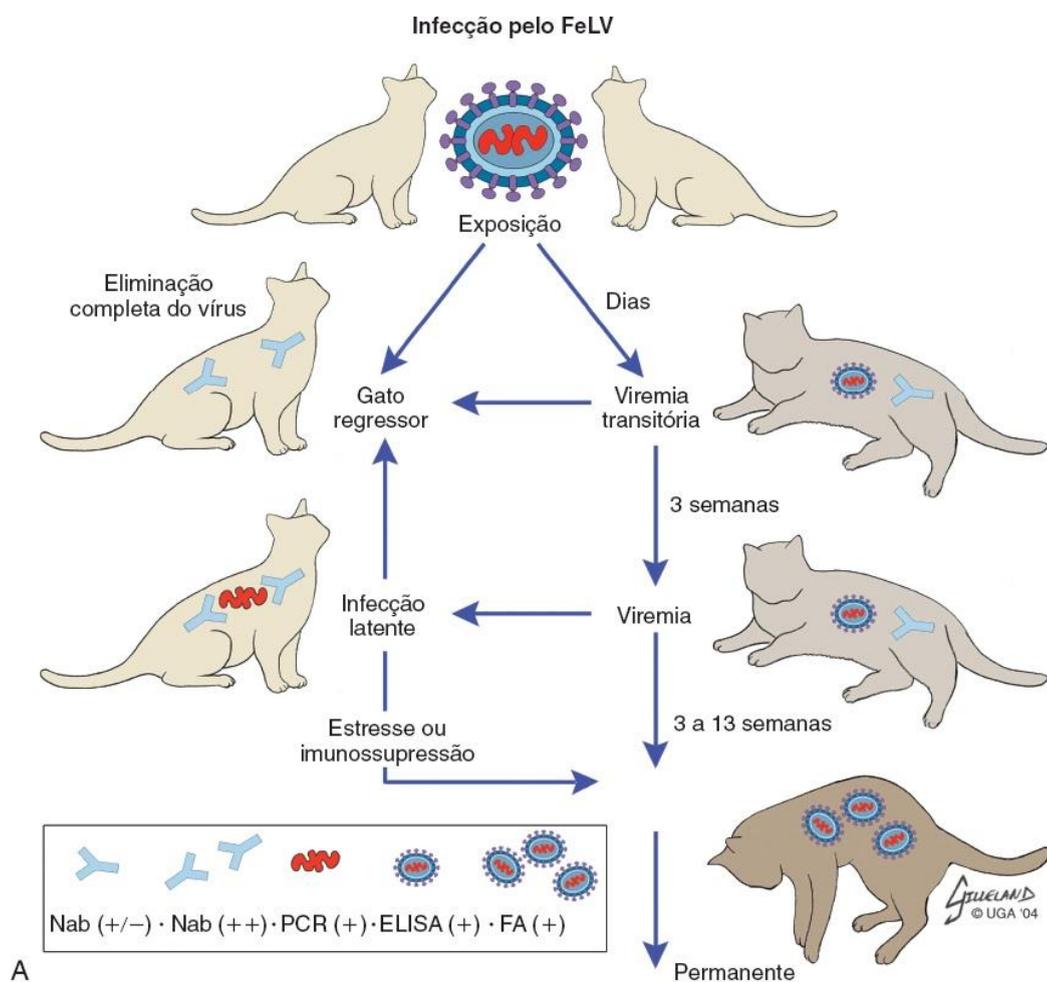
imune pode fazer com que o paciente esteja sujeito a desenvolver doenças consideradas imunomediadas. Alguns exemplos podem ser: glomerulonefrites, poliartrites, uveítes com deposição de complexos imunes, trombocitopenias, desordens na medula óssea (normalmente anemias), trombocitopenia, síndromes semelhantes ao pênfigo, e ao lúpus eritematoso sistêmico. Doenças essas que estão relacionadas ao estágio progressivo da infecção. (PINTO-SANTINI, 2017)

3.5. Diagnóstico

Para que sejam identificados felinos infectados, doentes ou portadores aparentemente saudáveis, é necessário que sejam feitos testes específicos, que são a base dos diagnósticos. Recomenda-se que todos os gatos recém introduzidos ao novo ambiente, especialmente quando estes ambientes já possuem outros gatos já negativados pelos testes. A realização da vacinação contra o vírus não é o suficiente para isentar o felino de ser testado. Em abrigos com grande densidade populacional, é importante que se tenha um espaço reservado para os animais que não foram testados. Gatos doentes por infecções oportunistas devem ser testados, e retestados em caso de doença. (MEDEIROS,2019)

De acordo com a American Association of Feline Practitioners (AAFP), foram estabelecidas algumas diretrizes para a realização de testes em gatos com suspeita de FeLV. Os métodos mais utilizados para realizar um diagnóstico, são aqueles que realizam a detecção direta do vírus. Podendo estes serem divididos entre os testes que fazem a detecção de antígenos e os que fazem a detecção de ácidos nucleicos. (MEDEIROS,2019)

Figura 2 - A) Sequência temporal da infecção pelo FeLV. B) Componentes do FeLV da parte A. ELISA, ensaio imunossorvente ligado a enzima; AF, anticorpo fluorescente; FeLV, vírus da leucemia felina; PCR, reação em cadeia da polimerase.



Fonte: GREENE, 2015.

3.5.1. Testes baseados em detecção de antígenos:

Os testes mais utilizados na rotina clínica, cuja função é detectar antígenos produzidos durante a replicação viral. São utilizados diversos tipos de testes que atendem a essa função, os mais comuns são: imunofluorescência direta (IFI), ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e ensaios imunocromatográficos (ICGA). Eles são responsáveis por detectar a proteína p27, produzida excessivamente nos gatos

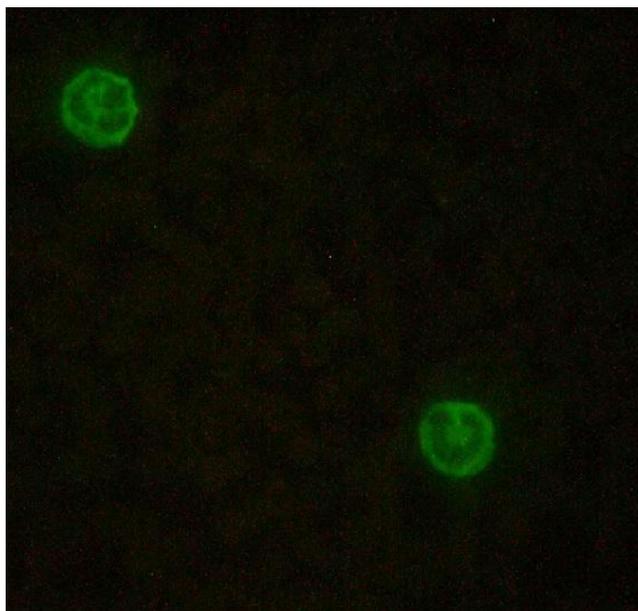
infectados. (ALMEIDA, 2016; LI, 2017)

3.5.1.1. Imunofluorescência direta (IFI)

O teste da imunofluorescência direta, se mostra bastante eficiente na detecção de uma infecção persistente dentro das células sanguíneas, abrangendo cerca de 97% dos animais positivos. Em casos específicos de testes recorrentes, onde o animal mostra resultados negativos para o IFI e positivos para o ELISA, tende a ser um diagnóstico clínico de infecção regressiva. Em casos de animais negativados para IFI e ELISA devem ser submetidos a novas avaliações, onde é coletado material de medula óssea para utilizar o IFI, ou até mesmo a detecção de DNA proviral. (ALMEIDA, 2016; WESTMAN, ME, 2019)

O teste de IFI pode ser utilizado geralmente com o kit comercial, um microscópio de fluorescência com recurso de epi-iluminação, em objetiva de 40x, o resultado é considerado positivo, quando se observam leucócitos e plaquetas com uma fluorescência nítida, conforme imagem. (ALMEIDA, 2016)

Figura 3 - Teste de IFI.



Fonte: ALMEIDA, 2016.

3.5.1.2. Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA)

O teste de ELISA, funciona através de reconhecimento antígeno-anticorpo do vírus, no caso da FeLV, reconhece a proteína p27 até mesmo em níveis baixos no plasma ou no soro. É realizado através de um kit comercial com anticorpos monoclonais anti p27. São os protocolos de triagem mais utilizados para detecção de antígenos. Quando o resultado é reagente, em amostras de sangue, soro ou plasma, indica estado

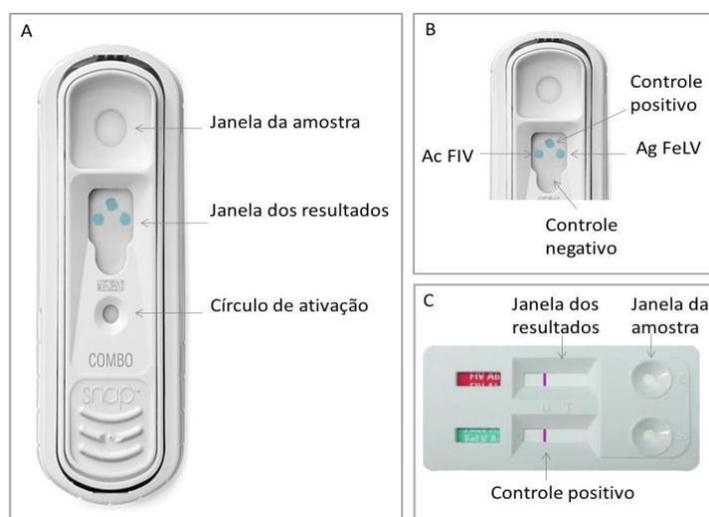
de viremia no paciente. Na primeira fase da viremia, os testes se tornam reagentes, nas primeiras semanas, antes do comprometimento da medula óssea. Em casos de infecção regressiva, os resultados reagentes podem indicar viremia transitória e, em casos de infecção progressiva, pode indicar uma viremia. (MOLINA, 2020; POWERS, 2018)

Em alguns estudos, foram relatados, taxas mais altas de animais falso-positivos quando usados em amostras de sangue total, particularmente quando as amostras foram hemolisadas. Por esse motivo, os métodos de teste pelo ELISA, devem ser realizados apenas com amostras de plasma ou de soro. (MEDEIROS, 2019; MOLINA,2020)

3.5.1.3. Ensaio Imunocromatográfico (ICGA)

O teste de ICGA, assim como no ELISA, faz o reconhecimento da proteína p27 no soro. No Brasil, existem dois testes rápidos que utilizam a imunocromatografia, utilizados pelo clínico: SNAP Combo® e o ALERE®. A especificidade e sensibilidade do teste SNAP Combo® para o antígeno da FeLV varia de 93% a 98%, enquanto para o teste ALERE®, esses valores chegam próximos de 100%, segundo a bula dos dois fabricantes. (MEDEIROS, 2019)

Figura 4 - Dispositivo SNAP® Combo.



Fonte: MEDEIROS, 2019.

3.5.2. Testes baseados em detecção de ácido nucleico:

Os testes de detecção de ácidos nucleicos, conhecidos popularmente como o teste de Reação em cadeia da polimerase (PCR), diferentemente dos testes que detectam antígenos, estes verificam se o animal possui a sequência no código genético

compatível para fechar o diagnóstico. Geralmente são realizados com maior precisão em amostras de sangue e saliva. É um método mais sensível que os de detecção de antígenos e pode ser utilizado como complemento ao diagnóstico, em casos de suspeita clínica quando os testes antigênicos não são reagentes. Em estudos comparativos, a amostra de sangue ainda é mais confiável que a de saliva, podendo mostrar resultados positivos de sangue e negativos em saliva vindo do mesmo animal. (LITTLE, 2020; WESTMAN, ME, 2019)

No entanto, deve ser feito de maneira adequada, tendo cuidado para não comprometer o material biológico e realizar o procedimento técnico de modo a não cometer erros de manuseio. Mutações virais, podem influenciar na atuação dos *primers* selecionados. O contato com material genético exógeno, também pode influenciar no resultado, podendo dar um falso positivo ou negativo. Considerados o padrão ouro, em resultados positivos, são indicativos de infecção por FeLV, tanto nos felinos com infecção progressiva quanto regressiva. (LITTLE, 2020; WESTMAN, ME, 2019)

Além de detecção do vírus por amostras de saliva, também se verificou que em gatos com infecção progressiva, foram detectadas maiores concentrações do vírus, em relação a amostras de plasma em estudos com os mesmos gatos infectados. Em gatos com infecção regressiva, e carga baixa viral, não foram detectadas eliminações na saliva através do exame de PCR. O RNA e DNA da FeLV, permanecem em situação estável por 64 dias em amostras de saliva, quando se comparam a testes de antígenos no sangue. (WESTMAN, ME, 2019)

3.6. Prognóstico

O prognóstico de um gato contaminado com a FeLV, varia de acordo com o estágio de infecção. Em felinos imunocompetentes, infectados pelos estágios abortivo ou regressivo da doença, tendem a ter um prognóstico favorável. Em tipos de infecção progressiva com alta taxa de viremia, o prognóstico tende a ser reservado, ou seja em testes que pelo menos no ELISA ou IFI se mostram positivos. Pacientes com alta viremia, estatisticamente, tendem a sobreviver no máximo de 2 a 3 anos após o contato com o vírus, especialmente se estiver exposto a outros agentes infecciosos. Em casos de prognóstico bom, os animais que se mostram saudáveis com baixa viremia, podem permanecer até vários anos sem manifestação clínica com uma vida normal. (HAGIWARA, 2015, PINTO-SANTINI, 2017)

3.7. Tratamentos

Gatos infectados pelo vírus, devem receber um check up de saúde pelo menos a cada 6 meses. Os médicos veterinários responsáveis pelo tratamento do paciente, devem ter acesso a todo o prontuário médico de forma detalhada, caso seja necessário uma investigação mais profunda e um exame detalhado deve ser feito a cada nova consulta. A cavidade bucal, é bastante acometida em infecções retrovirais. Os gânglios linfáticos devem ser constantemente avaliados quanto a tamanho e forma. Os olhos devem ser examinados tanto em seu segmento anterior quanto posterior, a pele deve ser investigada de forma minuciosa para ver se não há indícios de parasitas externos, neoplasias e fungos. (LI, 2017; LITTLE, 2020)

O tutor responsável por um paciente positivo, deve garantir que esse animal tenha uma alimentação adequada e balanceada, uma boa ingestão de água e um bom escore corporal. Um hemograma completo deve ser feito a cada seis meses para felinos infectados, além de uma análise bioquímica de soro, e uma urinálise completa. Caso haja a necessidade de tratamentos cirúrgicos em animais positivados, mas sem manifestação clínica, devem ter os protocolos cirúrgicos e anestésicos, da mesma qualidade que em animais saudáveis. O uso de antibióticos perioperatórios, devem ser administrados caso o animal infectado já tenha sua imunossupressão comprometida, principalmente em cirurgias em que há o risco alto ou moderado de contaminação bacteriana. Em casos de infecções oportunistas, elas devem ser identificadas, caso estejam associadas a infecção do agente viral, ou caso ocorram de forma isolada sem manifestação do vírus. Devem ser administrados tratamentos de suporte, além de cuidados do médico ao prescrever medicamentos com potencial mielossupressivo, como clorafenicol, griseofulvina e sulfas. (HELPER-HUNGERBUEHLER, 2021; ROTH,2021)

3.7.1. Tratamento de doenças associadas

Para que seja adotado um manejo terapêutico para animais infectados e com sinais clínicos aparentes, o médico veterinário deve estabelecer de comum acordo com o tutor, as terapias disponíveis no mercado, a eficácia, a segurança e toxicidade de acordo com o estado clínico do paciente. Deve ser especificado também ao tutor, a gravidade do caso clínico, e que, normalmente em gatos infectados, esses tratamentos costumam levar mais tempo que o normal. Na avaliação, a enfermidade deve ser identificada se está desassociada da infecção pelo retrovírus, se está secundária à imunossupressão, ou uma causa direta da FeLV. (GOMEZ-LUCIA, 2019; HELPER-HUNGERBUEHLER, 2021)

Os glicocorticóides, sempre que possível, devem ser evitados em pacientes infectados, uma vez que essa categoria de fármacos, interferem na quimiotaxia, fagocitose e na destruição de bactérias pelas células granulocíticas, podendo agravar o quadro clínico e em animais em estágio regressivo, observa-se o risco de uma reativação pelo retrovírus. Ademais agentes mielossupressores, como o subtipo FeLV-B podem potencializar as síndromes mielossupressoras naturais da infecção, sendo assim desaconselhados a prescrição. (GOMEZ-LUCIA, 2019; LI, 2017)

3.7.1.1. Tumores

Em casos em que a FeLV está associada a tumores, o prognóstico se mostra desfavorável, e as opções mais viáveis são terapias com antitumorais. Em casos de pacientes acometidos com linfomas e leucemias, a expectativa de vida esperada é de 1 a 2 meses, porém, tratamentos com quimioterapia em alguns casos se mostram eficazes. Para que o médico veterinário possa indicar essa opção de tratamento, é necessário confirmação do diagnóstico através de um exame citológico ou histológico. A característica e localização do linfoma também varia quanto a resposta do tratamento. Casos de linfomas mediastinais geralmente possuem resposta favorável, linfomas nasais, apresentam resposta positiva somente em casos que a quimioterapia vem associada com a radioterapia. Por outro lado, os gatos que são acometidos com linfomas alimentares, não costumam responder bem ao tratamento, pois associado a essa neoplasia, ocorrem sinais de debilitação e anorexia. (LITTLE, 2020; ROTH, 2021)

Os fármacos mais utilizados em combinação com a quimioterapia, incluem: vincristina, prednisona, ciclofosfamida, conhecido como protocolo COP. Considerado um protocolo antigo, mas, bastante utilizado e eficaz, devendo ser realizado durante 6 meses a 1 ano. Espera-se que com esse tratamento haja 75% de chances de sucesso após 150 dias de tratamento. Ademais, este tratamento não apresenta um custo muito elevado para o tutor, e deve ser sempre acompanhado e monitorado por exames complementares, por exemplo, um hemograma. (LITTLE, 2020; ROTH, 2021)

Em menor escala, alguns oncologistas, optam por seguir como protocolo a doxorubicina. Porém em estudos comparativos, envolvendo esse protocolo e o que envolve o COP, o segundo demonstrou melhores resultados em uma diferença de aproximadamente 20% de sucesso entre os dois procedimentos. Outros medicamentos que são utilizados com menor frequência são: a citosina arabinosídeo, metotrexato e a L-asparaginase são incluídas nos tratamentos de tumores ocasionados pela FeLV. (PIRBAZARI, 2019; MOLINA, 2022)

Os riscos para esses tratamentos estão associados a características imunossupressoras, e em alguns casos, mielossupressoras desses fármacos. Dependendo do caso, o tratamento poderá agravar a evolução da doença. Em casos de felinos em tratamento quimioterápico, que desenvolvam infecções secundárias ou febre, recomenda-se que sejam administrados antibióticos de amplo espectro. (PIRBAZARI, 2019; SABA, 2017)

Em casos que forem observados sarcomas induzidos pelo vírus, devem ser observados e tratados em estágio inicial, através de procedimento cirúrgico, realizando a excisão cirúrgica de forma ampla e profunda. Se observados tumores microscópicos após a cirurgia, o recomendado é a utilização da radioterapia, para conter o avanço das recidivas.(PIRBAZARI, 2019; SABA, 2017)

3.7.1.2. Distúrbios Hematológicos

Grande parte dos distúrbios hematológicos são irreversíveis em pacientes infectados por este retrovírus, com poucas chances de melhora com o tempo. Algumas alternativas de tratamento que se mostram viáveis é a indicação de imunomoduladores que estimulam citocinas podendo obter um ganho na produção de leucócitos. De acordo com as evidências, gatos infectados que desenvolvem ou cursam um quadro de anemia possuem um prognóstico ruim, e em casos de anemia arregenerativa, a transfusão mostra-se como parte essencial no suporte vital do paciente, e após a primeira transfusão sanguínea costuma-se observar uma melhora no valor de referência. Ademais, pode ser observado nestes casos a ocorrência de reações imunomediadas, através de resultado positivo no teste de Coombs, e nestas situações, recomenda-se os tratamentos utilizando prednisolona a fim de garantir uma maior sobrevida aos eritrócitos. (ALMEIDA, 2016; MORENO-GARCIA,2022)

Em outros casos observa-se que a anemia pode ser causada por infecções secundárias, geralmente se caracterizando por uma anemia regenerativa, e nesta situação o prognóstico é favorável, e quando identificada, deve-se considerar a possibilidade de outras doenças infecciosas estarem associadas.Em casos de gatos com baixas concentrações de eritropoetina, o tratamento com eritropoetina humana recombinante (rHuEPO) se mostra viável. O tratamento com rHuEPO, aumenta a quantidade de hemácias, megacariócitos, plaquetas e a contagem de leucócitos. A dose recomendada do medicamento é de 100 UI/kg administrado por via subcutânea a cada 48 horas, até alcançar os valores de referência. Após 3 a 4 semanas, caso não ocorra uma resposta, é necessária uma suplementação por ferro. O ferro, no entanto, não deve

ser administrado em gatos que receberam transfusões, com risco de hemossiderose no fígado. Como efeito colateral, em até 30% dos gatos, podem ocorrer desenvolvimento de anticorpos anti-eritropoetina, em tratamentos com duração entre 6 a 12 meses. A ligação dos anticorpos anti-rhuEPO à eritropoietina natural do corpo, anula as ações fisiológicas das células progenitoras eritróides, causando uma insuficiência medular e anemia refratária. Além do desenvolvimento de anticorpos anti-eritropoetina e a deficiência de ferro, podem apresentar infecções no estroma medular ou infecções concomitantes da medula óssea por outros agentes. Nesses casos, o único tratamento viável, são as repetidas transfusões. (HAGIWARA, 2015; LITTLE, 2020)

Alguns antibióticos são utilizados em casos de neutropenia, quando não tratados podem levar a uma imunossupressão grave, sepse e translocação bacteriana secundária. O filgrastim funciona como um estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), sua dose é administrada em 5 µg/kg subcutânea a cada 24 horas, durante 21 dias. Como efeitos colaterais, podem ser observados: esplenomegalia, desconforto ósseo, febre e reações alérgicas. Não é recomendado administrar o medicamento por mais de 3 semanas, pois possui o risco potencial de desenvolvimento de anticorpos persistentes contra o G-CSF felino endógeno, resultando em neutropenia de rebote. De acordo com Roth (2021), em um estudo de um grupo de animais com neutropenia de infecção decorrente da FeLV, foi administrado o antibiótico e se observou em cerca de 60% dos animais, a suspeita de uma parada de maturação da medula óssea nos estágios de mielócito e metamielócito através de um mecanismo imunomediado. (LITTLE, 2020; ROTH, 2021)

3.7.2. Tratamento antiviral

Estudos atuais com antivirais, mostraram resultados eficazes contra a FeLV *in vitro*. A zidovudina, inicialmente pesquisada como um primeiro fármaco aprovado no tratamento do vírus HIV, é atualmente o fármaco antiviral mais estudado na medicina veterinária e tem sido bastante estudada em ensaios experimentais e clínicos em gatos com FeLV. Funciona como um inibidor da replicação dos retrovírus pela enzima transcriptase reversa retroviral, enzima esta que converte o RNA em DNA e interfere diretamente na síntese do DNA. Mostra bons resultados *in vitro*, e com gatos infectados experimentalmente com o vírus. Em tratamentos com gatos com menos de uma semana após infecção do vírus, em uma dose oral de 15 mg/kg de 12 em 12 horas, os gatos, após 90 dias mostraram estar protegidos contra a infecção da medula óssea e viremia persistente. Em um estudo com gatos tratados por 6 semanas com zidovudina

intravenosa em dosagem de 10 mg/kg combinada com interferon-Alfa, mostrou que não houve uma melhora muito significativa dos parâmetros clínicos, laboratoriais, imunológicos ou virológicos. (WESTMAN, M.E, 2019; HARTMANN, 2020)

A didanosina, consiste em um medicamento análogo da inosina, um antimetabólito que contém uma molécula de açúcar e uma base forte, no meio intracelular, é convertida na substância ativa trifosfato de didesoxiadenosina, que inibe a enzima transcriptase reversa de forma competitiva. Se mostrou eficaz em inibir a replicação viral da FeLV *in vitro*, porém ainda não foram disponibilizados estudos com animais *in vivo* para um resultado mais conclusivo. (WESTMAN, M.E, 2019; HARTMANN, 2020)

A zalcitabina, foi utilizada antigamente como um agente antitumoral, posteriormente suas propriedades anti retrovirais foram detectadas. Também se mostrou eficaz contra a FeLV *in vitro*, e foi utilizada para tratar gatos infectados em estudos experimentais. É um medicamento com uma meia vida relativamente curta em gatos, quando foi administrado nesses estudos por via intravenosa em dose de ataque e através de implantes subcutâneos. Nos estudos feitos com os implantes subcutâneos, foi observado um retardo no início da viremia e uma inibição de uma nova replicação. Porém, após três semanas de administração, o tratamento foi interrompido e se observou uma rápida incidência e aumento da viremia. No estudo da administração intravenosa, o fármaco foi administrado de forma contínua por 28 dias, doses de 22 a 15 mg/kg causaram a morte de 80% dos animais que receberam, houve uma diminuição da dose para 10 mg/kg/h, observando-se uma trombocitopenia. Somente a dose de 5 a 10 mg /kg/h que se observou resultado negativo para o antígeno da FeLV. (HARTMANN, 2020)

3.7.3. Tratamento com anticorpos

Os anticorpos são mais uma alternativa de tratamento da FeLV. Foram experimentadas transferências de anticorpos de felinos com imunidade natural e de anticorpos monoclonais (MABs) de camundongos imunizados. Ao realizar essa transferência ao animal infectado, espera-se que esses anticorpos detectem a proteína p15E e se liguem a proteína gp70 viral fazendo com que seja inibida a capacidade de aderência do retrovírus à célula do hospedeiro. Em pacientes testados com os anticorpos administrados em até três semanas após a infecção, foram mostrados poucos casos de sucesso. Alguns gatos infectados podem produzir esses anticorpos de forma natural, no entanto normalmente apresentam baixa titulação desses anticorpos,

não sendo o suficiente para realizar algum efeito prático em combater a viremia. O tratamento com anticorpos em alguns pacientes, especialmente vindo de outra espécie, manifestou o desenvolvimento de complexos imunes circulantes residuais, com o potencial de causar reações adversas. (HAGIWARA, 2015; LANGHAMMER, 2006)

3.7.4. Tratamento com imunomoduladores

No curso da infecção por FeLV, observa-se um estímulo da resposta imune em tentar evitar a progressão e manutenção do vírus no hospedeiro. E parte desse estímulo são desencadeados por proteínas e dentre elas, as citocinas apresentam um papel fundamental em organizar a resposta imune inata e adaptativa. Dentro deste contexto, os imunomoduladores, apresentam um potencial como terapia complementar no tratamento da FeLV com indutores de citocinas. Uma das principais citocinas estimuladas e envolvidas no processo de infecção por este retrovírus é o Interferon Alfa (IFN- α). Em um estudo realizado, com vinte e sete gatos domiciliados infectados por FeLV, sendo dezesseis com sinais clínicos aparentes. Foi instruído aos tutores para administrar via oral, 1 mL/dia de 60 UI de IFN- α recombinante humano por mL em semanas alternadas por quatro meses. No final do estudo, foi observado que 15 dos 16 animais com sinais clínicos, tiveram uma melhora significativa em seus quadros clínicos. Nos primeiro e segundo meses, foi observado, uma antigenemia no plasma desses gatos (p27CA) e uma atividade decrescente da enzima transcriptase reversa viral, porém no final do tratamento, houve um acréscimo novamente desses parâmetros virais, chamado de efeito rebote. A administração através de injeção subcutânea mostrou-se mais eficaz que a administração via oral, sendo digerida pelo suco gástrico e não sendo detectada na corrente sanguínea. Seu efeito via oral restringe a liberação de citocinas nas células linfáticas na área oral ou faríngea após ligação com as células das mucosas orais. Após cerca de 3 a 7 semanas de tratamento, alguns pacientes desenvolvem anticorpos anti IFN- α , se tornando refratários ao tratamento. (GOMEZ-LUCIA, 2019)

Os tratamentos envolvendo IFN-Ômega, tem aprovação para uso veterinário no Japão e em alguns países da Europa. Em estudos *in vitro*, a IFN-Ômega demonstrou a capacidade de inibir a replicação da FeLV, fazendo que assim como o IFN- α , em que as células infectadas reduzam sua viabilidade e tenham seu processo de apoptose acelerado. Estudos até então mostraram algum tempo de sobrevida em pacientes após 9 meses de tratamento, no entanto, ainda sem comprovação que o IFN de fato tenha uma correlação na redução direta na proliferação da viremia em pacientes *in vivo* ou se somente auxilia na imunidade contra infecções secundárias. Não foram detectados

nenhum efeito colateral nos gatos, porém ainda são necessários estudos mais aprofundados. (LI, 2017)

Um outro estudo de tratamento contra a infecção da FeLV é com a utilização de um polipeptídico bacteriano purificado das paredes celulares do *Staphylococcus aureus*, Cowan I, sendo utilizado no tratamento de um grupo de gatos infectados. Funciona combinando com imunocomplexos na região Fe (não se ligando ao antígeno), de certas subclasses do IgG, estimulando a ativação do complemento, induzindo a ativação de células T, a produção de células *natural killers* e IFN-Gama. O tratamento é utilizado com a dosagem de 7,3 mg/kg, via intraperitoneal, por oito semanas. No entanto, neste estudo, não foi observado a capacidade deste polipeptídeo em reduzir o grau de anemia nos gatos e não houve melhora na resposta imune humoral. Com relação a resposta na medula óssea, foi observado que o tratamento fez um estímulo na linhagem granulocítica, porém sem resposta significativa nos parâmetros hematológicos, clínicos, no tempo de sobrevivência do animal ou no estado geral da infecção. (PINTO-SANTINI, 2017; POWERS, 2018)

Um outro agente bacteriano é o *Propionibacterium acnes*, bactéria inativada que estimula os macrófagos, conseqüentemente estimulando a liberação de citocinas. O tratamento com este imunomodulador, está disponível para uso veterinário em tratamentos pela infecção da FeLV, os estudos que se tem, ainda estão mais restritos ao campo teórico, sem eficácia de avaliação em estudos controlados. O *Parapox virus ovis* e o *Parapox virus avis*, são vírus atenuados, que induzem os IFN e os fatores de estimulação de colônias e ativam as células *natural killers*, alguns estudos conseguiram debelar a infecção de 80 a 100% dos gatos infectados em estudos de duplo cegos controlados por placebos, porém em estudos posteriores, não foram possíveis replicar esses resultados. Em análises de parâmetros clínicos, imunológicos, laboratoriais e virológicos, não foram conclusivos em analisar a relação entre a administração do indutor da imunidade e administração do placebo. (PINTO-SANTINI, 2017; POWERS, 2018)

O *acemannan* é um polímero de carboidrato de cadeia longa, hidrossolúvel, derivado da planta Aloe Vera, conhecido por exercer atividade imunomoduladora. A dose estudada foi de 2 mg/kg, de forma intraperitoneal a cada sete dias, durante seis semanas, porém os gatos até então estudados, não tiveram alterações entre os parâmetros hematológicos e clínicos. Estudos ainda não foram realizados com um grupo de controle, sendo ainda inconclusivos em determinar alguma melhora em comparação com as observações antes do tratamento. (HELPER-HUNGERBUEHLER, 2021;

MORENO-GARCIA, 2022)

A dietilcarbamazina (DEC), é um agente imunomodulador e antiparasitário utilizado no tratamento da filariose. Estudos sugerem que o tratamento contínuo via oral com o DEC, pode retardar ou impedir o desenvolvimento da linfopenia e talvez prolongar a sobrevivência. Estudos controlados com filhotes infectados com uma cepa causadora de linfoma, mostraram que a dose de DEC não se mostrou eficaz em prevenir uma infecção progressiva, porém foi eficaz em impedir o desenvolvimento de linfomas. Alguns efeitos colaterais graves podem estar associados à administração do fármaco, sendo um deles lesão hepática. (MOLINA, 2022; ROTH, 2021)

3.8. Medidas de profilaxia para FeLV

Como todos os gatos estão sujeitos a se infectar pelo vírus, é importante que o proprietário, criador ou protetor de animais estejam atentos às formas de contágio do vírus e como impedir que um felino infectado, infecte os demais. Para isso, é necessário entender as formas de prevenção que possam reduzir a ocorrência de novos casos. Algumas ações recomendadas pelos médicos veterinários contemplam a testagem de animais, o isolamento de animais doentes e a vacinação. (LITTLE, 2020; MOLINA, 2022; MORENO-GARCIA, 2022)

Outras medidas profiláticas incluem higienização de ambientes com sabão comum e desinfetantes, já se mostram bastante eficazes na remoção do vírus no ambiente. A assepsia constante ao lidar com pacientes infectados também se mostra eficiente na diminuição da incidência, sendo o ideal, lavar as mãos sempre que for lidar com felinos diferentes. Alimentos, medicamentos, seringas, agulhas, acessos venosos, que têm risco de contaminação por fluidos corporais (especialmente sangue e saliva), devem sempre ser devidamente separados e identificados dos animais que estão utilizando-os. (MOLINA, 2022; MORENO-GARCIA, 2022)

3.8.1. Estratégias de testagem e isolamento

Uma das formas de prevenção mais eficientes no controle de animais infectados, é a testagem de animais antes de introduzi-los em um novo ambiente. Recomenda-se que, animais diagnosticados, positivos devem ser isolados, ou se possível evitar estar no mesmo ambiente com outros gatos. (LITTLE, 2020; POWERS, 2018)

Na situação de abrigos ou gatis comerciais, recomenda-se sempre levar em conta, a possibilidade de retirar esse animal do ambiente a fim de não comprometer os demais. Um exemplo de um país bem sucedido em realizar esse procedimento, foi no

ano de 1974 nos Países Baixos, onde houve um programa do governo imposto a todos os criadores de gatos. No início do programa a prevalência de gatos com FeLV era de 11% em média, após 4 anos, houve uma diminuição para 2% de casos, e desde 1984, não se tem mais relatos de novos casos. Por fim, há evidências científicas que indicam que as estratégias de testagem e isolamento, como métodos profiláticos, se mostraram mais eficientes em reduzir novos casos do que a vacinação em si. (LITTLE, 2020; POWERS, 2018)

3.8.2. Vacinação e protocolo vacinal da FeLV

O grupo de diretrizes de vacinação (VGG), da Associação Mundial de Veterinários de Pequenos Animais (WSAVA), foi criado em 2004, com o intuito de estabelecer diretrizes com base em estudos científicos, aos médicos veterinários de pequenos animais sobre qual é o melhor procedimento para se vacinar cães e gatos, protocolo estes voltados tanto para animais domiciliados, quanto para animais em abrigos. No caso da FeLV, o Brasil é o país latino-americano com maior prevalência de casos de infecção. (DAY, 2020)

Os felinos, ao serem expostos ao vírus, costumam produzir anticorpos naturais para o combate à infecção, além do vírus da FeLV ter um processo de mutação relativamente menor que outros retrovírus. Esses fatores fizeram com que fosse relativamente possível produzir vacinas com algum grau de eficiência. Gatos não vacinados, acometidos por mordidas de outros animais, apresentavam sete vezes mais probabilidade de se contaminar pelo vírus da FeLV do que gatos vacinados, indicando que a vacinação oferece algum grau de proteção. (GROSENBAUGH, 2016)

As vacinas, que se apresentam atualmente no mercado são inativadas com a presença de adjuvantes, cepas vacinais diferenciadas ou tecnologias de produção associadas, é considerada como uma vacina não essencial, onde a recomendação de vacinação deve ser analisada pelo médico veterinário e aconselhada ao tutor dependendo das condições clínicas do paciente ou até mesmo do quanto o ambiente externo pode influenciar. As primeiras vacinas testadas antes da primeira vacina ser aprovada, foi observado em experimentos laboratoriais que essas doses, apresentavam maior risco de anafilaxia, alguns protótipos possuíam pouca eficácia e aumentavam o risco de aumentar a imunossupressão, em casos de filhotes, quando recebiam vacinas de vírus vivo, chegavam a desenvolver a doença clínica. Havia também a preocupação do vírus se integrar ao genoma do hospedeiro e, posteriormente, causar linfomas. Por isso, a necessidade das pesquisas foi voltada em oferecer opções de vacinas de

subunidades ou de vírus inativado integral. (DAY, 2020; GROSENBAUGH, 2016; HARTMANN, 2022)

No ano de 1985, nos Estados Unidos, foi lançada a primeira vacina aprovada contra a FeLV, utilizando o vírus inativado. Atualmente, várias vacinas estão disponíveis no mercado, incluindo vacinas inativadas a base de vírus inteiros ou adjuvantes e vacinas à base de subunidades recombinantes. Além de prevenir a infecção, também que o imunobiológico, tem a capacidade de imunomodular a resposta e consequentemente retardar a progressão da doença, no entanto, nem sempre será o suficiente para impedir a integração pró-viral. (HARTMANN, 2022; SABA, 2017; WESTMAN, 2021)

Por outro lado, outros estudos entram em contraposição com essa questão mostrando casos de gatos que receberam a vacina do tipo inativada, não apresentaram nenhum resquício de antígenos, vírus detectável, RNA viral ou DNA proviral. Porém esses dados ainda não são o suficiente para medir o real nível de proteção contra todos os efeitos. As vacinas, ainda assim, estatisticamente, foram capazes de proteger os gatos de doenças associadas pelo FeLV, até mesmo prolongando sua expectativa de vida, observando uma duração de imunidade por pelo menos doze meses após sua administração. (GROSENBAUGH, 2016; SABA, 2017; WESTMAN, 2021)

O tipo mais comumente utilizado de vacinas para a FeLV é a chamada de polivalente, de vírus inativado, da marca mais popular Fel-O-Vax® 5, que além da imunização contra o vírus da leucemia felina, também possui dos vírus da rinotraqueíte, calicivirose, panleucopenia e bactéria *Chlamydia Psittaci*. Até então, estudos mostram que a utilização dessas vacinas seguindo o protocolo correto, tem mostrado resultados surpreendentes na diminuição de casos de animais contaminados em fase abortiva pelo vírus, com uma resposta de aumento de anticorpos neutralizantes de vírus (NAbs) bastante satisfatória. Anticorpos esses se ligam às proteínas virais gp70 logo no início da infecção, já sendo neutralizados no trato orofaríngeo, até ser totalmente eliminado. Em infecções do tipo regressiva, foram observados presença dos anticorpos nos pacientes estudados, porém ainda sem resultados conclusivos, acerca de respostas imunes satisfatórias relacionadas à vacinação. Em animais em estágio progressivo, não foi possível detectar a presença de anticorpos neutralizantes nesses animais, fazendo com que a resposta não se mostrasse satisfatória. (WESTMAN, 2021)

O protocolo atual utilizado, de acordo com a AAEP, recomenda que sejam vacinados todos os filhotes com até 1 ano de idade e para todos os gatos adultos que correm risco de exposição. Filhotes estão mais suscetíveis à forma progressiva da

doença e doenças secundárias mais graves. Nas primeiras oito semanas de idade é recomendável que se faça a primeira dose, a segunda dose deverá ser feita nas três ou quatro semanas após a primeira administração. Após um ano da segunda dose, deve ser feita uma única dose de reforço. Caso esse animal não apresente nenhum risco de contaminação, a vacinação poderá ser descontinuada. Em gatos que apresentam um baixo risco de infecção, devem seguir o mesmo protocolo inicial, e uma revacinação a cada dois anos. Em gatos com maior risco de infecção deverá fazer o reforço anualmente ao invés de dois. O local de aplicação da vacina é no membro posterior esquerdo na parte mais distal da articulação do joelho. (ALMERAS, 2017; HARTMANN, 2022)

O protocolo de vacinação recomendado pela WSAVA, também recomenda que os gatos filhotes com até 1 ano de idade também sejam vacinados, principalmente quando estes possuem atividades que corram risco de se infectar com a doença, como ter acesso livre à rua, ou que convivam com outros animais contaminados. Entende-se que adultos correm menos risco e podem desenvolver uma imunidade natural. Assim como no protocolo da AAFP, para esses adultos, recomenda-se a vacinação anual para animais correndo alto risco e a cada 2 a 3 anos para animais com pouco ou nenhum risco. (DAY, 2020)

3.9. Saúde pública

Na questão de saúde pública, estuda-se a possibilidade de, através de sucessivas mutações virais, ele eventualmente se tornar virêmico em outros animais próximos dos gatos, tais como cães e humanos. Estudos que se tem até então é de crescimento bastante eficiente do vírus em experimentos de culturas celulares de medula óssea de humanos, porém ainda não se tem casos conclusivos de infecções diretas do vírus da FeLV em humanos e tampouco de doenças secundárias pela infecção do retrovírus, assim como é visto em felinos. Até mesmo casos de leucemias humanas não foram atribuídas ao FeLV. Alguns estudos de pesquisadores encontraram anticorpos anti-FeLV em humanos com leucemia e tutores de gatos infectados. (MOLINA, 2020; 2022; WESTMAN, Mark, 2019)

Estudos com linfomas induzidos em pequenos primatas e cães, através de injeção de grande quantidade do vírus nesses animais, se mostrou inconclusivo e sem conexão com a FeLV. Estudos com todas as espécies fora a felina, até então, se mostraram confusos e inconclusivos, fazendo com que as medidas de controle entre

infectados se restrinjam somente entre os gatos. (MOLINA, 2020; 2022; WESTMAN, Mark, 2019)

4. CONCLUSÃO

A busca por um tratamento ainda se mostra como um desafio grande por parte dos pesquisadores da medicina veterinária. Grande parte das opções que se tem ainda só se mostraram realmente eficazes quando testadas *in vitro*, além de que as opções de tratamento como imunomoduladores e anticorpos, funcionam em alguns estudos, mas ainda se mostraram bastante experimentais, necessitando de mais testes. Até então o que se propõe em gatos infectados sintomáticos, geralmente em estágio progressivo de infecção, é de tratar os sintomas de doenças associadas e realizar o máximo possível para garantir que esse animal tenha uma melhor qualidade de vida possível. As medidas profiláticas se mostram, atualmente, as mais eficazes para controle de incidência de casos, que se destacam nas medidas de controle e separação de infectados e nas vacinas que já são comercialmente utilizadas em animais saudáveis. Sugere-se com base nessa pesquisa, ao se lidar com pacientes infectados ou não testados, seguir os métodos de testagem e isolamento, assim como em animais negativados o protocolo vacinal adequado, na tentativa de estabelecer um melhor controle do vírus e redução de novos casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, N; SOARES, L; WARDINI, A. **Alterações Clínicas e Hematológicas em Gatos Domésticos Naturalmente Infectados pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV).** *Revista da Saúde*, v.17, n.1, p 27-32, 2016.

ALMEIDA, T.M; et al. **Linfoma Leucemizado em Felino Coinfectado com o Vírus da Imunodeficiência Felina e da Leucemia Felina: Relato de Caso.** *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. v.71, n.1, p.219-224, 2019.

ALMERAS, T.; et al. **Comparative Efficacy of the Leucofeligen™ FeLV/RCP and Purevax™ RCP FeLV Vaccines Against Infection with Circulating Feline Calicivirus.** *BMC Veterinary Research*, v. 13, p. 1-10. 2017.

CHIN, Pei-Ju, et al. **Complete Genome Sequence of Feline Leukemia Virus Kawakami-Theilen Strain KT-FeLV-UCD-1.** *Laboratory of Retrovirus Division of Viral Products, Office of Vaccines Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration*. Maryland, USA, v.9, n.20, p. 2, 2020.

CHIU, Elliott; HOOVER, Edward; VANDEWOUDE, Sue. **A Retrospective Examination of Feline Leukemia Subgroup Characterization: Viral Interference Assays to Deep**

Sequencing. *Viruses*, Colorado, USA, v.9, n.10, p. 1-12, 2018.

DAY, M.J; et al. **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.

GARDEN, Oliver A. et al. **ACVIM Consensus Statement on the Diagnosis of Immune-mediated Hemolytic Anemia in Dogs and Cats.** *Journal of Veterinary Internal Medicine.* Philadelphia, USA. v. 33, p. 313-334, 2019.

GOMEZ-LUCIA Esperanza; et al. **Follow-Up of Viral Parameters in FeLV- or FIV-Naturally Infected Cats Treated Orally with Low Doses of Human Interferon Alpha.** *Viruses.* Madrid, v.11, p.1-14, 2019.

GREENE, Craig. **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos.** 4. ed. p. 254-312, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

GROSENBAUGH, Deborah, et al., **Efficacy of a nonadjuvanted recombinant FeLV vaccine and two inactivated FeLV vaccines when subject to consistent virulent FeLV challenge conditions,** *Biologicals*, Georgia, USA, p 1-5, 2016.

HAGIWARA, Mitika; RECHE JUNIOR, Archivaldo. **Doenças Infecciosas e Parasitárias em Animais de Produção e Companhia: Retrovíroses dos Felinos – Leucemia Viral Felina.** c. 76, p 1-11, ed. 1, nov. 2015.

HARTMANN, Katrin; et al. **Vaccination of Immunocompromised Cats.** *Viruses.* v. 14, p. 1-24, 2022.

HARTMANN, Katrin; HOFMANN-LEHMANN, Regina. **What's New in Feline Leukemia Virus Infection.** *Vet Clinic of Small Animals.* n. 50, p. 1013-1036, 2020.

HELPER-HUNGERBUEHLER, Katrin; et al. **Adeno-Associated Vector-Delivered CRISPR/SaCas9 System Reduces Feline Leukemia Virus Production In Vitro.** *Viruses.* v.13, p. 1-33, 2021.

LANGHAMMER, Stefan; et al. **Antibodies Neutralizing Feline Leukaemia Virus (FeLV) in Cats Immunized With the Transmembrane Envelope protein p15E.** *Immunology,* v.17 p. 229-237, 2006.

LI, Shi-Fang, et al. **Interferon-omega: Current Status in Clinical Applications.** *International Immunopharmacology.* Gansu, CN, v. 52, p. 253-260. 2017.

LITTLE, Susan, et al. **2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines.** *Journal of Feline Medicine and Surgery.* Ottawa, CA. n. 22, p. 5-30, 2020.

MEDEIROS, S.O, et al. **Avaliação de Dois Testes Sorológicos Comerciais para Diagnóstico das Infecções pelo FIV e pelo FeLV.** *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.* v. 71, n.2, p.447-454, 2019.

MOLINA, Víctor. **Prevalencia del Virus de la Leucemia Felina(ViLeF) em el Sur del Valle de Aburrá, Colombia.** *Revista Med. Vet.* n.40, p. 9-16, jan-jun. 2020.

MOLINA, V.M; ORJUELA, M. **Frecuencia de la Leucemia Felina (ViLeF) em un Refugio Municipal de Rionegro, Colombia, Durante 2020.** *Revista Med. Vet. Zoot.* v. 69, n.1, p. 11-18, jan.- abr. 2022.

MORENO-GARCIA, N.P; et al. **Virus de la Leucemia e Inmunodeficiencia Felina: Um Estudo Retrospectivo em Clínicas Veterinarias Particulares en Bogotá y Chia (Colombia), 2015-2019.** *Revista Med. Vet. Zoot.* v.69, n.2, p. 155-165, mai.- ago. 2022.

PINTO-SANTINI, Delia; STENBAK, Carolyn; LINIAL, Maxine. **Foamy Virus Zoonotic Infections.** *Retrovirology.* v. 55, p. 1-14, 2017.

PIRBAZARI, Mehdi-Abdollahi, et al. **Comparative Measurement of FeLV Load in Hemolymphatic Tissues of Cats with Hematologic Cytopenias.** *BMC Veterinary Research.* Tehran, IR, n. 15, p. 1-7, 2019.

POWERS J.A; et al. **Feline Leukemia Virus (FeLV) Disease Outcomes in a Domestic Cat Breeding Colony: Relationship to Endogenous FeLV and Other Chronic Viral Infections.** *J Virol.* v. 92, n.18, aug. 2018.

ROTH, Megan; et al. **Distinct Antiretroviral Mechanisms Elicited by a Viral Mutagen.** *Journal of Molecular Biology.* v. 433, p. 1-15, 2021.

SABA, Corey F. **Vaccine-Associated Feline Sarcoma: Current Perspectives.** *Veterinary Medicine: Research and Reports.* v. 8, p. 13-20. 2017.

SERPA, Priscila Beatriz; MESSICK, Joanne. **A Case of Acute Monocytic Leukemia(AMoL or AML-M5) in an adult FELV/FIV-Positive Cat.** *Veterinary Clinical Pathology.* West Lafayette, USA, v. 50, p. 158-163, 2021.

WESTMAN, M.E; MALIK, R; NORRIS, J.M. **Diagnosing Feline Immunodeficiency Virus (FIV) and Feline Leukaemia Virus(FeLV) Infection: An Update for Clinicians.** *Australian Veterinary Journal.* Sidney, AU. v. 97, n. 3, mar. 2019.

WESTMAN, Mark, et. al. **Anti-SU Antibody Responses in Client-Owned Cats Following Vaccination Against Feline Leukaemia Virus with Two Inactivated Whole-Virus Vaccines(Fel-O-Vax® Lv-K and Fel-O-Vax® 5).** *Viruses.* v. 13, p. 1-18, 2021.

WESTMAN, Mark, et al. **The Diagnosis of Feline Leukaemia Virus (FeLV) Infection in Owned and Group-Housed Rescue Cats in Australia.** *Viruses,* Sidney, AU. n. 11, mai. 2019.