

**GIOVANA BIEZUS**

**INFECÇÃO PELOS VÍRUS DA LEUCEMIA (FeLV) E IMUNODEFICIÊNCIA (FIV)  
EM GATOS DO PLANALTO DE SANTA CATARINA: PREVALÊNCIA, FATORES  
ASSOCIADOS, ALTERAÇÕES CLÍNICAS E HEMATOLÓGICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciência Animal, Centro de Ciências Agroveterinárias, da  
Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito para  
obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Orientadora: Dra. Renata Assis Casagrande  
Co-orientador: Dr. Paulo Eduardo Ferian

**LAGES, SC**

**2017**

Biezus, Giovana

INFECÇÃO PELOS VÍRUS DA LEUCEMIA (FeLV) E  
IMUNODEFICIÊNCIA (FIV) EM GATOS DO PLANALTO DE  
SANTA CATARINA: PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS,  
ALTERAÇÕES CLÍNICAS E HEMATOLÓGICAS / Giovana Biezus.

- Lages , 2017.

91 p.

Orientadora: Renata Assis Casagrande

Co-orientador: Paulo Eduardo Ferian  
Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado  
de Santa Catarina, Centro de Ciências  
Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em  
Ciência Animal, Lages, 2017.

1. fator de risco. 2. anemia. 3.  
trombocitopenia. 4. doença viral. I. Assis  
Casagrande, Renata. II. Eduardo Ferian, Paulo. ,  
.III. Universidade do Estado de Santa Catarina,  
Centro de Ciências Agroveterinárias, Programa de  
Pós-Graduação em Ciência Animal. IV. Título.

Ficha catalográfica elaborada pelo(a) autor(a), com  
auxílio do programa de geração automática da  
Biblioteca Setorial do CAV/UDESC

**GIOVANA BIEZUS**

**INFECÇÃO PELOS VÍRUS DA LEUCEMIA (FeLV) E IMUNODEFICIÊNCIA (FIV)  
EM GATOS DO PLANALTO DE SANTA CATARINA: PREVALÊNCIA, FATORES  
ASSOCIADOS, ALTERAÇÕES CLÍNICAS E HEMATOLÓGICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências Agroveterinárias, da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

**Banca Examinadora**

Orientadora: \_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Assis Casagrande  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Membro: \_\_\_\_\_  
Prof.<sup>o</sup> Dr. Joandes Henrique Fonteque  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Membro: \_\_\_\_\_  
Prof.<sup>o</sup> Dr. Álvaro Menin  
Departamento de Medicina Veterinária – UFSC/Curitibanus-SC

**LAGES, 14/07/2017**



Aos meus pais, João Carlos e Regina, que me apoiaram em todos os momentos. Ao meu irmão, Guilherme e meu noivo Émerson, por fazerem parte desta jornada e tornarem os meus dias mais felizes.



## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para a conclusão do mestrado no Programa de Pós Graduação em Ciência Animal. De maneira especial, à minha orientadora Profa. Dra. Renata Assis Casagrande, por ter me acolhido como sua primeira orientada no programa de pós graduação. Obrigada pela confiança, dedicação, paixão demonstrada pela pesquisa, competência e pela paciência na orientação. Recebi somente bons exemplos, da profissional e pessoa incrível que você demonstrou ser nesses dois anos de orientação.

Ao Prof. Dr. Paulo Eduardo Ferian, obrigada pelos ensinamentos proferidos durante a faculdade, como preceptor do programa de residência e como co-orientador no programa de pós graduação. Sem o seu apoio nada disso seria possível, serei eternamente grata. Aos professores, Dr. Ubirajara Maciel da Costa, Dr. Gustavo Machado e Dr. Joandes Henrique Fontequê que contribuíram de maneira brilhante para a conclusão deste projeto.

Agradeço também aos professores Dr. Thiago Rinaldi Müller, Dr<sup>a</sup>. Julieta Volpato, MSc. Eloisa Carla Bach, MSc. Luara da Rosa e MSc. Bruno Lunardelli por aceitar doar seu conhecimento em prol deste projeto. A todos os residentes do Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) e aos professores Dr. Fabiano Zanini Salbego e a Dra. Márcia Moleta Colodel por cederem tão gentilmente os seus pacientes, assim como em muitas ocasiões auxiliarem na coleta das amostras.

Agradeço a toda a equipe de professores, pós-graduandos e graduandos do Laboratório de Patologia Clínica Veterinária, principalmente a residente Mv. Maysa Garlet Nunes Xavier que foi meu braço direito dentro do laboratório. Também a toda equipe do Laboratório de Patologia Veterinária, por me acolher durante o primeiro semestre do programa de pós graduação. Em especial ao médico veterinário Thierry Grima de Cristo, pela parceria e pelo bom humor. Por último, mas não menos importante, toda a equipe de acadêmicos da graduação que foram imprescindíveis, Igor Augusto Coelho Nunes, Jéssica Aline Withoeft, Leonardo Haskcel, Marina Mattei Antunes. Tivemos muito trabalho e vocês corresponderam à altura.

Os últimos dois anos trouxeram grandes mudanças, das quais consegui extrair grande aprendizado e tive a oportunidade de crescer como profissional e como pessoa. A oportunidade de poder compartilhar minhas vitórias com profissionais incríveis e poder estudar a espécie que me fascina, tornaram as adversidades transponíveis e me fizeram persistir neste caminho.





Tudo que faço depende de outros membros da nossa espécie e dos ombros sobre os quais ficamos em pé... Tem a ver com tentar expressar algo da única maneira que a maioria de nós é capaz de fazer... Tentamos usar os talentos que temos para expressar nossos sentimentos profundos, para mostrar nosso apreço por todas as contribuições feitas antes de nós e para acrescentar algo ao fluxo (Steve Jobs).



## RESUMO

O vírus da leucemia felina (FeLV) e o vírus da imunodeficiência felina (FIV) pertencem a família Retroviridae e são os agentes infecciosos virais mais importantes em gatos. A infecção pelo FeLV é manifestada comumente através de imunossupressão, anemia e linfoma. O FIV é responsável por causar principalmente depleção da ação do sistema imune do hospedeiro. A prevalência para a infecção por esses vírus varia entre diferentes regiões no planeta. No Brasil há poucos dados, aonde é possível observar alta prevalência de animais infectados. Portanto, um estudo transversal foi realizado para determinar a prevalência e os fatores associados a infecção por FeLV e FIV em gatos do Planalto de Santa Catarina. Em paralelo um segundo estudo foi conduzido, com o objetivo de descrever e comparar as alterações clínicas e hematológicas que acometem os gatos domésticos FeLV positivos. A prevalência encontrada foi 22,26% (61/274) para a infecção por FeLV, 5,84% (16/274) para FIV e 1,46% (4/274) para ambos os vírus. Gatos que apresentaram comportamento agressivo (OR=1.18) e machos (OR=2.41) apresentaram maior chance de ser positivos para FeLV. Gatos agressivos (OR= 8.00), machos (OR= 5.87) e mais velhos (OR=1,01) apresentaram maior chance de testar positivo pra FIV. A apresentação clínica mais observada nos gatos FeLV positivos e doentes foi palidez de mucosa (65,51%; 19/29); alterações neurológicas (20,69%; 6/29); linfoma (17,24%; 5/29); coinfeções (10,34%; 3/29) e leucemia (6,9%; 2/29). No hemograma, as médias encontradas para o Grupo 3 (FeLV positivos e com doença causada pelo vírus) foram menores que para os Grupos 1 (FeLV negativos e saudáveis) e 2 (FeLV positivos e assintomáticos) para contagem de eritrócitos, concentração de hemoglobina, hematócrito e eosinófilos, enquanto para eritrócitos nucleados foi maior. A média encontrada para volume globular médio foi maior para o Grupo 3 que para o Grupo 1 e para a contagem de plaquetas foi menor. As alterações hematológicas mais encontradas no Grupo 3 foram a anemia [65,51%; 19/29] e a trombocitopenia [62,7%; 18/29]. As alterações hematológicas encontradas em felinos FeLV positivos e sintomáticos são mais severas que as encontradas em felinos FeLV positivos saudáveis. A prevalência para a infecção por FeLV é alta, colocando a população de felinos da região em risco e demonstrando a necessidade de implementação de medidas de controle da disseminação da doença.

**Palavras-chave:** fator de risco, anemia, trombocitopenia, doença viral.



## ABSTRACT

Feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) belong to the Retroviridae family, being the most important viral infectious agents in cats. FeLV infection is commonly manifested through immunosuppression, anemia, and lymphoma. FIV is responsible for primarily depleting immune system action of the host. The prevalence of these viral infections varies in different locations around the world. In Brazil, there is a lack of data about highest prevalence of infected animals. Therefore, a cross-sectional study was conducted to determine the prevalence and related factors in FeLV and FIV infections in cat from Santa Catarina Plateau. In the meantime, a second study was conducted with the objective of describing and comparing the clinical and hematological changes that affect FeLV positive domestic cats. The prevalence was 22.26% (61/274) for FeLV infection, 5.84% (16/274) for FIV and 1.46% (4/274) for both viruses. Cats that presented aggressive behavior (OR = 1.18) and males (OR = 2.41) were more likely to be FeLV positive. Aggressive cats (OR = 8.00), males (OR = 5.87) and older (OR = 1.01) had a greater chance of testing positive for FIV. The most observed clinical sign in FeLV positive sick cats was pallor of mucous membranes (65, 51%; 19/29), followed by neurological changes (20, 69%; 6/29), lymphoma (17, 24%; 5/29), secondary infections (10, 34%; 3/29) and leukemia (6.9%; 2/29). At the complete blood count, the means found in Group 3 (FeLV positive and affected by viral disease) were lower than for Groups 1 (FeLV negative and healthy) and 2 (FeLV positive and asymptomatic) for erythrocyte counts, hemoglobin concentration, hematocrit and eosinophils, while for nucleated erythrocytes was higher. The mean number for corpuscular volume was higher in the Group 3 than Group 1. At the same time, platelet count was lower. The most frequent hematological changes in Group 3 were anemia (65, 51%; 9/29) and thrombocytopenia (62.7%; 18/29). Hematological changes found in FeLV positive and symptomatic felines are more severe than those found in healthy FeLV felines. The prevalence for FeLV infection was high, showing that the local feline population is at risk and it is needed to implement measures to control the disease spreading.

**Keywords:** risk factor, anemia, thrombocytopenia, viral disease.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Gráfico para a dispersão das idades (meses) dos felinos FIV e FeLV positivos. ...49

Figura 2 – Sinais clínicos de acordo com a frequência de apresentação pelos gatos domésticos FeLV positivos e com doença relacionada ao vírus (Grupo 3, n= 29). .....64





## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Análise descritiva da amostra (n=274) considerando a infecção por FeLV e FIV, de acordo com cada variável e prevalência no Planalto de Santa Catarina, Brasil. ....47
- Tabela 2: Distribuição da idade em meses dos felinos positivos para FeLV, positivos para FIV e o total de gatos testados no Planalto de Santa Catarina, Brasil. ....48
- Tabela 3: Resultados das análises univariada e multivariada na determinação de fatores associados aos gatos FeLV positivos (n = 61) e negativos (n = 213).....50
- Tabela 4: Resultados da análise univariada e multivariada na determinação de fatores associados aos gatos FIV positivos (n = 16) e negativos (n= 258). ....51
- Tabela 5: Valores médios e desvios-padrão das variáveis do hemograma dos gatos negativos para FeLV e saudáveis (Grupo 1); positivos para FeLV e saudáveis (Grupo 2); positivos para FeLV e com doença causada pelo vírus (Grupo 3). ....65
- Tabela 6: Frequências das alterações encontradas para cada variável avaliada no hemograma dos felinos negativos para FeLV e sem sinais clínicos (Grupo 1), positivos para FeLV e sem sinais clínicos (Grupo 2) e positivos para FeLV com doença causada pelo.....67



## LISTA DE ABREVIACOES

AAFP	<i>American Association of Feline Practitioners</i>
ABINPET	Associação brasileira da indústria de produtos para animais de estimação
AIDS felina	Síndrome de Imunodeficiência Felina Adquirida
CHGM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
CI	Intervalo de confiana
DNA	cido desoxirribonucleico
DU	Pirofosfatase desoxiuridina
ELISA	Ensaio imunoenzimático direto
EDTA	Anticoagulante cido etilenodiamino tetra-acético
FAM	Mielopatia associada ao FeLV
FeLV	Vírus da Leucemia Felina
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina
HCV	Hospital de Clínicas Veterinárias
IC	Intervalo de confiana
IFA	Imunofluorescência direta
LTR	<i>Long terminal repeats</i> (repetições terminais longas)
OR	<i>Odds ratio</i> (razão de possibilidade)
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	cido ribonucleico
RT-PCR	Real-Time PCR (PCR em tempo real)
SRD	Sem raa definida
SU	Glicoproteína de superfície
UFC-E	Unidades formadoras de colnias eritroides
VGM	Volume globular médio



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	23
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	25
2.1 VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA (FeLV) .....	25
2.1.1 Etiologia .....	25
2.1.2 Patogenia e aspectos clínicos da doença .....	25
2.1.3 Alterações hematológicas .....	30
2.2 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA FELINA (FIV) .....	31
2.2.1 Etiologia .....	31
2.2.2 Patogenia e aspectos clínicos da doença .....	31
2.2.3 Alterações hematológicas .....	32
2.3 TRATAMENTO E PREVENÇÃO PARA FELV E FIV .....	33
2.4 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE FeLV E FIV .....	35
2.5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE FeLV E FIV .....	37
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	39
3.1 OBJETIVOS GERAIS .....	39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	39
<b>4 PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS DA LEUCEMIA (FeLV) E IMUNODEFICIÊNCIA (FIV) EM GATOS DO PLANALTO DE SANTA CATARINA</b> .....	41
4.1 INTRODUÇÃO .....	42
4.2 MATERIAL E MÉTODOS .....	44
4.2.1 População estudada .....	44
4.2.2 Colheita dos dados epidemiológicos .....	45
4.2.3 Processamento das amostras .....	45
4.2.4 Detecção de FeLV e FIV por ELISA .....	45
4.2.5 Análise estatística .....	46
4.3 RESULTADOS .....	47
4.4 DISCUSSÃO .....	51
4.5 CONCLUSÃO .....	54
4.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	54
<b>5 ALTERAÇÕES CLÍNICAS E HEMATOLÓGICAS EM GATOS DOMÉSTICOS INFECTADOS PELO VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA (FeLV)</b> .....	59
5.1 INTRODUÇÃO .....	60
5.2 MATERIAL E MÉTODOS .....	61

<b>5.2.1 População estudada e colheita dos dados</b> .....	61
<b>5.2.2 Colheita de sangue e realização do hemograma</b> .....	62
<b>5.2.3 Análise estatística</b> .....	63
<b>5.3 RESULTADOS</b> .....	63
<b>5.4 DISCUSSÃO</b> .....	67
<b>5.5 CONCLUSÃO</b> .....	71
<b>5.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	71
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	77
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	79
<b>ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	89
<b>ANEXO B – QUESTIONÁRIO</b> .....	90
<b>ANEXO C - ORIGEM DOS FELINOS QUE FIZERAM PARTE DO ESTUDO DE PREVALÊNCIA PARA AS INFECÇÕES POR FELV E FIV DE ACORDO COM OS BAIRROS DA CIDADE DE LAGES, SC.</b> .....	91

## 1 INTRODUÇÃO

O Brasil é o segundo país com a maior população de cães e gatos, atingido a marca de aproximadamente 75 milhões (ABINPET, 2015). Atualmente há mais animais de estimação nos lares brasileiros do que crianças, que o número não ultrapassa 45 milhões (IBGE, 2015). Os cães sempre foram o *pet* de escolha, porém nos últimos anos é possível observar alteração nesse comportamento. O aumento do número de gatos nos domicílios brasileiros é reflexo da vida urbana, aonde tempo e espaço são benefícios cada vez mais escassos para a sociedade (RODRIGUES, 2015).

O gato como animal de estimação está presente em 17,7% dos domicílios brasileiros, sendo que a população total destes animais estimada no país é de 22,1 milhões, o que totaliza aproximadamente 1,9 gatos por domicílio (IBGE, 2015). Apesar da grande população de gatos em nosso país, dados sobre as enfermidades infecciosas que afetam esses animais são escassos na literatura nacional.

Entre as doenças infecciosas que afetam os felinos domésticos podemos citar dois importantes agentes virais: os vírus da leucemia felina (FeLV) e da imunodeficiência felina (FIV), responsáveis por causar uma variedade de síndromes clínicas e graves disfunções do sistema hematológico. Entre as principais doenças causadas pelo FeLV estão o linfoma, as leucemias e as alterações displásicas da medula óssea (HARTMANN, 2006). Por possuir tropismo por células do sistema imunológico o FIV pode ser responsável por causar doenças mielossupressivas (SELLON e HARTMANN, 2006; SYKES, 2014).

O FeLV e o FIV apresentam ocorrência mundial (BLANCO et al., 2009; GLEICH et al., 2009; ORTEGA-PACHECO et al., 2014). O FeLV é um importante agente infeccioso nos felinos, sendo responsável por alta taxa de mortalidade (HARTMANN, 2006). Ao longo dos anos, países que desenvolveram programas de controle e prevenção conseguiram conter a expansão do vírus (GLEICH et al., 2009; LUTZ et al., 2009).

No Brasil, foram publicados estudos sobre a prevalência destas infecções virais apenas nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais (HAGIWARA et al., 1997; TEIXEIRA et al., 2007; COELHO et al., 2008; ALMEIDA et al., 2012). Apesar de existirem poucos estudos, a ocorrência de felinos com doenças causadas por esses vírus é frequentemente observada na rotina da clínica médica de felinos. No estado de Santa Catarina, pouco se conhece sobre a prevalência da infecção por FeLV e FIV em gatos. Além disso, a realização de teste de

diagnóstico para estes vírus é voluntária e não existe um órgão central de coleta de dados, tornando difícil determinar a prevalência destes vírus com precisão (LEVY et al., 2006).

Portanto, os objetivos deste estudo são determinar a prevalência da infecção por FeLV e FIV em gatos domésticos na região do Planalto Serrano Catarinense, identificar os fatores que estão associados e caracterizar as alterações clínicas e hematológicas em gatos infectados por FeLV. O estudo de prevalência e associação de fatores possibilitará o entendimento epidemiológico sobre a dinâmica da infecção por FeLV e FIV na população em estudo. Por meio da avaliação clínica e hematológica dos animais infectados por FeLV, será possível classificar as desordens mais encontradas. Esses resultados contribuirão para a compreensão da patogênese dessas doenças e também possibilitarão o desenvolvimento de uma metodologia direcionada ao controle e prevenção. Estreitando o vínculo entre o médico veterinário e os proprietários, este estudo possibilita a disseminação do conhecimento sobre os prejuízos que o FeLV e o FIV podem causar a saúde dos felinos, com o intuito de fazer com que esses controlem os fatores associados e possivelmente diminuindo a transmissão desses vírus.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA (FeLV)

#### 2.1.1 Etiologia

O vírus da leucemia felina (FeLV) pertence ao gênero *Gammaretrovirus* da família *Retroviridae*, e foi descrito pela primeira vez em 1964 por William Jarrett e colaboradores ao descobrirem partículas virais na membrana de células neoplásicas em um gato diagnosticado com linfoma. Composto por um RNA de fita simples, assim que o vírus infecta uma célula seu material genético é transcrito pela enzima transcriptase reversa em DNA pró-viral (HOOVER e MULLINS, 1991).

Na literatura são descritos quatro subgrupos principais do FeLV: A, B, C e T (FIGUEIREDO e ARAÚJO JUNIOR, 2011). Todos estes subgrupos surgem porque o felino foi infectado previamente pelo FeLV tipo A, que sofre mutação e recombinação com sequências retrovirais celulares ou endógenas contidas no DNA e que foram perpetuadas na sua linhagem (BENVENISTE et al., 1975; STEWART, 1986). O FeLV tipo B surge através da recombinação entre FeLV tipo A e sequências endógenas do vírus no genoma do hospedeiro (JARRET e RUSSELL, 1978). O subgrupo C é formado a partir de mutações no gene *env*, mais especificamente na sequência do SU do subtipo A (HARDY JUNIOR et al., 1976). O subgrupo T possui tropismo para linfócitos T e é formado a partir de uma mutação no gene *env* do FeLV tipo A (LUTZ et al., 2009).

#### 2.1.2 Patogenia e aspectos clínicos da doença

A infecção nos felinos acontece por meio da exposição oronasal ao FeLV presente em secreções, do contato direto entre os animais, do uso em conjunto de vasilhas de alimento e por meio de brigas (WILLETT e HOSIE, 2013). O acesso a ambientes externos e o contato prolongado com outros animais infectados estão entre os principais fatores predisponentes à transmissão viral (VOBIS et al., 2005). Felinos que apresentam a viremia liberam vírus na saliva, na secreção nasal, nas fezes e no leite (PACITTI et al., 1986).

Assim que o felino é exposto ao vírus, este irá se replicar em linfócitos e macrófagos do tecido linfoide regional e então se propagará para o resto do organismo através de linfócitos e monócitos (SPARKES, 1997). Após o vírus atingir as células da medula óssea, que são de

rápida replicação, a fase de viremia acontecerá dentro de algumas semanas ou meses (ROJKO, 1979). A perpetuação do material genético viral nas células do hospedeiro através do processo de replicação e divisão celular é um fator importante para a persistência da infecção. A partir do momento que as células-tronco hematológicas são infectadas é impossível a eliminação do material genético nas células precursoras. Por esse motivo gatos saudáveis podem abrigar o vírus mesmo sem desenvolver a viremia (HOFMANN-LEHMANN et al., 2001; 2008).

Após infectar a célula e passar pelo processo de transcrição reversa, o DNA pró-viral é incorporado ao material genético da célula hospedeira, mediado pela enzima viral integrase. Durante o processo natural de replicação celular a mesma passará a expressar as regiões de repetição terminal longas (LTR – *long terminal repeats*) e os genes virais (env, gag e pol), que são decodificados somente com a única função de replicação e formação da estrutura do vírus (HOOVER e MULLINS, 1991).

O gene env é responsável por codificar a glicoproteína de superfície (SU) gp70 e a proteína p15E. A proteína gp70 é responsável por definir o subgrupo viral e representa um papel na indução da imunidade, estimulando a produção de anticorpos neutralizantes, também é responsável por determinar o tropismo do vírus por determinadas células, pois é esta proteína que vai interagir diretamente com o receptor da célula hospedeira causando alterações conformacionais que vão conduzir a fusão do envelope viral e celular (LUTZ et al., 2009; BOLIN e LEVY, 2011). O gene pol codifica proteínas como a transcriptase reversa e a integrase, responsáveis pela replicação viral. O gene gag codifica as proteínas estruturais internas do vírus como p15c, p12, p27 e p10. A proteína p27 dará origem ao nucleocapsídeo do vírus (LUTZ et al., 2009). Esta proteína é produzida em grande quantidade pelas células infectadas, também circula livremente no sangue e pode ser eliminada pela saliva e lágrima. Com a finalidade de detecção desta proteína, o ensaio imunoenzimático direto (ELISA) e imunofluorescência foram desenvolvidos (LUTZ et al., 1983).

A interação vírus e receptor celular, através da proteína SU, determina o tropismo celular dos principais tipos de FeLV e apresenta grande contribuição na patogênese da doença. FeLV tipo A interage com as células por meio do transportador de tiamina THTR1, presente em praticamente todos os tecidos felinos (MENDONZA et al., 2006). FeLV tipo B utiliza o transportador de fosfato 1 (Pit-1) e 2 (Pit-2) (WILLETT e HOSIE, 2013). Expressadas na maioria dos tecidos, a quantidade de cada proteína varia nos diferentes tecidos o que permite ao FeLV tipo B expressar um amplo potencial de infecção, podendo infectar a maioria dos tecidos por utilizar as duas proteínas (SUGAI et al., 2001). O FeLV tipo C utiliza o transportador heme FLVCR1 que é amplamente expresso em tecidos hematopoiéticos

(SHALEV et al., 2009). O FeLV tipo T utiliza o Pit-1 como receptor, mas necessita de uma segunda molécula, o FeLIX que é expressado por sequências endógenas do FeLV (LAURING et al., 2002).

Existem quatro possíveis desfechos para a infecção: progressiva, regressiva, abortiva e focal (HOFMANN-LEHMANN et al., 2008). A variação do resultado da infecção envolve fatores que ainda não são totalmente esclarecidos, mas acredita-se que a carga inicial do pró-vírus pode influenciar nesse resultado, assim como a capacidade imunológica do hospedeiro em controlar a viremia (HOFMANN-LEHMANN et al., 2001).

A infecção progressiva caracteriza-se pela imunidade específica ineficaz contra o FeLV (LEVY et al., 2008). O vírus não é contido no início da infecção e irá se replicar primeiro nos linfonodos, passando então a se replicar na medula óssea e nos tecidos epiteliais de mucosas e glândulas (ROJKO, 1979). O prognóstico para os felinos que apresentam a viremia persistente é desfavorável e 70 a 90% vem a óbito até os três anos de vida (HARDY et al., 1976). Estes felinos permanecem virêmicos e infecciosos pelo resto da vida. Nos testes diagnósticos os felinos irão apresentar resultado positivo para pesquisa de antígeno p27, hemocultura do vírus, culturas de tecidos e presença do RNA viral e DNA pró-viral (LEVY et al., 2008).

A infecção regressiva acontece quando o felino infectado apresenta resposta imune eficaz, combatendo o vírus logo no início da sua disseminação na medula óssea (HOOVER et al., 1976). Ocorre um período de viremia que dura três a seis semanas, atingindo no máximo dezesseis semanas, no qual os felinos podem transmitir o vírus. Ao término da viremia os animais tornam-se imunes contra nova exposição ao vírus e é improvável que apresentem doença relacionada (LEVY et al., 2008). Contudo, o provírus pode ser reativado mediante episódios de imunossupressão (PACITTI et al., 1986). Acredita-se também que a interação do DNA pró-viral com oncogenes celulares pode resultar em neoplasmas em felinos mais velhos que apresentaram a infecção regressiva (SYKES e HARTMANN, 2014). Apesar de não produzirem partículas virais infectantes nas suas secreções, por se tornarem portadores do DNA pró-viral, podem transmitir o FeLV por meio de transfusões sanguíneas (NESINA et al., 2015). Com relação a testes diagnósticos, o felino apresentará resultado negativo ou positivo transitório para pesquisa de antígeno p27 no sangue, hemocultura, cultura viral de tecidos e detecção de RNA viral. Somente será positivo para detecção de DNA pró-viral no sangue (LEVY et al., 2008).

No caso da infecção abortiva o felino apresenta resposta imune celular e humoral eficaz contra o vírus logo após a infecção e replicação inicial no tecido linfoide da região orofaríngea, sem desenvolver viremia (SYKES E HARTMANN, 2014). Geralmente são felinos que tiveram

exposição oronasal a poucas partículas virais e que vão apresentar como único indicativo da infecção a produção de anticorpos contra FeLV (MAJOR et al., 2010). Nos testes de diagnóstico o felino será negativo para detecção do antígeno p27, RNA viral e DNA próviral no sangue. Será negativo também para a hemocultura, cultura viral de tecido e não eliminará o vírus nas secreções (LEVY et al., 2008).

A infecção focal é a evidência do DNA próviral em alguns tecidos (glândula mamária, bexiga, baço e intestino delgado), mas nunca no sangue e na medula óssea (SYKES E HARTMANN, 2014). É mais comum em infecções experimentais e raramente observada em infecções naturais (MAJOR et al., 2010). Existem relatos de fêmeas transmitindo o vírus aos filhotes por meio do leite, mesmo quando são negativas aos testes de antígenos (PACITTI et al., 1986). Com relação aos testes de diagnóstico o felino será positivo somente para a cultura viral de tecidos (LEVY et al., 2008).

As alterações clínicas encontradas em felinos com infecção persistente variam, de acordo com a forma de apresentação da doença que pode ser anemia, neoplasias como linfoma e leucemia, imunossupressão facilitando a infecção por agentes oportunistas, distúrbios reprodutivos e neuropatias (REINACHER, 1989). Comumente os felinos FeLV positivos podem apresentar sinais clínicos inespecíficos como perda de peso, desidratação e linfadenomegalia ou até mesmo serem assintomáticos (ALMEIDA et al., 2016).

No caso das neoplasias existem dois mecanismos no qual o vírus está envolvido que podem ser utilizados para explicar a sua formação. O primeiro deles é através de um mecanismo de mutagênese somática devido a inserção do material genético viral no genoma da célula do hospedeiro. O FeLV pode ativar oncogenes ou interromper um gene de supressão tumoral desencadeando a formação da neoplasias (FUJINO et al., 2008). Grande parte desta capacidade de ativar genes vem da região U3-LTR do FeLV que é capaz de aumentar a transcrição de genes celulares adjacentes (FAN, 1977; GHOSH e FALLER, 1999). O segundo mecanismo acontece através do processo de transdução retroviral, em que sequências gênicas são incorporadas ao genoma viral por um evento de recombinação. Se desta maneira o vírus adquirir um oncogene e então infectar uma célula alvo terá potencial para tornar esta célula tumoral. O FeLV tipo A e tipo B são mais conhecidos por causar neoplasias, principalmente o linfoma de mediastino (BOLIN e LEVY, 2011).

Os tipos mais comuns de linfoma associados a infecção pelo FeLV são linfoma mediastinal (tímico), multicêntrico, medular, renal e ocular (SYKES e HARTMANN, 2014). Esses neoplasmas são geralmente de origem em linfócitos T, ocorrendo com menos frequência com origem em linfócitos B (LOUWERENS, 2005). Os sinais clínicos apresentados em um

felino com linfoma variam de acordo com a localização do mesmo. No caso do linfoma de sistema nervoso central ataxia, paresia, paralisia e atonia de bexiga são os sinais clínicos mais relacionados. No linfoma de mediastino, a dispneia e regurgitação são os mais frequentes (MARIONI-HENRY et al., 2008; FABRIZIO et al., 2013).

A leucemia associada ao FeLV pode acometer células mieloides e linfoides e está associada a prognóstico desfavorável. Geralmente são de início agudo e seu diagnóstico é realizado por meio do hemograma e do exame da medula óssea (HARTMANN, 2006).

Gatos infectados pelo FeLV comumente apresentam desordens hematológicas de origem não neoplásica. A fase inicial da viremia pode estar associada a pancitopenia leve que geralmente desaparece em algumas semanas (LINENBERGER e ABKOWITZ, 1995). A supressão da medula óssea pode ser causada por replicação ativa do vírus, ou por interrupção ou inativação de genes da célula infectada levando ao desenvolvimento de anemia, leucopenia e trombocitopenia (STUTZER et al., 2010; HARTMANN, 2006). Em felinos anêmicos os principais sinais clínicos encontrados são palidez de mucosas e a letargia (TOCHETTO et al., 2011).

Doenças neurológicas causadas pelo FeLV podem ocorrer na forma de neuropatias periféricas ou mielopatia associada ao FeLV (FAM), além do linfoma de sistema nervoso central. Os sinais clínicos descritos nestes casos são: Síndrome de Horner, anisocoria, ataxia, hiperestesia e paresia progredindo para paralisia (CARMICHAEL et al., 2002; LUTZ et al., 2009).

A imunossupressão, comumente causada pelo vírus, que pode levar ao desenvolvimento de infecções oportunistas acontece nos casos de viremia persistente devido a capacidade do vírus de causar atrofia de timo, linfopenia, neutropenia, alteração da função dos neutrófilos e destruição dos linfócitos CD4+ e CD8+ (LUTZ et al., 2009). A infecção pelo FeLV também é responsável por causar, com menor ocorrência, doenças imunomediadas por meio da formação de complexos antígeno-anticorpo contendo não somente as partículas virais, mas também as proteínas gp70, p27 e p15e (HARTMANN, 2006). Distúrbios reprodutivos e síndrome do enfraquecimento do filhote também são relatados e devem-se a transmissão do vírus por via transplacentária da fêmea para o filhote, levando a morte embrionária ou a síndrome do enfraquecimento do filhote (PACITTI et al., 1986). Além disso, o FeLV também é responsável por causar uma síndrome semelhante a panleucopenia felina, também chamada de enterite associada ao FeLV ou mieloblastopenia (LUTZ et al., 1995).

### 2.1.3 Alterações hematológicas

Várias alterações hematológicas são descritas quando a infecção progressiva pelo FeLV se desenvolve. A anemia, a trombocitopenia e a leucopenia são as mais relatadas. Causadas pelo potencial do vírus em suprimir a medula óssea, podem ocorrer por meio da replicação ativa, por interrupção ou inativação de genes da célula infectada (ARJONA et al., 2000; HARTMANN, 2006; LEVY et al., 2008; STUTZER et al., 2010).

A anemia é a principal alteração hematológica encontrada (HARTMANN, 2012). Geralmente a anemia causada pelo FeLV é do tipo normocítica e normocrômica ou macrocítica e normocrômica e está associada a baixa contagem de reticulócitos (WHITE e REINE, 2009). Neste caso o que causa a anemia é a infecção primária das células tronco hematopoéticas e a infecção das células do estroma. Além disso o vírus pode causar anemia por outros mecanismos como infiltração neoplásica na medula óssea e expressão de antígenos estranhos ao organismo na superfície das hemácias, levando a anemia hemolítica imunomediada (HARTMANN, 2012a). A infecção pelo FeLV tipo C geralmente está associada a existência de anemia grave com ausência de reticulócitos, enquanto a contagem das demais células permanecem dentro dos valores de referência (LINENBERGER e SHELTON, 1995). A interação entre FeLV tipo C e FLVCR1 (transportador heme) resulta em prejuízo na proteção contra a toxicidade do grupo heme e perda seletiva das unidades formadoras de colônias eritroides (UFC-E) (QUIGLEY et al., 2004).

A trombocitopenia também é um achado comum no perfil hematológico dos gatos infectados com FeLV, devido a produção diminuída secundária a infiltração leucêmica. Observa-se também alterações de tamanho, formato e perda da função causado principalmente pela replicação do vírus dentro das plaquetas (HARTMANN, 2006).

A linfopenia é a alteração leucocitária mais comum, resultante da replicação do FeLV dentro dos linfócitos, causando destruição dos linfócitos CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> (LUTZ et al., 2009). A neutropenia pode ser causada devido a infecção direta dos precursores dos neutrófilos da medula óssea. Sua forma isolada é menos comum, geralmente acontece em associação a outras alterações hematológicas (HARTMANN, 2012a).

## 2.2 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA FELINA (FIV)

### 2.2.1 Etiologia

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) foi descoberto em 1987 por Pedersen e colaboradores, que identificaram um novo retrovírus com tropismo por linfócitos T, responsável por causar uma doença semelhante a síndrome da imunodeficiência adquirida nos humanos. Este vírus pertence ao gênero *Lentivirus* da família *Retroviridae* e possui tropismo para linfócitos, monócitos, macrófagos, células dendríticas e astrócitos, causando de maneira geral a depleção da ação do sistema imune do hospedeiro (SELLON e HARTMANN, 2006).

Assim como o FeLV, o material genético do FIV é composto por RNA, que ao infectar a célula hospedeira irá ser transcrito em DNA e inserido no seu genoma. Após a infecção, os genes *env*, *gag* e *pol* passarão a ser expressos na célula infectada. O gene *env* vai decodificar glicoproteínas de superfície (gp120) e transmembrânica (gp41) que darão origem ao envelope viral. O gene *gag* vai decodificar proteínas estruturais internas que darão origem ao nucleocapsídeo e a matriz. O gene *pol* é responsável por decodificar enzimas como a transcriptase, a protease e a integrase (SYKES, 2014). Além disso também vai decodificar a pirofosfatase desoxiuridina (DU), essencial para a replicação viral em células que não estão em processo de divisão (LERNER et al., 1995).

Existem cinco diferentes subtipos para o FIV (A, B, C, D e E), classificados de acordo com alterações da sequência do gene *env*, sendo o subtipo B o mais prevalente no Brasil (MARTINS et al., 2008).

### 2.2.2 Patogenia e aspectos clínicos da doença

A infecção dos felinos pelo FIV acontece de forma horizontal ou vertical. A infecção horizontal ocorre através da exposição de mucosas (oronasal e vaginal) ao vírus (OBERT e HOOVER, 2000), assim como por inoculação parenteral de partículas virais presentes na saliva ou sangue de um animal infectado (SELLON e HARTMANN, 2006). A forma vertical, mais comum no âmbito experimental, acontece pela transmissão do vírus da mãe para o filhote por via pré ou pós-natal. A infecção transplacentária é responsável por causar abortos, morte fetal e subdesenvolvimento do feto. O filhote que nasce é portador assintomático da doença, porém apresenta deficiência nos linfócitos T. A infecção pós-natal ocorre via colostro, devido à presença de partículas virais que entrarão em contato com a mucosa oral do recém-nascido

(O'NEIL et al., 1995). A principal célula alvo para a replicação primária deste vírus são os linfócitos T CD4+, aonde a molécula CD134 atua como receptor primário de superfície celular através da ligação de gp120 do seu envelope viral (WILLET et al., 2006).

A infecção por FIV apresenta três fases: aguda, subclínica e terminal. A fase aguda está relacionada a viremia primária, aonde sinais clínicos inespecíficos podem ser observados, como hipertermia, linfadenomegalia e letargia (DEL FIERRO et al., 1995; SYKES, 2014). Nesta fase a realização de métodos de detecção indireta do vírus como ELISA podem gerar resultados falsos negativos, pois ainda não existe produção suficiente de anticorpos. Porém, se testado para o próvirus o felino será positivo (HOSIE et al., 2009)

A infecção subclínica ou assintomática, geralmente precede a fase aonde ocorre desenvolvimento de problemas imunológicos e o animal pode permanecer nesta condição por muitos anos sem apresentar nenhum sinal clínico. Nesta fase a viremia permanece baixa (ISHIDA et al., 1992; SYKES, 2014).

Em alguns felinos a fase terminal pode se desenvolver, podendo facilitar infecções oportunistas, doenças neoplásicas, mielossupressão e doença neurológica (SYKES, 2014). Esta última fase é conhecida como Síndrome de Imunodeficiência Felina Adquirida (AIDS felina). Apesar de muitos animais morrerem antes do terceiro ano após a infecção, alguns podem ser resistentes e desenvolver uma viremia persistente com prognóstico desfavorável, caracterizada pelo aumento expressivo do desenvolvimento de doenças crônicas e neoplásicas relacionadas à infecção (HARTMANN, 2011). Os sinais clínicos variam de acordo com a apresentação da doença, ou a existência de infecções secundárias. Entre os sinais inespecíficos podem ser citados a linfadenomegalia persistente e a perda de peso (HOSIE et al., 2009).

Entre as infecções oportunistas que frequentemente acometem os felinos, estão as infecções bacterianas da cavidade oral, infecções bacterianas e parasitárias crônicas de pele, infecções virais persistentes do trato respiratório superior, micoplasmose e toxoplasmose (SYKES, 2010).

Entre as neoplasias associadas ao FIV o mais comum é o linfoma de linfócitos B, no qual o vírus atua de maneira indireta, aumentando o potencial de transformação maligna durante a ativação de linfócitos B policlonais (CALLANAN et al., 1996).

### **2.2.3 Alterações hematológicas**

A anemia, a trombocitopenia e a leucopenia também são alterações hematológicas comuns em gatos infectados por FIV e geralmente estão presentes nas fases sintomáticas da



infecção (aguda ou terminal) (LINEMBERGER e ABKOWITZ, 1995; SHELTON et al., 1990). Na fase aguda a principal alteração hematológica encontrada é a linfopenia e a neutropenia, causadas pela viremia inicial (SYKES, 2014; SELTON e HARTMANN, 2006). A linfopenia é reflexo do declínio acentuado de células T, principalmente CD4+ (SYKES, 2014). Também pode ser visualizada com grande intensidade na fase terminal, aonde valores inferiores a 200/ $\mu$ L são relatados, quando o esperado seria entre 1500 e 7000/ $\mu$ L na contagem destas células (BENDINELLI et al., 1995). Além dos linfócitos, o felino também pode apresentar redução no número de neutrófilos na fase aguda, que não se mantém ao longo do tempo (BARLOUGH et al., 1991).

Por infectar a medula óssea utilizando as células do estroma como reservatório e atuar causando perda da função hematopoiética, é comum o FIV causar também anemia e trombocitopenia (GRADY et al., 1990; TANABE e YAMAMOTA, 2001). A anemia apresenta-se geralmente arregenerativa e doenças concomitantes podem contribuir também para o seu desenvolvimento (SELLON e HARTMANN, 2006).

### 2.3 TRATAMENTO E PREVENÇÃO PARA FELV E FIV

O tratamento dos felinos FeLV e FIV positivos é direcionado para as várias síndromes clínicas que a infecção poderá causar, não existindo necessidade de intervenção terapêutica em pacientes assintomáticos (HARTMANN, 2006; HARTMANN, 2015). Um exemplo são as anemias arregenerativas, aonde são necessárias transfusões periódicas. Nos casos em que a infecção secundária por *Mycoplasma haemofelis* contribui para a anemia, o tratamento com doxiciclina deve ser iniciado (SYKES e HARTMANN, 2014). A concentração de eritropoietina geralmente é normal em felinos com anemia associada ao FeLV e ao FIV, mas o seu uso pode ser útil no tratamento (ARAI et al., 2000).

Geralmente utiliza-se como tratamento para felinos com linfoma o protocolo COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), pois este apresenta maior porcentagem de remissão e maiores taxas de sobrevida. Com relação a leucemia o tratamento torna-se mais complexo pois a maioria dos quimioterápicos são imunossupressores e alguns mielossupressores, tornando o tratamento um risco para o animal (HARTMANN, 2006).

O uso de antibióticos pode ser necessário nos casos em que existe imunossupressão e infecção bacteriana associada (LUTZ et al., 2009). Como a principal alteração causada por FIV

é a imunossupressão, é necessário que a antibioticoterapia seja por um período de tempo maior que em um felino não infectado, por apresentar resposta mais lenta ao tratamento (HOSIE et al., 2006).

Com relação a sensibilidade a medicamentos antivirais, alguns fármacos utilizados para tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem ser utilizados para o FIV. Isso acontece devido a semelhanças na atividade enzimática de ambos os vírus frente alguns inibidores, no entanto o mesmo não acontece com o FeLV (HARTMANN, 2012b). De maneira geral os fármacos antivirais atuam inibindo a enzima transcriptase reversa. Zidovudina, didanosina e plerixaflor são antivirais que demonstraram eficácia *in vitro* contra o FIV, porém quando utilizados *in vivo* todos apresentam graves efeitos adversos como toxicidade neurológica, mielossupressão e hemólise (HARTMANN, 2015).

Os agentes imunomoduladores, como o interferon- $\alpha$  humano, podem ser usados no tratamento de felinos com FeLV e FIV na tentativa de estimular a resposta imune. Contudo, são poucos os estudos controlados realizados para que realmente se comprove a eficácia dessas medicações (HARTMANN, 2006; HOSIE et al., 2009).

Por não existir um tratamento curativo para FeLV e FIV, a prevenção é essencial. O status do felino quanto a infecção deve ser conhecido e o diagnóstico precoce da doença é importante não só para o felino infectado como também para os contactantes (LEVY et al., 2008). Assim que um felino é descoberto positivo para FeLV ou FIV, o mesmo deve ser mantido somente dentro de casa e isolado dos outros felinos, para que não transmita a doença e também para a sua própria proteção, diminuindo então a exposição a patógenos oportunistas (SYKES e HARTMANN, 2014; HOSIE et al., 2009). Indica-se também a castração de machos positivos para FeLV e FIV, pois a agressividade é um dos principais fatores associados a infecção (GLEICH et al., 2009; HOSIE et al., 2009)

A vacinação é outro ponto importante na prevenção do desenvolvimento da doença. No Brasil está disponível para gatos a Fel-O-Vax<sup>®</sup>, vacina inativada contra a rinotraquíte, calicivirose, panleucopenia, FeLV e *Chlamydia psittaci*. Esta vacina não é capaz de proteger o animal contra a infecção do vírus, porém é capaz de proteger contra a infecção progressiva e as doenças associadas ao FeLV, prolongando a expectativa de vida. Por esse motivo, todos os gatos que tiverem expostos a algum fator de risco devem receber a vacina (HOFMANN-LEHMANN et al., 1995; HARTMANN, 2006; SYKES e HARTMANN, 2014). Com relação ao FIV no Brasil, não há vacina disponível. Em países como Estados Unidos da América, Canadá e Austrália existe a Fel-O-Vax FIV<sup>®</sup>, indicada para gatos com alto risco de infecção. É

uma vacina de vírus inativado, contendo os subtipos virais A e D, não estimulando imunidade necessária contra todas as estirpes e subtipos virais (DUNHAM et al., 2006, LEVY et al., 2008).

#### 2.4 ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE FeLV E FIV

Existem vários estudos epidemiológicos a cerca da infecção dos felinos domésticos por esses vírus, sendo que a maioria utiliza a detecção do antígeno capsular p27 do FeLV e do anticorpo contra p24 do FIV no sangue como método de diagnóstico. Em Madri, na Espanha, foram analisadas 180 amostras de sangue de felinos clinicamente saudáveis para a presença da infecção por FeLV e FIV. Destas amostras, 15,6% foram positivas para FeLV e 8,3% para FIV (ARJONA et al., 2000). Em Istambul, na Turquia, 5,8% das 103 amostras testadas foram positivas para o FeLV (YILMAZ e ILGAZ, 2000). Na Alemanha, 17.462 felinos provenientes de clínicas veterinárias e Universidades foram testados em um intervalo de 9 anos e 3,6% foram positivos para FeLV e 3,2% para FIV. Houve uma diferença na idade dos animais infectados por ambos os vírus, sendo que os gatos FIV positivos tinham idade mais avançada. Fatores como acesso à rua e comportamento agressivo foram relacionados a infecção (GLEICH et al., 2009).

No continente africano, em Harare, no Zimbábwe, foram testadas 100 amostras de sangue, coletadas em oito clínicas veterinária e um abrigo para gatos, sendo 41% das amostras positivas para FeLV. Neste estudo, felinos não castrados, habitações com mais de um felino e que possuíam acesso à rua representaram a maioria da população infectada (MUCHAAMBA et al., 2014).

Entre os estudos realizados na América do Norte, dois ocorreram no Canadá. O primeiro estudo reuniu amostras de felinos das 10 províncias do Canadá, totalizando 11144 amostras, sendo que 3,4% foram positivos para a infecção pelo FeLV, 4,3% para o FIV e 0,5% para ambos. Neste estudo foi constatado que felinos adultos e que possuem acesso livre a rua são mais suscetíveis a ambas infecções, enquanto machos não castrados foram mais susceptíveis a infecção por FIV (LITTLE et al., 2009). Em um segundo estudo realizado na região oeste do Canadá, nas províncias de Saskatchewan, Manitoba e Alberta foram analisadas 1205 amostras e 5,5% foram positivas para o FIV. Fatores como agressividade e sexo masculino foram citados como associados a infecção (RAVI et al., 2010).

Nos Estados Unidos da América, na Carolina do Norte foi encontrado prevalência de 7,3% de gatos FIV positivos entre 123 amostras testadas (GRINDEM et al., 1989). Na Florida a prevalência encontrada foi 5,2% para FIV e 3,3% para FeLV no total de 553 amostras testadas.

Neste estudo animais positivos para FeLV apresentaram correlação positiva entre a coinfeção por FIV e *Mycoplasma haemominutum*, e FIV positivos para a coinfeção por *M. haemominutum* e *M. haemofelis* (LURIA et al., 2004).

Na cidade de Mérida no México, de 227 amostras de sangue de felinos domésticos saudáveis provenientes de clínicas e campanhas de castração, 7,5% foram positivos para FeLV e 2,5% para FIV (ORTEGA-PACHECO et al., 2014). Na América Central, na região metropolitana da Costa Rica, de 96 felinos testados para os vírus, 16,7% foram positivos para FeLV e 8,8% para FIV, dos quais predominavam felinos machos (BLANCO et al., 2009).

No Brasil, realizaram-se estudos por meio de análise sorológica ou pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em gatos domésticos nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais. Em São Paulo, a prevalência para a infecção pelo FeLV encontrada em 298 gatos doentes por motivos diversos atendidos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP) foi de 12,5%, dos quais a idade média foi de  $3,23 \pm 3,5$  anos (HAGIWARA et al., 1997). Um segundo estudo realizado no mesmo local demonstrou prevalência de 8% para FeLV, 11,7% para FIV e 0,25% para a associação entre os dois vírus (RECHE JR. et al., 1997). Em um estudo mais recente, onde foram testadas 302 amostras de sangue de gatos provenientes de abrigos e do Centro de Controle de Zoonoses da cidade de Araçatuba (SP), demonstrou que 5,63% foram positivos para o FIV, porém somente 0,33% foram positivos para o FeLV, provavelmente por se tratar de animais que convivem no mesmo conjunto habitacional (SOBRINHO et al., 2011).

No Rio de Janeiro, um estudo com 1094 gatos realizado por Almeida et al. (2012), demonstrou prevalência de infecção pelo FeLV de 11,52%, sendo os principais fatores envolvidos a idade (animais jovens), acesso à rua e coabitação com mais felinos. Em Belo Horizonte (MG), 145 amostras de sangue de felinos domésticos provenientes de abrigos foram analisadas por meio de PCR para a infecção por FIV e 4,14% foram positivas (TEIXEIRA et al., 2007). Um ano mais tarde, um segundo trabalho foi publicado, com 1072 amostras de sangue submetidas a análise por nested-PCR e a prevalência de felinos infectados pelo FeLV foi de 47,5% e o subgrupo viral mais encontrado foi FeLV tipo B (COELHO et al., 2008). Trabalhos mais recentes realizados no estado do Mato Grosso e na Bahia demonstraram prevalências de 4,5% e 3% para a infecção por FeLV e 12,5% e 6% para a infecção por FIV, respectivamente (LACERDA et al., 2017; POFFO et al., 2017). Os dados observados até então demonstram a escassez de estudos epidemiológicos no Brasil e também é possível observar alta prevalência de animais infectados para FeLV, quando comparado com os resultados observados em outros países (HIGIWARA et al., 1997; COELHO et al., 2008; ALMEIDA et al., 2012).

Esses dados demonstram a necessidade da realização de novos estudos epidemiológicos para que práticas de controle e prevenção possam ser implementadas.

Entre os fatores associados a infecção pelo FeLV, os mais citados na literatura são o acesso livre a rua e a idade do felino. Um estudo realizado por Hoover e colaboradores em 1976, demonstrou que a suscetibilidade a infecção pelo FeLV diminuía com o aumento da idade. Dos felinos recém-nascidos submetidos a infecção experimental, 100% apresentaram viremia persistente e doença relacionada ao FeLV. Entre os felinos com 2 semanas a 2 meses de idade 85% apresentaram viremia persistente e doença relacionada ao FeLV e entre os 4 meses a 1 ano de idade, somente 15% apresentaram as alterações. Para o FIV, a agressividade, comportamento de luta e exposição à ambientes externos são os fatores associados mais citados na literatura. Machos adultos e não castrados também são mais predispostos a apresentarem a infecção (SELLON e HARTMANN, 2006; CHHETRI et al., 2015).

Segundo a *American Association of Feline Practitioners* (AAFP), fatores como a idade do felino, o desafio viral o qual está exposto, a patogenicidade individual do agente, a prevalência geográfica da infecção e o histórico de vacinação do animal influenciam no risco de infecção e no desenvolvimento da doença (SCHERK et al., 2013).

## 2.5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE FeLV E FIV

Nos países que possuem práticas de controle e prevenção de FeLV e FIV o diagnóstico acontece frequentemente quando gatos saudáveis são rastreados para essas infecções (SYKES e HARTMANN, 2014). O teste de escolha para o diagnóstico dessas viroses é o ELISA. Este teste é responsável por detectar o antígeno p27 do FeLV circulante na corrente sanguínea (WILLETT e HOSIE, 2013) e detectar anticorpos contra o antígeno viral p24 do FIV (LEVY et al., 2008). Gatos infectados pelo FIV tem baixas cargas virais durante a vida, mas a persistência do vírus na célula do hospedeiro permite a constante produção de anticorpos. Por esse motivo o teste de ELISA para este vírus é voltado a detecção de anticorpo e não antígeno como no caso do FeLV (BENDINELLI et al., 1995; SELLON e HARTMANN, 2006).

Para FeLV, o ELISA apresenta a vantagem de detectar a infecção durante a viremia precoce, sendo que a maioria dos gatos se tornará positivo após 30 dias de infecção. Um felino que foi exposto ao vírus ou a algum fator de risco que predispõem a infecção e apresentar resultado negativo deverá passar pelo teste novamente em 30 dias, pois existe variação no período de antigenemia de cada animal (LEVY et al., 2008). No caso do FIV, gatos que forem testados na fase inicial de infecção podem apresentar resultados negativos devido à baixa

produção de anticorpos então, é recomendado que o teste seja realizado novamente em 60 dias. Resultados falso-positivos podem acontecer em gatos vacinados e filhotes com menos de seis meses, devido a imunidade passiva transferida por mãe infectadas ou vacinada (SELLON e HARTMANN, 2006).

O teste de imunofluorescência direta (IFA) para FeLV detecta antígeno viral intracelular em células como linfócitos, granulócitos e plaquetas de esfregaços sanguíneos ou medula óssea. O antígeno p27 livre é detectado mais precocemente e em quantidades menores no sangue do que o antígeno intracelular, fazendo que o teste de IFA seja menos sensível que o ELISA (FIGUEIREDO e ARAÚJO JUNIOR, 2011). O FeLV pode ser facilmente isolado em culturas de células que poderão ser testadas por ensaios antigênicos ou detecção de RNA viral ou DNA próviral. No entanto, esse método é pouco utilizado por ser de difícil realização e demorar para se obter o resultado (SYKES e HARTMANN, 2014).

O PCR ou PCR em tempo real (RT-PCR) pode ser realizado a partir de sangue total, medula óssea e aspirado de linfonodo sendo capaz de detectar o provírus antes mesmo da produção de antígeno p27 (HARTMANN, 2006). A utilização de testes de PCR obteve ênfase a partir do momento que surgiu evidências da existência de DNA próviral inserido na célula, mesmo no felino negativo na cultura viral (JARRET et al., 1991). O PCR é de grande importância quando existe a suspeita de infecção regressiva, em que o felino não será positivo para FeLV pelos testes convencionais. Acredita-se que algumas doenças como linfomas e síndromes de mielossupressão, em que o felino é negativo para o antígeno p27, podem ser causadas por infecção regressiva pelo FeLV (HERRING et al., 2001). Apesar do PCR ser um teste com alta sensibilidade, resultados falso-negativos podem ser obtidos devido à alta taxa de mutação genética que o retrovírus possui, sendo necessário cautela na interpretação dos resultados (SYKES e HARTMANN, 2014).

A realização de PCR para a detecção de felinos infectados por FIV apresenta algumas limitações. Resultados falso-negativos podem acontecer e a principal causa é quando as sequências de *primers* são montadas com base na sequência gênica de cepas específicas e podem não detectar todos os subtipos de FIV (STEINRIGL e KLEIN, 2003). Com o intuito de minimizar este problema estudos vem utilizando *primers* de regiões conservadas de sequências gênicas do gene gag (CALDAS et al., 2000; LARA et al., 2007; TEIXEIRA, 2007). Outras causas de falso-negativo é quando a carga viral é muito baixa e não pode ser detectada pelo teste (STEINRIGL e KLEIN, 2003).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVOS GERAIS**

Determinar a prevalência da infecção por FeLV e FIV em gatos domésticos na região do Planalto Catarinense e identificar os fatores de risco que estão associados. Identificar as alterações clínicas e hematológicas que acometem os gatos FeLV positivos.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a. Determinar a prevalência da infecção por FeLV e FIV em gatos do Planalto de Santa Catarina utilizando ELISA como métodos de diagnósticos;
- b. Determinar quais são os fatores de risco associados a infecção por FeLV e FIV em gatos no Planalto de Santa Catarina;
- c. Caracterizar as alterações clínicas dos felinos FeLV positivos nesse estudo;
- d. Caracterizar as alterações hematológicas dos gatos infectados por FeLV e FIV.





#### **4 PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS DA LEUCEMIA (FeLV) E IMUNODEFICIÊNCIA (FIV) EM GATOS DO PLANALTO DE SANTA CATARINA**

##### **PREVALENCE AND RELATED FACTORS OF LEUKEMIA VIRUS (FeLV) AND IMMUNODEFICIENCY (FIV) IN CATS FROM SANTA CATARINA PLATEAU**

##### **RESUMO**

O vírus da leucemia felina (FeLV) e o vírus da imunodeficiência felina (FIV) são os agentes infecciosos virais mais importantes em gatos, representando grande prejuízo à saúde e são responsáveis grande número de óbitos. Existem estudos epidemiológicos acerca da infecção por FeLV e FIV em todo o mundo. No entanto, no Brasil há poucos dados e nestes é possível observar alta prevalência de animais infectados. Um estudo transversal foi realizado para determinar a prevalência da infecção pelo FeLV e FIV em gatos do Planalto de Santa Catarina e os fatores associados a infecção. Foram coletadas amostras de sangue de 274 felinos domésticos para a detecção da proteína p27 do FeLV e anticorpos contra a proteína p24 do FIV, utilizando o método de ensaio imunoenzimático direto (ELISA). Realizou-se questionários junto ao tutor e ao médico veterinário do felino para a obtenção dos dados epidemiológicos e por meio da análise de regressão logística determinados os fatores associados a infecção por FeLV e FIV na população estudada. A prevalência encontrada foi 22,26% (61/274) para a infecção por FeLV, 5,84% (16/274) para FIV e 1,46% (4/274) para FeLV e FIV. Gatos com comportamento agressivo (OR=1.18) e machos (OR=2.41) apresentaram maior chance de ser positivos para FeLV. Gatos agressivos (OR= 8.00), machos (OR= 5.87) e mais velhos (OR=1,01) apresentaram maior chance de ser positivo pra FIV. A prevalência para a infecção por FeLV encontrada neste estudo é alta, colocando a população de felinos da região em risco e demonstrando a necessidade de implementação de medidas de controle da disseminação da doença.

**Palavras-chave:** doença viral, diagnóstico, felino, fator de risco

## ABSTRACT

Feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) are the most important viral infectious agents in cats, representing an important amount of deaths. There are epidemiological studies about FeLV and FIV infection worldwide, however, in Brazil there is a lack of data and it is known that there is a high prevalence of infected animals. Therefore, a cross-sectional study was conducted to determine the prevalence and related factors of leukemia virus (FeLV) and immunodeficiency virus (FIV) infection in Santa Catarina Plateau cats. Blood samples from 274 domestic cats were collected for the detection of FeLV p27 protein and antibodies of the FIV p24 protein by direct enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Questionnaires were obtained from the cat's owners and veterinarians to obtain the epidemiological data. Utilizing the logistic regression analysis, the related associated with FeLV and FIV infection were determined in the analyzed population. The prevalence was 22.26% (61/274) for FeLV infection, 5.84% (16/274) for FIV and 1.46% (4/274) for both viruses. Cats that presented aggressive behavior (OR = 1.18) and males (OR = 2.41) were more likely to be FeLV positive. Aggressive (OR = 8.00), males (OR = 5.87) and older cats (OR = 1.01) had a greater chance of testing positive for FIV. The prevalence for FeLV infection found in this study was high, showing that the local feline population is at risk and it is needed to implement measures to control the disease spreading.

**Keywords:** viral disease, diagnosis, feline, risk factor.

### 4.1 INTRODUÇÃO

Os vírus da leucemia felina (FeLV) e imunodeficiência felina (FIV) são patógenos de ampla distribuição mundial (LEVY et al., 2008). O FeLV é responsável por causar principalmente anemia, linfoma e leucemia nos felinos infectados (LUTZ et al., 2009). É transmitido por meio da exposição oronasal ao vírus presente em secreções, do contato direto entre os animais, do uso em conjunto de vasilhas de alimento e através de brigas (WILLET e HOSIE, 2013).

O principal efeito do FIV no organismo infectado é a imunossupressão, mas também pode levar ao desenvolvimento de neoplasias, discrasias sanguíneas devido a mielossupressão e alterações neurológicas (HARMANN, 2012). A infecção dos felinos pelo FIV acontece

principalmente através da inoculação parenteral de partículas virais presentes na saliva ou sangue de um animal infectado (SELLON e HARTMANN, 2006).

O teste de escolha para o diagnóstico de FeLV e FIV é o ELISA, que detecta o antígeno p27 do FeLV circulante na corrente sanguínea (WILLET e HOSIE, 2013) e anticorpos contra a proteína viral p24 do FIV (LEVY et al., 2008).

Existem estudos à cerca da prevalência da infecção por esses vírus em felinos domésticos em todo o mundo. No continente europeu as prevalências encontradas podem variar de 3,6% a 15,6% para FeLV e 3,2% a 8,3% para FIV (ARJONA et al., 2000; YILMAZ E ILGAZ, 2000; GLEICH et al., 2009). No continente americano são encontradas prevalências de 3,3% a 47,5% para FeLV e 2,5% a 12,5% para FIV (GRINDEM et al., 1989; HAGIWARA et al., 1997; RECHE JR. et al., 1997; LURIA et al., 2004; TEIXEIRA et al., 2007; COELHO et al., 2008; BLANCO et al., 2009; LITTLE et al., 2009; RAVI et al., 2010; SOBRINHO et al., 2011; ALMEIDA et al., 2012; ORTEGA-PACHECO et al., 2014; POFFO et al., 2017). Fatores como idade, sexo, acesso à rua e agressividade estão relacionados com maiores taxas de positividade para esses vírus (GLEICH et al., 2009; LITTLE et al., 2009; RAVI et al., 2010).

Apesar do Brasil ser um país extenso em território, são poucos os estudos disponíveis sobre a prevalência desses vírus. Existem dados com relação a prevalência nos estados da Bahia, Minas Gerais, Mato Grosso, Rio de Janeiro e São Paulo (HAGIWARA et al., 1997; RECHE JR. et al., 1997; TEIXEIRA et al., 2007; COELHO et al., 2008; SOBRINHO et al., 2011; ALMEIDA et al. 2012; LACERDA et al., 2017; POFFO et al., 2017). A maioria deles demonstram maior prevalência para a infecção por FeLV, com valores entre 8% e 47,5% e menor para FIV, variando entre 4,14% e 11,7% (HAGIWARA et al., 1997; RECHE JR. et al., 1997; TEIXEIRA et al., 2007; COELHO et al., 2008; ALMEIDA et al. 2012)). Até então não foram encontrados estudos na literatura consultada no estado de Santa Catarina.

Como a disseminação do vírus acontece principalmente por meio do contato direto entre os felinos, identificar os infectados, assim como os fatores de risco que os expõe ao desafio é essencial para a prevenção dessas doenças (WILLET e HOSIE, 2013). Por isso, é necessário a realização de um levantamento epidemiológico adequado, para que se defina a prevalência e o nível de interação entre os dois vírus, colaborando com a compreensão no âmbito saúde-doença na população de felinos domésticos. Portanto, o objetivo deste artigo foi determinar a prevalência das infecções por FeLV e FIV na população de felinos domésticos do Planalto Catarinense e avaliar os principais fatores associados que possam expor a população em estudo ao risco de infecção.

## 4.2 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.2.1 População estudada

Um estudo transversal foi realizado com 274 gatos domésticos atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) do Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC). Localizado no município de Lages, na região central do estado de Santa Catarina, o HCV é o mais antigo e maior hospital veterinário público do estado. Atendendo diversos bairros de Lages e outros municípios, o HCV possui uma grande casuística de atendimentos de cães e gatos, totalizando mais de 5 mil animais atendidos em 2016, destes aproximadamente 1 mil eram gatos.

Foram incluídos neste estudo gatos saudáveis (provenientes de consultas de rotina ou castração) e doentes, sem discriminação de idade, sexo ou raça. A escolha dos animais foi realizada de acordo com a disponibilidade do seu tutor em participar da pesquisa, sendo que o mesmo foi oferecido para todos os atendidos no HCV, no período de novembro de 2015 a outubro de 2016, e que eram oriundos dos municípios da região do Planalto Serrano, no estado de Santa Catarina, Brasil.

A Região do Planalto Serrano é composta por 18 municípios, sendo Lages o maior em termos de habitantes e território, possuindo 2.631,504Km<sup>2</sup> (IBGE, 2014). Não existem estudos, que estimem a população de gatos domésticos na região e por este motivo a mesma foi considerada desconhecida.

O tamanho amostral para o presente estudo foi calculado utilizando Software R *Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria (Package EpiCalc) (Thrusfield, 2007), através da fórmula  $n = \frac{Z \times Z [P(1-P)]}{D^2}$ , de amostragem aleatória simples para populações infinitas, aonde Z se refere ao multiplicador (1,645) obtido por meio do intervalo de confiança desejado (90%), com base na distribuição normal, sendo P a prevalência esperada de 50% e D o erro máximo aceitável na estimativa (0,05). O número mínimo de animais amostrados de forma randômica sistemática foi de 271 felinos.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA) sob o nº 7932191015.

#### **4.2.2 Colheita dos dados epidemiológicos**

Para a inclusão do felino neste estudo um "Termo de consentimento livre e esclarecido" (Anexo 1) foi assinado pelo seu tutor e um questionário (Anexo 2) foi respondido, com o objetivo de encontrar fatores associados com a doença. Foram avaliados as seguintes variáveis: raça, sexo, status reprodutivo, idade, origem, acesso à rua, número de felinos por habitação, comportamento do felino mediante outros gatos.

Quanto a raça, os felinos foram classificados como sem raça definida (SRD) ou com sua raça específica; quanto ao status reprodutivo foram classificados em inteiros ou castrados; quanto a idade, em meses de vida; quanto a origem, em provenientes de criadores ou outros domicílios, nascido na mesma casa aonde habita e animais de rua; se possuem acesso à rua ou não; com relação ao número de felinos na mesma habitação, foram divididos em um animal ou dois ou mais por domicílio; quanto ao comportamento do felino mediante outros gatos, foram divididos em dóceis ou agressivos.

Também foram obtidas informações quando ao cuidado dos tutores com seus animais, como por exemplo: frequência que o felino é levado ao veterinário (primeira vez, a cada trimestre, a cada semestre, todo o ano, somente quando doente); se o felino recebeu algum tipo de vacina (sim ou não) e se sim, qual o tipo e a frequência de vacinação (anual, bienal, esporadicamente).

#### **4.2.3 Processamento das amostras**

As amostras de sangue, entre 3 e 5 mL, foram obtidas por punção da veia jugular e armazenadas em tubos sem anticoagulante para separação do soro. As amostras foram encaminhadas, imediatamente após a coleta, ao Laboratório de Patologia Clínica do HCV/UDESC para a obtenção do soro. Os tubos foram submetidos a centrifugação a 2000g por 10 minutos. O soro obtido foi acondicionado em microtubos e armazenados a -80°C até o momento do processamento.

#### **4.2.4 Detecção de FeLV e FIV por ELISA**

Para a detecção da infecção por FeLV e FIV as amostras foram testadas individualmente utilizando o kit SNAP FIV/FelV Combo Test<sup>®</sup> (*IDEXX Laboratories*) que detecta a proteína p27 do FeLV e anticorpos contra a proteína p24 do FIV. O teste foi realizado de acordo com as

instruções fornecidas pelo fabricante, sendo que as amostras dos soros foram retiradas do congelamento, mantidas em temperatura ambiente de 21°C por aproximadamente 30 minutos e centrifugadas antes do teste.

#### 4.2.5 Análise estatística

Para análise dos dados, foram feitas planilhas no *Excel* e analisadas por meio de estatística descritiva e inferencial. O número de gatos positivos foi calculado de acordo com a idade, sexo, raça, status reprodutivo, origem, acesso à rua, coabitação com mais gatos e comportamento, considerando o número total de amostras testadas e expressa em porcentagem. As variáveis com grandes quantidades de dados em falta (> 10%) e variabilidade limitada (< 20%) não foram incluídas na análise.

Foram construídos dois modelos individuais de análise estatística para testar a hipótese de associação entre resultados positivos para FIV e FeLV e informações específica do hospedeiro. Foi utilizada uma abordagem de regressão logística não condicional. As variáveis independentes submetidas a análise univariada, utilizando o status de infecção do felino para FeLV e FIV (0 = negativo; 1 = positivo) como variável dependente, foram a idade, o sexo, a raça, o estado de vacinação, o acesso à rua, a coabitação com mais gatos e o comportamento. Essas também foram submetidas a avaliação quanto à colinearidade, e não foram encontradas correlações significativas. As variáveis independentes foram testadas utilizando o teste de qui-quadrado e o teste de Wald foi utilizado para a variável idade. Todas as variáveis independentes com  $p < 0,20$  na análise univariada foram consideradas para análise multivariada. Todas as interações bidirecionais entre variáveis nos modelos finais foram avaliadas quanto ao nível de significância  $\alpha = 0,05$ . Os dados gerados foram analisados no software estatístico R, versão 2.13.1.

Para a idade especificamente também foi utilizado o teste de médias, onde os dados inicialmente foram submetidos a análise de normalidade pelo Teste de Shapiro Wilk e os que não possuíam a distribuição normal foram transformados por Log. Em seguida os valores gerados foram avaliados pelo Teste F e pelo Teste de Tukey, ambos a um nível de significância  $\alpha = 0,05$ . Foi utilizado o programa estatístico SISVAR.

### 4.3 RESULTADOS

Foram coletadas amostras de 274 felinos, provenientes de cinco municípios da região do Planalto de Santa Catarina. Entre os municípios coletados, Lages foi o que obteve maior representatividade (268/274), com amostras provenientes de 54 dos 68 bairros da cidade (Anexo 3). Coletou-se também amostras dos municípios de Capão Alto (3/274), Correia Pinto (1/274), Otacílio Costa (1/274) e São Joaquim (1/274). A prevalência total encontrada para FeLV foi 22,26% (61/274), para FIV 5,84% (16/274) e para ambos os vírus 1,46% (4/274). A distribuição de gatos positivos dentro de cada variável pode ser observada na tabela 1.

Tabela 1: Análise descritiva da amostra (n=274) considerando a infecção por FeLV e FIV, de acordo com cada variável e prevalência no Planalto de Santa Catarina, Brasil.

Variáveis	Grupos	Número de gatos por grupo (%)	Prevalência FeLV Positivo (%)	Prevalência FIV Positivo (%)	Prevalência FeLV e FIV Positivos (%)
Raça	Persa	10 (3.65)	0	0	0
	Siamês	19 (6.93)	5 (1.82)	1 (0.36)	0
	SRD	245 (89.42)	56 (20.43)	15 (5.47)	4 (1.46)
Sexo	Macho	115 (41.97)	35 (12.77)	11 (4.01)	3 (1.09)
	Fêmea	159 (58.03)	26 (9.49)	5 (1.82)	1 (0.36)
Castração	Não	149 (54.38)	31 (11.31)	11 (4.01)	2 (0.73)
	Sim	124 (45.26)	30 (10.94)	5 (1.82)	2 (0.73)
	NI	1 (0.36)	0	0	0
Acesso à rua	Não	90 (32.85)	15 (5.47)	2 (0.73)	1 (0.36)
	Sim	184 (67.15)	46 (16.79)	14 (5.11)	3 (1.09)
Coabitação com gatos	Não	110 (40.15)	24 (8.76)	8 (2.92)	2 (0.73)
	Sim	164 (59.85)	37 (13.50)	8 (2.92)	2 (0.73)
Agressividade	Não	151 (55.11)	28 (10.22)	3 (1.09)	1 (0.36)
	Sim	115 (41.97)	31 (11.31)	12 (4.38)	3 (1.09)
	NI	8 (2.92)	2 (0.73)	1 (0.36)	0
Saudáveis	Sim	91 (33.21)	9 (3.29)	2 (0.73)	
	Não	183 (66.79)	52 (18.99)	14 (5.11)	4 (1.46)

SRD: sem raça definida; NI: não informado.

Também foram obtidas informações que ajudam a caracterizar a população de felinos do presente estudo. Quanto aos cuidados dispensados ao serviço veterinário, foi possível observar que somente 40,15% (110/274) haviam recebido algum tipo de vacina, a maioria (59,85% [164/274]) nunca haviam sido vacinados. Somente 8,39% (23/274) dos felinos receberam, no último ano, vacina com proteção contra o FeLV. Grande parte dos tutores, no momento da inclusão no estudo, estavam levando o felino pela primeira vez ao veterinário [49,27% (135/274)] ou tinham o hábito de procurar serviço veterinário somente quando o animal apresentava alguma doença [32,85% (90/274)]. Apenas 17,88% (49/274) dos tutores submetiam o felino a consultas de rotina no mínimo uma vez ao ano.

Também foi possível observar, com relação ao local de origem dos felinos amostrados, que 46,35% (127/274) foram adotados e eram provenientes das ruas, 34,67% (95/274) foram obtidos em outro domicílio, 13,87% (38/274) nasceram na mesma casa aonde habitam e que somente 5,11% (14/274) foram comprados de criadores ou em estabelecimentos veterinários. Também foi realizada análise descritiva e teste de médias quando a idade dos felinos levando em consideração a infecção por FeLV e FIV, os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2: Distribuição da idade em meses dos felinos positivos para FeLV, positivos para FIV e o total de gatos testados no Planalto de Santa Catarina, Brasil.

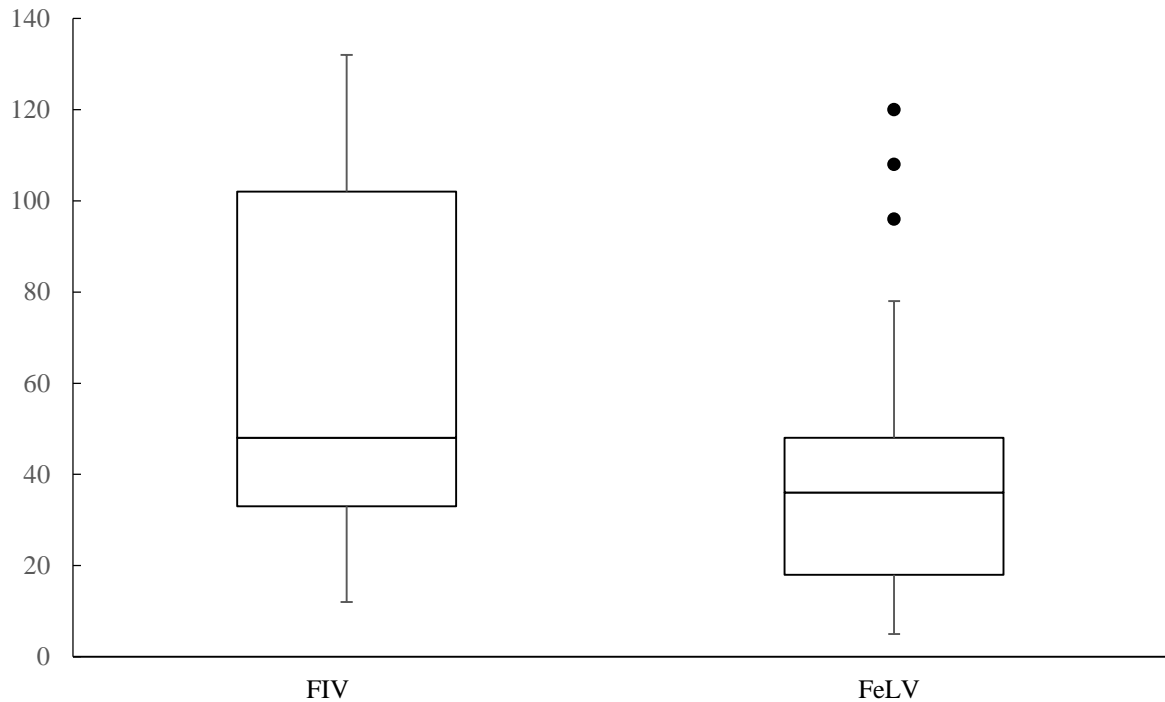
Felinos	Idade		
	Média	Mínima	Máxima
FeLV positivo	38,32 <sup>a</sup>	5	120
FIV positivo	64,25 <sup>b</sup>	12	132
Total	44,66 <sup>a</sup>	3	216

Para letras minúsculas iguais não há diferença significativa ( $P < 0,05$ ) entre as médias, para letras minúsculas diferentes há diferença significativa.



Devido à grande amplitude das idades observadas, os dados brutos foram distribuídos na forma de um gráfico de *Box-plot* (Figura 1), permitindo uma visão mais ilustrativa da dispersão em meses de vida dos felinos FeLV e FIV positivos que fizeram parte do estudo e a visualização das idades discrepantes.

Figura 1: Gráfico para a dispersão das idades (meses) dos felinos FIV e FeLV positivos.



Os resultados da análise estatística para os fatores associados e a positividade para FeLV podem ser observados na Tabela 3. Na análise univariada a infecção por FeLV foi significativamente maior ( $p \leq 0,20$ ) em gatos machos, com livre acesso à rua e que possuíam comportamento agressivo. A análise multivariada apresentou associação significativa ( $p \leq 0,05$ ) em gatos machos, que apresentaram maior chance de ser positivos para FeLV (OR=2.41; IC 95%: 1.33-4.44). Gatos com comportamento agressivo também tiveram maior chance de serem positivos (OR=1.18; IC 95%:1.00-3.30).

Tabela 3: Resultados das análises univariada e multivariada na determinação de fatores associados aos gatos FeLV positivos (n = 61) e negativos (n = 213).

Variável	Grupos	Univariada		Multivariada	
		Valor de p	OR (95% CI)	Valor de p	OR (95% CI)
<b>Idade</b>		0.20	0.99 (0.98-1.00)	0.23	
<b>Raça</b>	Persa	-	-	-	
	Siamês	0,99	-	0,99	
	SRD	0.99	-	0.99	
<b>Sexo</b>	Macho	0.005	2.23 (1.25-4.05)	0.003	2.41 (1.33-4.44)
	Fêmea	-	-	-	-
<b>Castrado</b>	Não	0.30	1.82 (0.98-2.01)	0.34	-
	Sim	-	-		
<b>Acesso à rua</b>	Não	-	-	-	-
	Sim	0.11	1.66 (0.88-3.26)	0.15	
<b>Coabitação com gatos</b>	Não	-	-	-	-
	Sim	0,88	1.04 (0.58-1.88)	0,99	
<b>Agressividade</b>	Não	-	-	-	-
	Sim	0.10	1.62 (0.90-2.91)	0.05	1.18 (1.00-3.30)

SRD: sem raça definida; OR: Odds ratio; CI: intervalo de confiança.

Os resultados obtidos nas análises univariada e multivariada dos fatores associados a positividade para FIV podem ser observados na Tabela 4. A infecção por FIV apresentou correlação significativa ( $p \leq 0,20$ ) na análise univariada com o aumento da idade, sexo masculino, acesso livre à rua e agressividade. Obteve-se associação na análise multivariada com agressividade, onde animais com esse comportamento apresentaram oito vezes mais chances de serem positivos para FIV (OR= 8.00; IC 95%: 2.31-38.20). Gatos machos apresentaram-se aproximadamente seis vezes mais propensos a serem positivos para FIV (OR= 5.87; IC 95%: 1.81-23.42). Por fim animais mais velhos apresentaram maior chance de estarem infectados, onde o aumento de um mês na idade representou o aumento de 1% nas chances de serem positivos (OR= 1.01; IC 95%: 1.00-1.02).

Tabela 4: Resultados da análise univariada e multivariada na determinação de fatores associados aos gatos FIV positivos (n = 16) e negativos (n= 258).

Variável	Grupos	Univariable		Multivariable	
		Valor de p	OR (95% CI)	Valor de p	OR (95% CI)
<b>Idade</b>		0.10	1.00 (0.99-1.01)	0.05	1.01 (1.00-1.02)
<b>Raça</b>	Persa	-	-	-	-
	Siamês	0.99	-	0.99	-
	SRD	0.99	-	0.99	-
<b>Sexo</b>	Macho	0.02	3.25 (1.14-10.59)	0.002	5.87 (1.81-23.42)
	Fêmea	-	-	-	-
<b>Castrado</b>	Não	0.26	1.39 (0.85-2.35)	0.34	-
	Sim	-	-	-	-
<b>Acesso à rua</b>	Não	-	-	-	-
	Sim	0.05	3.62 (1.00-23.40)	0.07	-
<b>Coabitação com gatos</b>	Não	-	-	-	-
	Sim	0.41	0.65 (0.23-1.83)	0.56	-
<b>Agressividade</b>	Não	-	-	-	-
	Sim	0.002	5.74 (1.77-25.68)	0.001	8.00 (2.31-38.20)

SRD: sem raça definida; OR: Odds ratio; CI: intervalo de confiança.

#### 4.4 DISCUSSÃO

O presente estudo epidemiológico demonstrou maior prevalência para a infecção por FeLV (22,26%), que para FIV (5,84%). Os métodos de controle e prevenção de FeLV e FIV são poucos difundidos na região geográfica em questão, o que pode ser confirmado pela ínfima quantidade de animais vacinados contra FeLV (8,39%). Além deste fato, os maiores valores observados para a prevalência para FeLV estão relacionados estritamente a densidade populacional do hospedeiro em questão e ao nível de contato entre os indivíduos da população (FORMONT et al., 1998). Para a densidade populacional dos gatos no Planalto Catarinense, não foram realizados estudos prévios. Porém, é provável que exista um alto nível de contato entre os indivíduos, devido ao grande número de felinos com acesso livre à rua (67,15%) nesse

estudo. Possivelmente, este fato estaria facilitando o contato direto entre os animais. Com relação a infecção por FIV, é provável que os menores valores obtidos para a prevalência devem-se à baixa taxa de transmissão e ao longo período de duração da infecção, o que resultada em baixo impacto do vírus sobre a população (COURCHAMP et al., 1995).

Comparando estudos anteriormente realizados, que utilizaram o mesmo método de diagnóstico, foi possível observar que a prevalência aqui encontrada para FeLV foi maior que para outras regiões do Brasil. No município de São Paulo e no estado do Rio de Janeiro prevalências de 8% e 11,52%, respectivamente, foram obtidas para FeLV (RECHE JR. et al., 1997; ALMEIDA et al., 2012). Com relação ao FIV, a prevalência aqui encontrada foi inferior a obtida no município de São Paulo e Cuiabá (11,7% e 12,5%) e similar ao município de Araçatuba (5,63%) (RECHE JR. et al., 1997; SOBRINHO et al., 2011; POFFO et al., 2017).

Em uma avaliação no âmbito global é possível observar que as prevalências podem variar nas diferentes regiões. Em países desenvolvidos as prevalências obtidas foram: nos Estados Unidos da América, 3,3% para FeLV e 5,2% para FIV; no Canadá, 3,4% para FeLV e 4,3% para FIV; na Alemanha, 3,6% para FeLV e 3,2% para FIV; na Espanha prevalências mais altas foram obtidas, 15,6% para FeLV e 8,3% para FIV (LURIA et al., 2004; LITTLE et al., 2009; GLEICH et al., 2009; ORTEGA-PACHECO et al., 2014). Em países em desenvolvimento como o México prevalência de 7,5% foram encontradas para FeLV, e na Costa Rica de 16,7% para FeLV e 8,8% para FIV (ARJONA et al., 2000; BLANCO et al., 2009;)

Os maiores valores para prevalência da infecção por FeLV obtidos neste estudo em relação aos demais, provavelmente deve-se ao maior número de felinos FeLV positivos observado entre os animais doentes, que constituíram a maior parcela dos felinos amostrados (66,79%). Outros fatores também podem contribuir para as diferentes prevalências encontradas para FeLV e FIV. As variações podem estar relacionadas a diferenças metodológicas de cada estudo em individual, como o tamanho da amostra e a região geográfica estudada (FORMONT et al., 1998; GLEICH et al., 2009; ALMEIDA et al 2012).

A coinfeção por FeLV e FIV são descritas na literatura, porém quando encontradas, apresentam baixa prevalência, assim como foi observado no presente estudo. No Brasil somente um estudo, realizado em Araçatuba relatou essa coinfeção de 0,25% (RECHE JR. et al., 1997). Na América do Norte dois estudos relataram a coinfeção, no Canadá e na Florida, ambos com 0,5% de prevalência (LURIA et al., 2004; LITTLE et al., 2009).

A associação significativa da infecção por FeLV e FIV em gatos machos encontradas neste estudo, está relacionada a maior exposição ambiental de machos, que partem em busca de

fêmeas para o acasalamento e conseqüentemente sofrem com maior quantidade de agentes estressores e patógenos (BERZINS, 2000). Além disso, estão mais propensos a comportamentos agressivos como lutas para proteção do território ou para o cortejo (YILMAZ e ILGAZ, 2000; CHHETRI et al., 2015). A associação da infecção por FIV em gatos machos foi demonstrada em estudos no Brasil (RECHE JR. et al., 1997; SOBRINHO et al. 2011) e em outros países (YILMAZ e ILGAZ, 2000; BLANCO et al., 2009; GLEICH et al., 2009; RAVI et al. 2010). A associação da infecção por FeLV em gatos machos é menos comum, mas vem sendo reconsiderado como um fator associado relevante (ARJONA et al., 2000; GLEICH et al., 2009; AKHTARDANESH et al., 2010). No Brasil um estudo observou maior proporção de machos infectados por FeLV, porém não foi confirmado por análise estatística (HIGIWARA et al., 1997).

O fator agressividade também foi associado a infecção pelos dois vírus, porém este parece estar mais relacionado à infecção por FIV que por FeLV (CHHETRI et al., 2015). Isso é explicado pelo modo de transmissão do FIV, que ocorre principalmente por inoculação parenteral como consequência de mordidas (HOSIE et al., 2009). Em contraste, no FeLV a transmissão é geralmente oro-nasal, pelo contato prolongado com animais infectados (WILLETT e HOSIE, 2013). Quando realizada uma avaliação em conjunto dos fatores associados, gatos machos e agressividade, é possível levantar a hipótese de que estes fatores estejam atuando em sinergismo. A agressividade estaria relacionada ao comportamento territorialista apresentado pelos machos e dessa maneira atua aumentando o risco de infecção através da inoculação parenteral por mordidas. Um estudo realizado na América do Norte pode corroborar com esses resultados, aonde foi encontrada correlação entre gatos que apresentaram feridas ou abscessos e que eram machos, com infecção tanto para FeLV quanto FIV, demonstrando a importância de inoculação de partículas virais através de brigas (GOLDKAMP et al., 2008).

Foi encontrada correlação na análise de regressão quanto a idade apenas para FIV, sendo que gatos com mais idade apresentaram maior chance de serem positivos, resultados também encontrados em outros estudos (YILMAZ e ILGAZ, 2000; GLEICH et al., 2009; CHHETRI et al., 2015). Além disso, quando realizada a avaliação das idades médias, foi possível observar que felinos FIV positivos são mais velhos que e os FeLV positivos (38,32 meses). Esse aumento da idade em comparação com os felinos FeLV positivos, provavelmente ocorre devido ao maior período de incubação relacionado ao FIV, no qual o felino pode permanecer assintomático por anos. Ao contrário do que acontece com os felinos FeLV positivos, onde o impacto sobre a morbidade e a mortalidade são maiores e a suscetibilidade a infecção diminui com o aumento

da idade (HOOVER et al., 1976; HOFMANN-LEHMANN, 1997; KOHMOTO et al., 1998; RAVI et al., 2010). Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo retrospectivo onde as idades médias para felinos FeLV positivos (48 meses) e FIV positivos (96 meses) apresentaram diferença significativa (GLEICH e HARTMANN, 2009).

O acesso à rua foi um dos fatores avaliados no modelo de regressão logística e apresentou associação com a infecção por FeLV e FIV na análise univariada. Inesperadamente este valor não se repetiu na análise multivariada, provavelmente devido à diferença de tamanho entre os grupos, sendo que a maioria dos felinos aqui estudados tem acesso à rua. Este fator foi encontrado em diversos estudos com importante associação para a infecção por FeLV e FIV (COELHO et al., 2008; GOLDKAMP et al., 2008; ALMEIDA et al., 2012; MUCHAAMBA et al., 2014). Não foram encontradas correlações positivas para FeLV e FIV e a coabitação com outros felinos, sugerindo que o contato amigável e prolongado entre esses não foi um fator importante, ao menos para a população em questão.

#### 4.5 CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que a prevalência encontrada para FeLV é maior que em outras regiões do país, e que a infecção por FIV em muito se assemelha. Os dados obtidos com relação aos fatores associados, aos cuidados dos tutores com seu animal, a alta prevalência aqui encontrada para FeLV e a evidência da circulação do FIV na população em questão, demonstram que a população de felinos do Planalto Catarinense apresente alto risco de contrair esses Retrovírus e ressalta a importância do médico veterinário para a implementação de medidas profiláticas para estas infecções.

#### 4.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, N. R. et. al. Prevalence of feline leukemia virus infection in domestic cats in Rio de Janeiro. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 8, p. 583-586, mai. 2012.

ARJONA, A. et al. Seroepidemiological Survey of Infection by Feline Leukemia Virus and Immunodeficiency Virus in Madrid and Correlation with Some Clinical Aspects. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 9, p. 3448–3449, set. 2000.

AKHTARDANESH, B. et al. Feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus and *Toxoplasma gondii* in stray and household cats in Kerman–Iran: Seroprevalence and correlation with clinical and laboratory findings. **Research in Veterinary Science**, v. 89, p. 306–310, abr. 2010.

BERZINS, M. A. V. D. S. 2000. Velhos, Cães e Gatos: Interpretação de Uma Relação. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo. p.162

BLANCO, K. et al. Seroprevalence of Viral Infections in Domestic Cats in Costa Rica. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 71, n. 5, p. 661–663, mai. 2009.

BRASIL. Fundação instituto brasileiro de geografia e estatística **Brasil, grandes regiões e unidades da federação**. Rio de Janeiro: IBGE, 2014.

CHHETRI, B. K. et al. Comparison of risk factors for seropositivity to feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus among cats: a case-case study. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 30, p 1-7, fev. 2015.

COELHO, M. F. et al. Naturally occurring feline leukemia virus subgroup A and B infections in urban domestic cats. **Journal of General Virology**, v. 89, p.2799–2805, nov. 2008.

FORMONT, E.; POINTER, D.; LANGLAIS, M. Dynamics of a feline retrovirus (FeLV) in host populations with variable spatial structure. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**. v. 265. p. 1097-1104, mar. 1998.

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, mai./jun. 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, p. 985-992, jul. 2009.

GOLDKAMP, C. E. et al. Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus in cats with abscesses or bite wounds and rate of veterinarian compliance with current guidelines for retrovirus testing. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 8, abr. 2008.

HARTMANN, K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. **Viruses**, v. 4, p.2684-2710, out. 2012.

HIGIWARA, M. K.; RECHE JÚNIRO, A.; LUCAS, S. R. R. Estudo clínico da infecção de felinos pelo vírus da leucemia felina em São Paulo. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.4, n.1, p.35-38, jan./abr. 1997.

HOFMANN-LEHMANN, R. et al. Parameters of Disease Progression in Long-Term Experimental Feline Retrovirus (Feline Immunodeficiency Virus and Feline Leukemia Virus) Infections: Hematology, Clinical Chemistry, and Lymphocyte Subsets. **Clinical and diagnostic laboratory immunology**, v. 4, n.1, p. 33-42, jan. 1997.

HOOVER, E. A. et al. Feline leukemia virus infection: age-related variation in response of cats to experimental infection. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 57, p. 365-369, ago. 1976.

HOSIE M. J. et al. Feline Immunodeficiency ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and surgery**, v.11, 575-584, jul. 2009.

YILMAZ, H.; ILGAZ, A.; HARBOUR, D. A. Prevalence of FIV and FeLV infections in cats in Istanbul. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.2, p. 69–70, mar. 2000.

KOHMOTO, M. et al. Eight-year observation and comparative study of specific pathogen-free cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus (FIV) subtypes A and B: Terminal acquired immunodeficiency syndrome in a cat infected with FIV Petaluma strain. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 60, p. 315 – 321, 1998.

LACERDA, L. C. et al. 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, mai. 2017.

LEVY, J. et al. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery** v.10, p. 300-316, 2008.

LITTLE, S. et al. Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in Canada. **Canadian Veterinary Journal**. v. 50, n.6, p. 644–648, jun. 2009.

LURIA, B. J.; LEVY, J. K.; LAPINN, M. R. Prevalence of infectious diseases in feral cats in Northern Florida. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 6, p. 287-296, out. 2004.



LUTZ, H. et al. Feline leukaemia: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p.565-574, jul. 2009.

MUCHAAMBA, F. et al. A survey of feline leukaemia virus infection of domestic cats from selected areas in Harare, Zimbabwe. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 85, n. 1, p 1-6, nov. 2014.

ORTEGA-PACHECO, A. et al. Seroprevalence of feline leukemia virus, feline immunodeficiency virus and heartworm infection among owned cats in tropical Mexico. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n. 6, p. 460-464, jun. 2014.

POFFO, D. et al. 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, mai. 2017.

RAVI, M. et al. Naturally acquired feline immunodeficiency virus (FIV) infection in cats from western Canada: Prevalence, disease associations, and survival analysis. **Canadian Veterinary Journal**, vol. 51, n. 3, p.271–276, mar. 2010.

RECHE, J. R. A.; HAGIWARA, M. K.; LUCAS, S. R. R. Clinical study of acquired immunodeficiency syndrome in domestic cats in São Paulo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.34, n.3, p. 152-155, jul. 1997.

SELLON, R. K.; HARTMANN, K. Feline Immunodeficiency Virus Infection. In: GREENE, C. G. **Infectious disease of the dog and cat**. 3ed. Missouri: Elsevier, 2006, p. 105-131.

SOBRINHO, R. S. V. et al. Sorofrequência de infecção pelo vírus da imunodeficiência felina e vírus da leucemia felina em gatos do município de Araçatuba, São Paulo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 48, n. 5, p. 378-383, out. 2011.

STALLIVIERE, F. M. **Ectoparasitos e helmintos intestinais em *Canis familiaris* e *Felis catus domesticus*, da cidade de Lages, SC, Brasil**. 2007, 73f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciência Veterinárias, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual do Estado de Santa Catarina, Lages, 2007

TEIXEIRA, B. M. et al. 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, mar. 2007.

THRUSFIELD, M. Inqueritos. In \_\_\_\_\_, M. **Epidemiologia veterinária**, São Paulo: Rocca, 2004. p. 229-230.

WILLETT, B. J.; HOSIE, M. J. Feline leukaemia virus: Half a century since its discovery. **The Veterinary Journal**, v. 195, p.16-23, jan. 2013.

## 5 ALTERAÇÕES CLÍNICAS E HEMATOLÓGICAS EM GATOS DOMÉSTICOS INFECTADOS PELO VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA (FeLV)

CLINICAL AND HAEMATOLOGICAL CHANGES IN DOMESTIC CATS INFECTED BY THE FELINE LEUKEMIA VIRUS (FELV)

### RESUMO

O vírus da leucemia felina (FeLV) é capaz de induzir o surgimento de neoplasias como o linfoma e também causar graves disfunções do sistema hematológico. Portando o objetivo deste trabalho é descrever as alterações clínicas e hematológicas que acometem os gatos domésticos FeLV positivos. Os felinos foram divididos em 3 grupos: Grupo 1 eram felinos FeLV negativos e assintomáticos (n=80), Grupo 2 FeLV positivos e assintomáticos (n=9) e Grupo 3 FeLV positivos e com doença causada pelo vírus (n=29). A apresentação clínica mais observada nos gatos FeLV positivos e doentes foi palidez de mucosa (65,51% [19/29]); alterações neurológicas (20,69% [6/29]); linfoma (17,24% [5/29]); coinfeções (10,34% [3/29]) e leucemia (6,9% [2/29]). No hemograma, as médias encontradas para o Grupo 3 foram menores que para os Grupos 1 e 2 para contagem de eritrócitos, concentração de hemoglobina, hematócrito (VG) e eosinófilos, enquanto para eritrócitos nucleados foi maior. A média encontrada para volume globular médio foi maior para o Grupo 3 que para o Grupo 1 e para a contagem de plaquetas foi menor. As alterações hematológicas mais encontradas no Grupo 3 foram a anemia [65,51% (19/29)] e a trombocitopenia [62,7% (18/29)]. As alterações clínicas e hematológicas em felinos FeLV positivos e sintomáticos foram mais severas que nos demais grupos.

**Palavras-chave:** anemia, trombocitopenia, linfoma, leucemia.

### ABSTRACT

The Feline Leukemia Virus (FeLV) can induce the growth of neoplasms such as lymphoma and also cause severe hematologic system disorders. The objective of this article is to describe and compare the clinical and hematological changes of the domestic felines infected with FeLV. The felines were divided into three groups. Group 1: seronegative FeLV cats without signs or symptoms (n=80); Group 2: seropositive FeLV cats without signs or symptoms (n=9); Group

3: seropositive FeLV cats with disease related signs and symptoms (n=29). The most common clinical condition in seropositive FeLV patients was pallor of mucous membranes [65, 51% (19/29)], followed by neurological changes [20, 69% (6/29)], lymphoma [17, 24% (5 / 29), secondary infections (10, 34% [3/29]) and leukemia [6.9% (2/29)]. The medium erythrocyte count, hemoglobin concentration, hematocrit (Ht) and eosinophil count were all lower for Group 3 than the other two, while the medium nucleated erythrocyte count was higher. The medium mean globular volume was higher for Group 3 than for Group 1 and the platelet count was lower. The most frequent hematological alterations found in Group 3 were anemia [65, 51% (19/29)] and thrombocytopenia [62,7% (18/29)]. The clinical and hematological changes to symptomatic seropositive FeLV felines are more severe than in the other groups.

**Keywords:** anemia, thrombocytopenia, lymphoma, leukemia

## 5.1 INTRODUÇÃO

O vírus da leucemia felina (FeLV) é um retrovírus com potencial oncogênico, capaz de induzir o surgimento de neoplasias como o linfoma. Esse vírus causa graves disfunções do sistema hematológico, sejam de origem neoplásicas ou não, como a leucemia e as alterações displásicas da medula óssea (HARTMANN, 2011; LUTZ et al., 2009).

O FeLV é transmitido por meio da exposição oronasal, replica-se em linfócitos e macrófagos do tecido linfoide regional e propaga-se no organismo através dos linfócitos e dos monócitos (SPARKES, 1997; WILLETT e HOSIE, 2013). Após o vírus atingir as células da medula óssea, que são de rápida replicação, a fase de viremia acontecerá dentro de algumas semanas ou meses. Essa fase inicial pode estar associada a leve pancitopenia transitória (ROJKO, 1979; LINENBERGER e ABKOWITZ, 1995).

Após a infecção, o curso da doença pode acontecer de maneira progressiva, regressiva, abortivo ou focal. O desfecho dependerá da resposta imune de cada animal e das características do vírus (HOFMANN-LEHMANN et al., 2008). Quando a infecção progressiva se desenvolve, a supressão da medula óssea pode ser causada por replicação ativa do vírus sobre as células tronco hematopoiéticas e infecção das células do estroma da medula óssea, ou por interrupção e inativação de genes de células infectadas levando ao desenvolvimento de anemia arregenerativa e outras discrasias sanguíneas (HARTMANN, 2011; STUTZER et al., 2010; LEVY et al., 2008). Outro mecanismo pelo qual o FeLV causa anemia arregenerativa seria por desenvolvimento de doença crônica, como infecções ou neoplasia (GLEICH e HARTMANN,

2009). A infecção por FeLV tipo C geralmente está associada a existência de anemia grave com ausência de reticulócitos. Por utilizar o transportador heme FLVCR1, amplamente expresso em tecidos hematopoiéticos, resulta em perda seletiva das unidades formadoras de colônias eritroides (UFC-E) (LINENBERGER e SHELTON, 1995; QUIGLEY et al., 2004 SHALEV et al., 2009). A anemia também pode ser resultante de infiltração neoplásica na medula óssea e expressão de antígenos estranhos ao organismo levando a anemia hemolítica imunomediada (HARTMANN, 2012).

A trombocitopenia e a leucopenia também são frequentemente causadas pelo vírus. A contagem plaquetária pode estar diminuída quando existe infiltração leucêmica induzida pelo FeLV. Observa-se também alterações de tamanho, formato e perda da função causado principalmente pela replicação do vírus dentro das plaquetas (HARTMANN, 2011). A linfopenia é resultante da replicação do FeLV dentro dos linfócitos, causando perda dos linfócitos CD4+ e CD8+, assim como pode ser proveniente da atrofia tímica (LUTZ et al., 2009). A neutropenia pode ser causada devido a infecção direta dos precursores dos neutrófilos na medula óssea (HARTMANN, 2012). Devido a essas alterações hematológicas, os felinos infectados por FeLV e com viremia persistente apresentam diversos grau de imunossupressão que pode predispor a infecções secundárias oportunistas (LUTZ et al., 2009).

As alterações clínicas encontradas em felinos com infecção persistente variam, de acordo com a forma de apresentação da doença, que pode ser anemia, neoplasias como linfoma e leucemia e imunossupressão facilitando a infecção por agentes oportunistas (REINACHER, 1989). Comumente os felinos FeLV positivos podem apresentar sinais clínicos inespecíficos como perda de peso, desidratação e linfadenomegalia ou até mesmo serem assintomáticos (ALMEIDA et al., 2016).

O objetivo deste trabalho é descrever e comparar as alterações clínicas e hematológicas que acometem os gatos domésticos FeLV positivos sem e com sinais clínicos relacionados a doença.

## 5.2 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.2.1 População estudada e colheita dos dados

Os felinos aqui utilizados foram selecionados de um estudo transversal para determinar a prevalência da infecção por FeLV e os fatores associados a infecção na região do Planalto Catarinense. A amostra original consistia de 274 gatos domésticos atendidos no HCV

(CAV/UDESC), no período de novembro de 2015 a outubro de 2016 que foram testados para a infecção por FeLV utilizando o *kit SNAP FIV/FeLV Combo Test*<sup>®</sup> (IDEXX Laboratories) que detecta a proteína p27 do FeLV.

Foram revisados os prontuários destes felinos e foram obtidos os dados provenientes da avaliação clínica realizada no momento em que a coleta de sangue para o estudo de prevalência aconteceu. Dados sobre o motivo da consulta, histórico do paciente e exame físico foram obtidos.

Os felinos foram divididos em três grupos a partir da amostra original: Grupo 1, considerado grupo controle, gatos FeLV negativos e sem evidência de sinais clínicos relacionados a qualquer doença; Grupo 2, FeLV positivos e sem evidência de sinais clínicos relacionados a qualquer doença; Grupo 3, FeLV positivos e com doença relacionada ao vírus. Foram excluídos deste estudo os felinos FeLV negativos possuíam outras enfermidades e os felinos FeLV positivos que possuíam infecção concomitante por FIV e doenças não relacionadas ao vírus, como doença do trato urinário inferior, dermatite alérgica a picada de pulgas, miíase, neoplasia de mama, piometra, contusão muscular, fraturas e feridas traumáticas.

### **5.2.2 Colheita de sangue e realização do hemograma**

Para a realização do hemograma amostras de sangue, entre 3 e 5 mL, foram obtidas por punção da veia jugular. Uma fração do volume, de 1 a 2mL, foi armazenada em tubo contendo anticoagulante ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA). As amostras foram encaminhadas, imediatamente após a coleta, ao Laboratório de Patologia Clínica do HCV/UDESC para realização do hemograma.

Após a coleta, a leitura do volume globular foi realizada pela técnica do microhematócrito. A interpretação do resultado foi realizada em um escala de leitura e o resultado final expresso em porcentagem. A contagem total de eritrócitos e leucócitos foram realizadas em contador automático de células (SDH-3 Vet, Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Brasil). Para a contagem diferencial de leucócitos, reticulócitos e estimativa de plaquetas, foi confeccionado esfregaços sanguíneos, coradas com corante hematológico rápido e azul cresil brilhante (reticulócitos) e avaliadas em microscopia óptica de luz (1000x).

### 5.2.3 Análise estatística

Para a análise estatística das variáveis avaliadas no hemograma, foi realizado o teste de Normalidade seguido pelo teste Kruskal-Wallis e Teste de Student-Newman-Keuls para as variáveis não paramétricas ( $P < 0,05$ ), utilizando o programa Sigma Plot 12.0.

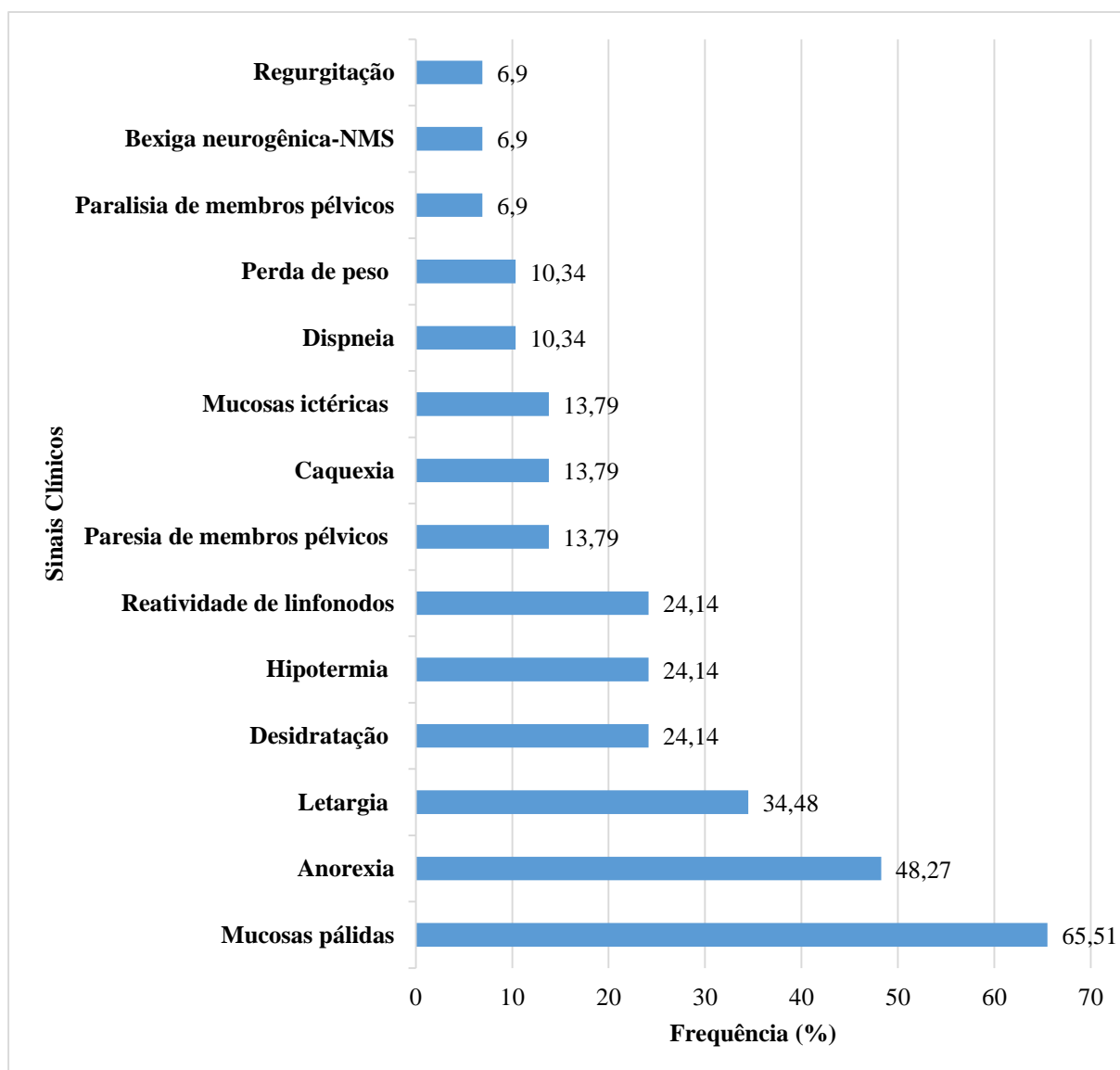
### 5.3 RESULTADOS

Dos 274 felinos que constituíam a amostra original, 118 fizeram parte deste estudo. Compuseram o Grupo 1 (controle), 80 felinos provenientes de avaliações para castração, para doação de sangue e consultas de rotina. Estes não apresentaram alterações no exame clínico e foram negativo para FeLV. O Grupo 2 foi formado por nove animais, provenientes de avaliações para castração, doação de sangue e consulta de rotina. Estes animais também não apresentaram alterações no exame físico, porém foram positivo para FeLV. O Grupo 3 foi composto por 29 felinos FeLV positivos e com sinais clínicos relacionados a infecção por FeLV. Nesse grupo as principais apresentações clínicas foram: palidez de mucosa (65,51% [19/29]); alterações neurológicas (20,69% [6/29]); linfoma (17,24% [5/29]); coinfeções (10,34% [3/29]) e leucemia (6,9% [2/29]).

Para as alterações neurológicas em quatro casos foram observados paresia de membros pélvicos; em dois paralisia de membros pélvicos associada a bexiga neurogênica. Entre os casos de linfoma (n=5) dois foram de mediastino; dois multicêntricos; um de cavidade nasal e ocular. Os casos de linfoma foram diagnosticados por meio de citologia aspirativa por agulha fina ou avaliação histopatológica. Com relação as coinfeções foram diagnosticados um animal com flegmão em membro torácico, cujo o agente infeccioso não foi identificado; um com pneumonia bacteriana, aonde foram isolados *Streptococcus* sp., *Staphylococcus schleiferi coagulans* e *Corynebacterium* sp.; um com peritonite infecciosa felina (PIF), diagnosticada *post-mortem* através da necropsia e avaliação histopatológica.

A classificação dos dois casos de leucemia foi realizada por meio de análise anatomopatológica, sendo uma leucemia linfoide aguda e uma leucemia mieloide crônica. Na avaliação clínica desses pacientes os dois primeiros casos de coinfeção apresentaram mucosas pálidas e o caso de leucemia mieloide crônica apresentou mucosas pálidas e ictéricas. Os sinais clínicos encontrados durante a anamnese e o exame físico dos felinos estão listado na Figura 2.

Figura 2: Sinais clínicos de acordo com a frequência de apresentação pelos gatos domésticos FeLV positivos e com doença relacionada ao vírus (Grupo 3, n= 29).



NMS: neurônio motor superior.

No hemograma, houve diferença significativa ( $P < 0,05$ ) entre as médias encontradas no Grupo 3 para contagem de eritrócitos, concentração de hemoglobina, hematócrito, VGM, eritrócitos nucleados e eosinófilos. Para os Grupos 1 e 2 não houve diferença entre as médias (Tabela 5).



Tabela 5: Valores médios e desvios-padrão ( $\bar{x} \pm s$ ) das variáveis do hemograma dos gatos negativos para FeLV e saudáveis (Grupo 1); positivos para FeLV e saudáveis (Grupo 2); positivos para FeLV e com doença causada pelo vírus (Grupo 3).

Variável do hemograma	Grupo1 (n=80)	Grupo 2 (n=9)	Grupo 3 (n=29)	Valor de referência <sup>1</sup>
Eritrócitos ( $10^6/\text{mL}$ )	8,70 $\pm$ 1,00 <sup>a</sup>	7,94 $\pm$ 1,22 <sup>a</sup>	4,29 $\pm$ 2,61 <sup>b</sup>	05 – 10
Hemoglobina (g/dL)	12,26 $\pm$ 1,45 <sup>a</sup>	11,80 $\pm$ 1,46 <sup>a</sup>	6,22 $\pm$ 3,38 <sup>b</sup>	08 – 15
VG (%)	39,26 $\pm$ 4,58 <sup>a</sup>	37,78 $\pm$ 5,07 <sup>a</sup>	19,93 $\pm$ 11,10 <sup>b</sup>	24 – 45
VGM (fL)	45,25 $\pm$ 3,41 <sup>a</sup>	47,88 $\pm$ 4,01 <sup>ac</sup>	48,25 $\pm$ 7,06 <sup>bc</sup>	39 – 55
CHCM (g/dL)	31,34 $\pm$ 1,66 <sup>a</sup>	31,32 $\pm$ 1,57 <sup>a</sup>	31,84 $\pm$ 2,54 <sup>a</sup>	31 – 35
Eritrócitos nucleados	0,01 $\pm$ 0,11 <sup>a</sup>	0,11 $\pm$ 0,33 <sup>a</sup>	4,96 $\pm$ 11,58 <sup>b</sup>	*
Plaquetas ( $\times 10^3/\text{ml}$ )	382,04 $\pm$ 131,11 <sup>a</sup>	318,00 $\pm$ 82,85 <sup>ac</sup>	285,24 $\pm$ 157,86 <sup>bc</sup>	300 – 800
Leucócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	12,84 $\pm$ 8,35 <sup>a</sup>	12,14 $\pm$ 10,18 <sup>a</sup>	16,76 $\pm$ 18,01 <sup>a</sup>	5,5 - 19,5
Neutrófilos mielócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	0,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>	0,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>	0,21 $\pm$ 0,84 <sup>a</sup>	*
Neutrófilos metamielócitos( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	0,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>	0,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>	0,58 $\pm$ 2,41 <sup>a</sup>	*
Neutrófilos bastonetes ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	0,01 $\pm$ 0,03 <sup>a</sup>	0,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>	1,05 $\pm$ 4,37 <sup>a</sup>	0 – 0,3
Neutrófilos Segmentados ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	7,36 $\pm$ 5,69 <sup>a</sup>	7,48 $\pm$ 6,64 <sup>a</sup>	10,59 $\pm$ 11,05 <sup>a</sup>	2,5- 12,5
Linfócitos imaturos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	0,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>	0,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>	0,26 $\pm$ 1,17 <sup>a</sup>	*
Linfócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	4,13 $\pm$ 3,08 <sup>a</sup>	3,24 $\pm$ 2,84 <sup>a</sup>	3,35 $\pm$ 3,69 <sup>a</sup>	1,5 - 7,0
Linfócitos atípicos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	0,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>	0,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>	0,07 $\pm$ 0,38 <sup>a</sup>	*
Eosinófilos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	1,00 $\pm$ 0,80 <sup>a</sup>	1,22 $\pm$ 1,44 <sup>a</sup>	0,29 $\pm$ 0,58 <sup>b</sup>	0 - 1,5
Basófilos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	0,02 $\pm$ 0,05 <sup>a</sup>	0,02 $\pm$ 0,05 <sup>a</sup>	0,00 $\pm$ 0,00 <sup>a</sup>	Raros
Monócitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	0,27 $\pm$ 0,37 <sup>a</sup>	0,18 $\pm$ 0,22 <sup>a</sup>	0,62 $\pm$ 1,54 <sup>a</sup>	0 - 8,5

Para letras minúsculas iguais não há diferença significativa ( $P < 0,05$ ) entre os momentos, para letras minúsculas diferentes há diferença significativa. <sup>1</sup> valores de referência segundo Weiss e Wardrop (2010). \* células incomuns na circulação sanguínea.

No eritrograma as médias para a contagem de eritrócitos, concentração de hemoglobina e hematócrito dos felinos do Grupo 3 apresentaram-se abaixo do intervalo de referência e foram menores que as encontradas para felinos do Grupo 1 e 2, enquanto a contagem de eritrócitos nucleados apresentou maior média. O VGM apresentou-se dentro do intervalo de referência para os três grupos, porém a média encontrada para o Grupo 3 foi maior que para o Grupo 1.

Com relação a contagem de plaquetas a média encontrada para o Grupo 3 apresentou valores inferiores ao do intervalo de referência e também foi menor que a encontrada para o Grupo 1. No leucograma a média da contagem de eosinófilos foi menor para o Grupo 3, porém o resultado ainda permaneceu dentro do intervalo de referência.

A anemia foi a alteração hematológica mais encontrada, estando presente somente no Grupo 3 e correspondeu a 65,51% (19/29) dos casos. Destas, 89,47% (17/19) foram classificadas como anemia arregenerativa, onde a contagem de reticulócitos apresentou-se abaixo de 60000/ $\mu$ L. Em somente dois animais foi realizada a pesquisa de hemoparasita no esfregaço sanguíneo e não foram encontradas estruturas compatíveis.

Entre os casos de anemia arregenerativa, 70,59% (12/17) foram classificadas como normocítica e normocromica, 17,65% (3/17) normocítica e hipocrômica, 11,76% (2/17) macrocíticas e normocrômicas e 5,88% (1/17) macrocítica e hipocrômica. Eritrócitos nucleados foram encontrados em 52,94% (9/17) e a icterícia estava presente em 17,65% (3/17) destes casos. A anemia regenerativa representou 10,53% (2/19) e foi caracterizada pela alta contagem de reticulócitos. Ambas apresentaram eritrócitos nucleados, em um caso a anemia era macrocítica e hipocrômica e no outro macrocítica e normocrômica. Em um caso a anemia regenerativa estava associada a icterícia.

A trombocitopenia foi a segunda alteração hematológica mais encontrada no Grupo 3, representando 62,7% (18/29), porém somente 33,33% (6/18) apresentaram trombocitopenia com valores inferiores a  $150 \times 10^3$ . Também esteve presente em 26,25% (21/80) dos casos do Grupo 1 e em 66,66% (6/9) dos casos do Grupo 2, porém com menor gravidade o que é representado pela média encontrada para os grupos que se manteve dentro do intervalo de referência.

A média para as demais variáveis permaneceram dentro dos valores de referência. No entanto, foi possível observar algumas alterações dentro dos Grupos 1, 2 e 3. As frequências das alterações encontradas para cada variável avaliada no hemograma dos Grupos 1, 2 e 3 podem ser observada na Tabela 6.

Tabela 6: Frequências das alterações encontradas para cada variável avaliada no hemograma dos felinos negativos para FeLV e sem sinais clínicos (Grupo 1), positivos para FeLV e sem sinais clínicos (Grupo 2) e positivos para FeLV com doença causada pelo

<b>Alteração</b>	<b>Grupo 1 (n=80)</b>	<b>Grupo 2 (n=9)</b>	<b>Grupo 3 (n=29)</b>
<b>Anemia</b>	0	0	65,51% (19/29)
<b>Trombocitopenia</b>	26,25% (21/80)	66,66% (6/9)	62,7 % (18/29)
<b>Leucocitose</b>	12,50% (10/80)	33,33% (3/9)	17,24% (5/29)
<b>Leucopenia</b>	2,50% (2/80)	33,33% (3/9)	13,79% (4/29)
<b>Neutrofilia</b>	11,25% (9/80)	11,11% (1/9)	10,34% (3/29)
<b>Neutropenia</b>	2,50% (2/80)	22,22% (2/9)	17,24% (5/29)
<b>Linfocitose</b>	6,25% (5/80)	11,11% (1/9)	6,9% (2/29)
<b>Linfopenia</b>	3,75% (3/80)	22,22% (2/9)	34,48% (10/29)
<b>Eosinofilia</b>	13,75% (11/80)	33,33% (3/9)	3,45% (1/29)
<b>Basofilia</b>	12,50 (10/80)	0	0
<b>Monocitose</b>	5,25% (5/80)	0	0

Com relação ao Grupo 3, a linfopenia (34,48% [10/29]) foi a que esteve mais presente, seguida pela neutropenia (17,24% [5/29]). Somente para este grupo, em diversos casos foram encontrados neutrófilos em vários períodos de maturação (bastonetes, mielócitos e metamielócitos) (24,14% [7/29]) e linfócitos imaturos (10,34% [3/29]).

Foi comum neste estudo as alterações hematológicas estarem presentes para mais de um tipo celular simultaneamente. Somente em 31,03% (9/29) dos casos do Grupo 3 foi encontrado o acometimento de um tipo celular. Deste a trombocitopenia estava presente em 44,44% (4/9) dos casos, a linfopenia em 44,44% (4/9) e a anemia em 11,11% (1/9). Em somente um caso (3,44% [1/29]) do Grupo 3 todos os tipos celulares apresentavam a contagem diminuída, caracterizando pancitopenia.

#### 5.4 DISCUSSÃO

As apresentações clínicas dos felinos FeLV positivos com doença causada pelo vírus (Grupo 3) estão de acordo com as citadas na literatura (HARTMMAN, 2012). A frequência das

doenças não neoplásicas apresentadas foram maiores que as neoplásicas. Outros dois estudos demonstraram resultados semelhantes (FRANCIS et al., 1979; REINACHER, 1989). Neste trabalho palidez de mucosa foi a apresentação clínica mais importante. Este resultado é um reflexo do grande número de animais que apresentaram anemia, sendo esta uma das principais alterações hematológicas encontradas em felinos FeLV positivos (RECHE JR et al., 1997; ARJONA et al., 2000; ALMEIDA et al., 2016).

A frequência de alterações neurológicas (20,69%), demonstradas neste estudo através de paresia ou paralisia de membros pélvicos e bexiga neurogênica foi maior que a observada em outros estudos, que demonstraram ocorrência de 4,35% e 3,7% (YILMAZ e ILGAZ, 2000; COLLADO et al., 2012). Doenças neurológicas causadas pelo FeLV podem ocorrer na forma de neuropatias periféricas, na qual o felino poderá apresentar alterações como Síndrome de Horner e anisocoria, ou na forma de doença neurológica central como no caso dos linfomas de sistema nervoso central (LUTZ et al., 2009). A mielopatia associada ao FeLV (FAM) é causada por degeneração difusa da substância branca da medula espinhal devido ao efeito citopático do vírus sobre a medula espinhal. Esse causa o desenvolvimento de síndromes neurológicas geralmente caracterizadas por ataxia, hiperestesia e paresia progredindo para paralisia (CARMICHAEL et al., 2002).

Apesar de não ter sido realizado o diagnóstico definitivo de qual enfermidade estaria levando ao desenvolvimento de alterações neurológicas nos felinos infectados, é possível que os felinos que apresentaram paralisia de membros pélvicos associados a bexiga neurogênica tenham desenvolvido neoplasia de sistema nervoso central, em específico afetando a medula espinhal. Uma vez que a paralisia ou paresia de membros pélvicos associada a existência de alterações neurológicas relacionadas a bexiga, sejam de origem do neurônio motor superior ou inferior, são sinais clínicos comuns durante a avaliação neurológica de felinos com tumores na medula espinhal (MARIONI-HENRY et al., 2008).

O linfoma e a leucemia foram os dois processos neoplásicos induzidos pelo vírus encontrados neste estudo, e ambos são comuns em gatos FeLV positivos (HOFMANN-LEHMANN et al., 1997; BEATTY, 2014). O FeLV é reconhecido por sua capacidade de causar o desenvolvimento de linfoma, sendo que gatos positivos para o vírus possuem 60 vezes mais chance de desenvolver esta doença (SHELTON et al., 1990). Linfomas mediastinais, multicêntricos e extranodais são associados ao FeLV (MEICHNER et al., 2015). Esses neoplasmas são geralmente de origem em linfócitos T (CALLANAN et al., 1996). A leucemia relacionada ao FeLV pode ser do tipo mieloide ou linfoide. Tanto a leucemia, quanto o linfoma

podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da anemia e geralmente estão associadas a alteração em mais de um tipo celular, devido a doença mieloproliferativa (HARTMANN, 2012).

Infecções oportunistas também foram relatadas neste estudo e são comuns nos felinos com viremia persistente, devido a imunossupressão causada pelo vírus (LUTZ et al., 2009). A imunidade do felino infectado por FeLV é naturalmente diminuída, não somente pela linfopenia e neutropenia induzida pela replicação viral nestas células, como também pela atrofia tímica, depleção das zona paracorticais de nódulos linfáticos, diminuição da função quimiotática e fagocitária dos neutrófilos, e alteração na produção ou resposta a citocinas (HARTMANN, 2012). Apesar deste fato, não é possível concluir que as infecções concomitantes aqui apresentadas sejam consequência direta da infecção pelo FeLV.

Todas as alterações encontradas durante o exame físico condizem com as doenças apresentadas. Ataxia, paresia, paralisia e atonia de bexiga são alterações clínicas relacionadas ao linfoma de sistema nervoso central ou a mielopatia associada ao FeLV (FAM), assim como a dispneia e a regurgitação são ao linfoma de mediastino (CARMICHAEL et al., 2002; FABRIZIO et al., 2013). Em felinos anêmicos os principais sinais clínicos encontrados são mucosas pálidas e letargia (TOCHETTO et al., 2011). Muitos dos sinais clínicos encontrados neste estudo são inespecíficos, como letargia, desidratação, linfadenomegalia, perda de peso e anorexia. Todos esses sinais estão associados a infecção por FeLV em felinos sintomáticos, sem implicar com a síndrome clínica apresentada (YILMAZ e ILGAZ, 2000; ALMEIDA et al., 2016).

A anemia foi a alteração hematológica mais encontrada, estando presente somente em felinos sintomáticos (Grupo 3). Um estudo semelhante demonstrou que gatos FeLV positivos e sintomáticos apresentaram maior frequência de anemia que os assintomáticos (COLLADO et al., 2012). A principal forma de anemia encontrada neste estudo foi a arregenerativa, do tipo normocítica e normocrômica, comprovada pelas menores médias para a contagem de eritrócitos, concentração de hemoglobina, VG e pela maior média encontrada para o VGM, associada a baixa contagem de reticulócitos. Resultados semelhantes foram observados em outro estudos que investigaram parâmetros hematológicos em felinos infectados por retrovírus (HOFMANN-LEHMANN, 1997; GLEICH e HARTMANN, 2009; COLLADO et al., 2012; MUCHAAMBA et al., 2014).

A anemia isolada e do tipo arregenerativa aconteceu somente em um felino. Geralmente este tipo de anemia está associada a infecção pelo FeLV tipo C, que leva a redução seletiva das células precursoras eritroides na medula óssea (ONIONS et al., 1982; LINENBERGER e

SHELTON, 1995). O tipo viral mais encontrado em um estudo realizado numa população de gatos em Minas Gerais foi FeLV tipo B, em associação com coinfeções do FeLV tipo A (COELHO et al., 2008). Não foi encontrada na literatura consultada estudos no Brasil que tenham descrito FeLV tipo C.

A anemia associada a icterícia, provavelmente deve-se a anemia hemolítica imunomediada causada pelo vírus. Três casos estavam associados a anemia arregenerativa, dos quais um foi diagnosticado com leucemia mieloide crônica. A anemia hemolítica desenvolve-se na infecção pelo FeLV devido a expressão de antígenos estranhos na superfície das hemácias levando-as a destruição. Nesse caso a ausência de regeneração dos eritrócitos pode ser explicada pela incapacidade da medula óssea em realizar eritropoiese devido a ação direta do vírus sobre as células tronco hematopoéticas e por infiltração neoplásica que se justificaria no processo de leucemia (LEVY et al., 2008; STUTZER et al., 2010; HARTMANN, 2012).

Em muitos gatos FeLV positivos a micoplasmose é um importante fator associado ao desenvolvimento de anemia hemolítica. É descrito na literatura correlação positiva entre felinos FeLV positivos e coinfeção com *Mycoplasma haemominutum* (LURIA et al., 2004). Aqui somente dois casos de anemia foram investigados para a presença do hemoparasita, por este motivo a micoplasmose é uma causa de anemia que não pode ser descartada.

A presença de células imaturas nos gatos do Grupo 3 foi comum. Em todos os casos de anemia regenerativa e em mais da metade dos casos de anemia arregenerativa, foram encontrados eritrócitos nucleados. Estas células estão presentes na circulação sanguínea secundárias a um processo de reticulocitose, como no caso da anemia hemolítica ou devido ao bloqueio de maturação da linhagem eritroide em doenças mieloproliferativas (WEISS e WARDROP, 2010). Em diversos casos, neutrófilos em vários estágios de maturação e linfócitos imaturos foram observados. Nos gatos neutropênicos pode ocorrer a parada da maturação dos estágios de mielócito e metamielócito secundários ao processo de hipoplasia mieloide (HARTMANN, 2012).

A trombocitopenia foi a segunda alteração hematológica mais observada para felinos FeLV positivos, porém o número de casos relacionados a trombocitopenia grave foi baixo para os felinos do Grupo 3 e inexistentes para felinos do Grupo 2. Mesmo estando entre as principais alterações hematológicas causadas pelo vírus, é frequentemente citada na literatura apresentando menor ocorrência que a anemia e leucopenia (GLEICH e HARTMANN, 2009; COLLADO et al., 2012; MUCHAAMBA et al., 2014). Apesar de somente os felinos do Grupo 3 terem apresentado menores contagens de plaquetas, a trombocitopenia foi relatada a partir da segunda semana de inoculação do vírus, em infecções virais agudas (BOYCE et al., 1986).

Embora não tenha-se encontrado diferença estatística entre as médias, quando realizada uma avaliação individual de cada felino, a linfopenia foi a alteração leucocitária mais prevalente para os Grupo 2 e 3 e apresentou baixa ocorrência no Grupo 1. Esta é uma alteração leucocitária frequentemente observada em felinos FeLV positivos (HOFMANN-LEHMANN, 1997). O aparecimento de citopenias foi mais frequente na avaliação hematológica dos felinos dos grupos 2 e 3, mas citofilias também foram observadas. Collado e colaboradores (2012) também encontraram resultados semelhantes. Os gatos sintomáticos (Grupo 3) demonstraram citopenias mais intensas provavelmente devido ao processo de replicação viral ativo, resultado demonstrado em outro estudo (GLEICH e HARTMANN, 2009). Também foi comum a presença de alterações hematológicas em mais de um grupo celular ao mesmo tempo. Bicitopenias e pancitopenias são comuns em infecções causadas pelo FeLV principalmente pelo desenvolvimento da Síndrome Mielodisplásica (MDS) (HISASUE et al., 2001).

## 5.5 CONCLUSÃO

Neste estudo as apresentações clínicas para os gatos FeLV positivos, estão de acordo com as relatadas na literatura, porém demonstraram maior ocorrência de alterações neurológicas do que o esperado, refletindo a importância de estudos que permitam entender melhor a patogênese da infecção por FeLV. A anemia arregenerativa, principal alteração hematológica encontrada, associada com as alterações clínicas dos felinos FeLV positivos demonstram o caráter grave e geralmente irreversível da doença, causando grande prejuízo a saúde do felino acometido.

## 5.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, N. R.; SOARES L. C.; WARDINI A. B. Alterações clínicas e hematológicas em gatos domésticos naturalmente infectados pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV). **Revista de Saúde**. v. 07, n. 1, p. 27-32, jan./jun. 2016.

ARJONA, A. et al. Seroepidemiological Survey of Infection by Feline Leukemia Virus and Immunodeficiency Virus in Madrid and Correlation with Some Clinical Aspects. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 9, p. 3448–3449, set. 2000.

BEATTY, J. Viral causes of feline lymphoma: Retroviruses and beyond. **The Veterinary Journal**. v.201, n. 2, p. 174-80, mai. 2014. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.05.026.

BOYCE, J. T. et al. Feline Leukemia Virus-Induced Thrombocytopenia and Macrothrombocytosis in Cats. **Veterinary Pathology**, v. 23, p. 16-20, 1986.

CALLANAN, J. J. et al. Histologic classification and immunophenotype of lymphosarcomas in cats with naturally and experimentally acquired feline immunodeficiency virus infections. **Veterinary Pathology**, v.33, p. 264-27, mai. 1996.

CARMICHAEL, K. P.; BIENZLE, D.; MCDONNELL, J. J. Feline Leukemia Virus–associated Myelopathy in Cats. **Veterinary Pathology** v. 39, p. 536–545, set. 2002.

COELHO, M. F. et al. Naturally occurring feline leukemia virus subgroup A and B infections in urban domestic cats. **Journal of General Virology**, v. 89, p.2799–2805, nov. 2008.

COLLADO, M. V. et al. Epidemiological Aspects and Clinicopathological Findings in Cats Naturally Infected with Feline Leukemia Virus (FeLV) and/or Feline Immunodeficiency Virus (FIV). **Journal of Veterinary Medicine**, v. 2, p. 13-20, mar. 2012.

FABRIZIO, F. et al. Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. Disponível em: <  
<http://jfm.sagepub.com/content/early/2013/12/20/1098612X13516621>>. Acessado em: 01 de jun. 2017.

FRANCIS, D. P. et al. Feline leukemia virus infections: the significance of chronic viremia. **Leukemia Research**, v. 3, n. 6, p. 435-441, 1979.

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, mai./jun. 2009.

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

HARTMANN, K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. **Viruses**, v. 4, p.2684-2710, out. 2012.

HISASUE M. et al. Hematologic Abnormalities and Outcome of 16 Cats with Myelodysplastic Syndromes. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, p. 471–477, 2001.



HOFMANN-LEHMANN, R. et al. Parameters of Disease Progression in Long-Term Experimental Feline Retrovirus (Feline Immunodeficiency Virus and Feline Leukemia Virus) Infections: Hematology, Clinical Chemistry, and Lymphocyte Subsets. **Clinical and diagnostic laboratory immunology**, v. 4, n.1, p. 33-42, jan. 1997.

HOFMANN-LEHMANN, R. et. al. How molecular methods change our views of FeLV infection and vaccination. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, n 123, p. 119–123, jan. 2008.

YILMAZ, H.; ILGAZ, A.; HARBOUR, D. A. Prevalence of FIV and FeLV infections in cats in Istanbul. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.2, p. 69–70, mar. 2000.

LEVY, J. et al. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery** v.10, p. 300-316, 2008.

LINENBERGER, M. L.; ABKOWITZ, J. L. Haematological disorders associated with feline retrovirus infections. **Baillibre's Clinical Haematology**, v. 8, n. 1, p.73-112, mar. 1995

LINENBERGER, M. L.; SHELTON, G. H. Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. **Seminars in veterinary medicine and surgery**, v. 10, n. 4, p. 220-233, nov. 1995.

LURIA, B. J.; LEVY, J. K.; LAPINN, M. R. Prevalence of infectious diseases in feral cats in Northern Florida. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 6, p. 287-296, out. 2004.

LUTZ, H. et al. Feline leukaemia: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p.565-574, jul. 2009.

MARIONI-HENRY K. et al. Tumors affecting the spinal cord of cats: 85 cases (1980–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 2, jan. 2008.

MEICHNER, K. et al. Changes in prevalence of progressive feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma in Germany. **Veterinary Record**, v. 171, out, 2012.

MUCHAAMBA, F. et al. A survey of feline leukaemia virus infection of domestic cats from selected areas in Harare, Zimbabwe. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 85, n. 1, p 1-6, nov. 2014.

ONIONS, D. et al. Selective effects of feline leukemia virus on early erythroid precursors. **Nature**, v.296, p.156-158, mar. 1982.

QUIGLEY, J. G. et al. Identification of a Human Heme Exporter that Is Essential for Erythropoiesis. **Cell**, v. 118, p.757–766, set. 2004.

RECHE, J. R. A.; HAGIWARA, M. K.; LUCAS, S. R. R. Clinical study of acquired immunodeficiency syndrome in domestic cats in São Paulo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.34, n.3, p. 152-155, jul. 1997.

REINACHER, M. Diseases Associated with Spontaneous Feline Leukemia Virus (FeLV) Infection in Cats. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 21, p. 85-95, mai. 1989.

ROJKO, J. L. et al. Pathogenesis of experimental feline leukemia virus infection. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 63, n. 3, p.759-768, set. 1979.

SHALEV, Z. et al. Identification of a Feline Leukemia Virus Variant That Can Use THTR1, FLVCR1, and FLVCR2 for Infection. **Journal of virology**, v.38, n.13, p. 6706–6716, abr. 2009.

SHELTON, G. H. et al. Feline Immunodeficiency Virus and feline leukemia virus Infection and their relationships to lymphoid malignancies in cats: a retrospective study (1968-1988). **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 3, p. 623-630, 1990.

SPARKES, A. H. Feline leukaemia virus: a review of immunity and vaccination. **Journal of Small Animal Practice**, v. 38, p.187-194, mai. 1997.

STUTZER, B. et al. Role of latent feline leukemia virus infection in nonregenerative cytopenias of cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 192-197, jan. 2010.

TOCHETTO, C. et al. Aspectos epidemiológicos, clínicos, hematológicos e anatomopatológicos da leucemia eritroide aguda (LMA M6) em gatos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.31, n.7, p.610-619, jul. 2011.

WEISS, D. J.; WARDROP K. J. **Schalm's veterinary hematology**. 6ed. Ames: Blackwell Publishing Ltd, 2010. 1206 p.

WILLETT, B. J.; HOSIE, M. J. Feline leukaemia virus: Half a century since its discovery. **The Veterinary Journal**, v. 195, p.16-23, jan. 2013.



## 6 CONCLUSÃO

A prevalência encontrada para a infecção por FeLV no Planalto Catarinense foi maior que a encontrada em outros estudos realizados no país e no exterior. Apesar da prevalência encontrada para a infecção por FIV ser semelhante aos países desenvolvidos, este vírus também se encontra em circulação na população estudada. A agressividade, a idade e o gênero foram os fatores associados a infecção pelos Retrovirus. Uma vez que a disseminação do FeLV e do FIV acontece principalmente através do contato direto com felinos infectados, a alta prevalência de FeLV, a presença de FIV e a ampla exposição à fatores associados reconhecidos na literatura evidenciam o alto risco que a população de felinos do Planalto de Santa Catarina se encontra em adquirir esses vírus.

As alterações clínicas mais encontradas em felinos FeLV positivos e sintomáticos foram a palidez de mucosas, as alterações neurológicas e o linfoma. Entre as alterações hematológicas a anemia arregenerativa foi a mais importante. Tanto as alterações clínicas como hematológicas foram de caráter grave. Confirmando que além do vírus estar presente em uma grande parcela da população estudada, também causa grave prejuízo à saúde do animal infectado.

Os resultados obtidos, associados ao elevado número de gatos como acesso livre à rua e a baixa adesão de vacinas contra o FeLV, demonstra a necessidade da implementação de campanhas de controle e prevenção, focadas diretamente na conscientização dos tutores. Os malefícios que as infecções virais por FeLV e FIV podem causar à saúde do felino devem ser enfatizados, e a prevenção deve ser implementada por meio da vacinação de todos os gatos que estejam expostos a fatores associados a infecção por FeLV. Os tutores também devem estar conscientes da necessidade da identificação e segregação dos animais FeLV e FIV positivos, impedindo seu acesso à rua, contato com outros felinos e então a disseminação do vírus, minimizando o impacto deletério sobre a população em questão.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO (ABINPET)- **Setor pet deve crescer 7,4% até o final de 2015, mas não sem efeitos da crise.** Disponível em: < <http://abinpet.org.br/site/setor-pet-deve-crescer-74-ate-o-final-de-2015-mas-nao-sem-efeitos-da-crise/>>. Acesso em 24 de fevereiro de 2016.

ALMEIDA, N. R. et. al. Prevalence of feline leukemia virus infection in domestic cats in Rio de Janeiro. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 8, p. 583-586, mai. 2012.

ALMEIDA, N. R.; SOARES L. C.; WARDINI A. B. Alterações clínicas e hematológicas em gatos domésticos naturalmente infectados pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV). **Revista de Saúde**. v. 07, n. 1, p. 27-32, jan./jun. 2016.

ARAI, M. et al. 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, nov. 2000.

ARJONA, A. et al. Seroepidemiological Survey of Infection by Feline Leukemia Virus and Immunodeficiency Virus in Madrid and Correlation with Some Clinical Aspects. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 9, p. 3448–3449, set. 2000.

BARLOUGH, J. E. et al. Acquired immune dysfunction in cats with experimentally induced feline immunodeficiency virus infection: comparison of short-term and long-term infections. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 4, p.219–227, 1991.

BENVENISTE, R. E., SHERR, C. J., TODARO, G. J. Evolution of type C viral genes: Origin of feline leukemia virus. **Science**, v. 190, p. 886–888, jul. 1975.

BENDINELLI, M. et al. Feline Immunodeficiency Virus: an Interesting Model for AIDS Studies and an Important Cat Pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 8, n.1, p. 87–112, jan. 1995.

BLANCO, K. et al. Seroprevalence of Viral Infections in Domestic Cats in Costa Rica. The **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 71, n. 5, p. 661–663, mai. 2009.

BOLIN, L. L.; LEVY, L. S. Viral Determinants of FeLV Infection and Pathogenesis: Lessons Learned from Analysis of a Natural Cohort. **Viruses**, v. 3, p. 1681-1698, set. 2011.

BRASIL. Fundação instituto brasileiro de geografia e estatística. **Pesquisa nacional de saúde: 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências: Brasil, grandes regiões e unidades da federação.** Rio de Janeiro: IBGE, 2015. 100 p.

CALDAS, A. P. F. et al. Detecção do provírus da Imunodeficiência Felina em gatos domésticos pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 20, n. 1, p. 20-25, jan./mar. 2000.

CALLANAN, J. J. et al. Histologic classification and immunophenotype of lymphosarcomas in cats with naturally and experimentally acquired feline immunodeficiency virus infections. **Veterinary Pathology**, v.33, p. 264-27, mai. 1996.

CARMICHAEL, K. P.; BIENZLE, D.; MCDONNELL, J. J. Feline Leukemia Virus–associated Myelopathy in Cats. **Veterinary Pathology** v. 39, p. 536–545, set. 2002.

CHHETRI, B. K. et al. Comparison of risk factors for seropositivity to feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus among cats: a case-case study. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 30, p 1-7, fev. 2015.

COELHO, M. F. et al. Naturally occurring feline leukemia virus subgroup A and B infections in urban domestic cats. **Journal of General Virology**, v. 89, p.2799–2805, nov. 2008.

DUNHAM, S.P. Limited efficacy of an inactivated feline immunodeficiency virus vaccine. **Veterinary Record**. v. 158, p. 561-562, abr. 2006.

DEL FIERRO, G. M. et al. Quantification of lymph - adenopathy in experimentally induced feline immunodeficiency virus infection in domestic cats. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.46, p. 3-12, mai. 1995.

FABRIZIO, F. et al. Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. Disponível em: <  
<http://jfm.sagepub.com/content/early/2013/12/20/1098612X13516621>>. Acessado em: 01 de jun. 2017.

FAN, H. Leukemogenesis by moloney murine leukemia virus: A multistep process. **Trends Microbiol**, v. 5, p. 74–82, fev. 1997.



FIGUEIREDO, S. A.; ARAÚJO JUNIO, J. P. 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**, Santa Maria, v.41, n.11, p.1952-1959, nov. 2011.

FUJINO, Y.; OHNO, K.; TSUJIMOTO, H. Molecular pathogenesis of feline leukemia virus-induced malignancies: Insertional mutagenesis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 123, p. 138-143, jan. 2008.

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, p. 985-992, jul. 2009.

GHOSH, S. K.; FALLER, D. V. **Feline Leukemia Virus Long Terminal Repeat Activates Collagenase IV Gene Expression through AP-1**. *Journal of Virology*, v. 73, n. 6, p. 4931-4940, jun. 1999.

GRADY, H. et al. Hematologic Manifestations of Feline Immunodeficiency Virus Infection. **Blood**, v. 76, n. 6, p. 1104-1109, set. 1990.

GRINDEM, C. B. et al. Seroepidemiologic survey of feline immunodeficiency virus infection in cats of Wake County, North Carolina. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.194, .n. 2, p. 226-228, jan. 1989

HARDY JUNIOR, W. D. et. al. Biology of Feline Leukemia Virus in the Natural Environment. **Cancer Research**, v. 36, p.582-588, fev. 1976.

HARTMANN, K. Feline Leukaemia Virus Infection. In: GREENE, C. G. **Infectious disease of the dog and cat**. 3 ed. Missouri: Elsevier, 2006, p. 105-131.

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

HARTMANN, K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. **Viruses**, v. 4, p.2684-2710, out. 2012a.

HARTMANN, K. Antiviral and immunomodulatory chemotherapy. In: Greene C E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 4 ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders, 2012b, p. 1-24.

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

HERRING, E. S. et al. Detection of feline leukaemia virus in blood and bone marrow of cats with varying suspicion of latent infection. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, p. 133-141, set. 2001.

HIGIWARA, M. K.; RECHE JÚNIRO, A.; LUCAS, S. R. R. Estudo clínico da infecção de felinos pelo vírus da leucemia felina em São Paulo. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.4, n.1, p.35-38, jan./abr. 1997.

HOFMANN-LEHMANN, R. et. al. Feline leukaemia provirus load during the course of experimental infection and in naturally infected cats. **Journal of General Virology**, n. 82, p.1589–1596, jul. 2001.

HOFMANN-LEHMANN, R. et. al. How molecular methods change our views of FeLV infection and vaccination. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, n 123, p. 119–123, jan. 2008.

HOOVER, E. A. et al. Feline leukemia virus infection: age-related variation in response of cats to experimental infection. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 57, p. 365-369, ago. 1976.

HOOVER, E. A.; MULLINS, J. I. Feline leukemia virus infection and diseases. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 199, p. 1287-1297, nov. 1991.

HOSIE M. J. et al. Feline Immunodeficiency ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and surgery**, v.11, 575-584, jul. 2009.

YILMAZ, H.; ILGAZ, A.; HARBOUR, D. A. Prevalence of FIV and FeLV infections in cats in Istanbul. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.2, p. 69–70, mar. 2000.

ISHIDA, T. et al. Long-term clinical observations on feline immunodeficiency virus infected asymptomatic carriers. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 35, p 15-22, des. 1992.

JARRETT, W. F. H. et al. A virus-like particle associated with leukemia (lymphosarcoma). **Nature**, v. 202, p. 567–569, mai. 1964.

JARRETT, O. et al. Comparison of diagnostic methods for feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 199, p. 1362-1364, ago. 1991.

JERRETT, O.; RUSSEL P. H. Differential growth and transmission in cats of feline leukaemia viruses of subgroups A and B. **International Journal of Cancer**, v. 21, n. 4, p. 466 - 472, abr. 1978.

LARA, M. V.; TANIWAKI, S. A.; ARAUJO JUNIOR, J. P. Caracterização filogenética de amostras do vírus da imunodeficiência felina (FIV) do Estado de São Paulo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 11, p. 467-470, nov. 2007.

LACERDA, L. C. et al. 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, mai. 2017.

LAURING, A. S. et al. Genetic and biochemical analyses of receptor and cofactor determinants for T-cell-tropic feline leukemia virus infection. **Journal of Virology**, v. 76, n.16, p.8069-8078, ago. 2002.

LERNER, D. L. et al. Increased mutation frequency of feline immunodeficiency virus lacking functional deoxyuridine-triphosphatase. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, v. 92, n. 16, p. 7480-7484. ago. 1995.

LEVY, J. K. et al. Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in North America and risk factors for seropositivity. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 3, p. 371-376, fev. 2006.

LEVY, J. et al. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery** v.10, p. 300-316, 2008.

LINENBERGER, M. L.; ABKOWITZ, J. L. Haematological disorders associated with feline retrovirus infections. **Baillibre's Clinical Haematology**, v. 8, n. 1, p.73-112, mar. 1995

LINENBERGER, M. L.; SHELTON, G. H. Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. **Seminars in veterinary medicine and surgery**, v. 10, n. 4, p. 220-233, nov. 1995.

LITTLE, S. et al. Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in Canada. **Canadian Veterinary Journal**. v. 50, n.6, p. 644–648, jun. 2009.

LOUWERENS, M. et al. Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 3, p. 329-335, mai. 2005.

LURIA, B. J.; LEVY, J. K.; LAPINN, M. R. Prevalence of infectious diseases in feral cats in Northern Florida. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 6, p. 287-296, out. 2004.

LUTZ, H. et al. Course of feline leukemia virus infection and its detection by enzyme-linked immunosorbent assay and monoclonal antibodies. **American Journal of Veterinary Research**, v.44, p.2054-2059, nov. 1983.

LUTZ, H et al. Panleukopenia-like syndrome of felv caused by co-infection with felv and feline panleukopenia virus. **Veterinary Immunology Immunopathology**, v. 46, p. 21-33, 1995.

LUTZ, H. et al. Feline leukaemia: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p.565-574, jul. 2009.

MAJOR, A. et. al. Exposure of cats to low doses of FeLV: seroconversion as the sole parameter of infection. **Veterinary Research**, v. 41, n. 2, mar. /abr., 2010.

MARTINS, A. N. et al. Phylogenetic and Genetic Analysis of Feline Immunodeficiency Virus gag, pol, and env Genes from Domestic Cats Undergoing Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Treatment or Treatment-Native Cats in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Virology**, v. 82, n. 16, p. 7863–7874, jun. 2008.

MARIONI-HENRY K. et al. Tumors affecting the spinal cord of cats: 85 cases (1980–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 2, jan. 2008.

MENDONZA, R.; ANDERSON, M. M.; OVERBAUGH, J. A Putative Thiamine Transport Protein Is a Receptor for Feline Leukemia Virus Subgroup A. **Journal of Virology**, v.80, n. 7, p. 3378–3385, abr. 2006.

MUCHAAMBA, F. et al. A survey of feline leukaemia virus infection of domestic cats from selected areas in Harare, Zimbabwe. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 85, n. 1, p 1-6, nov. 2014.

NESINA S. et al. Retroviral DNA—the silent winner: blood transfusion containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naïve recipient cats. **Retrovirology**, v. 12, n.105, p. 2-18, 2015.

OBERT, L. A.; HOOVER, E. A. Feline immunodeficiency virus clade C mucosal transmission and disease courses. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 16, n. 7, p. 677-688, mai. 2000.

O'NEIL, L. L. et al. Vertical transmission of feline immunodeficiency virus. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 11, n.1, p. 171- 182, nov. 1995.

ORTEGA-PACHECO, A. et al. Seroprevalence of feline leukemia virus, feline immunodeficiency virus and heartworm infection among owned cats in tropical Mexico. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n. 6, p. 460-464, jun. 2014.

PACITTI, A. M.; JARRETT, O.; HAY, D. Transmission of feline leukaemia virus in the milk of a non-viraemic cat. **The Veterinary Record**, v. 118, n.14, p. 381-384, abr. 1986.

PEDERSEN, N. C. et al. Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. **Science**, v. 235, p.790-793. fev. 1987.

POFFO, D. et al. 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, mai. 2017.

QUIGLEY, J. G. et al. Identification of a Human Heme Exporter that Is Essential for Erythropoiesis. **Cell**, v. 118, p.757–766, set. 2004.

RAVI, M. et al. Naturally acquired feline immunodeficiency virus (FIV) infection in cats from western Canada: Prevalence, disease associations, and survival analysis. **Canadian Veterinary Journal**, vol. 51, n. 3, p.271–276, mar. 2010.

RECHE, J. R. A.; HAGIWARA, M. K.; LUCAS, S. R. R. Clinical study of acquired immunodeficiency syndrome in domestic cats in São Paulo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.34, n.3, p. 152-155, jul. 1997.

REINACHER, M. Diseases Associated with Spontaneous Feline Leukemia Virus (FeLV) Infection in Cats. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 21, p. 85-95, mai. 1989.

RODRIGUES, W. Ao invés de cães, gatos. **Jornal Hoje em Dia** – R7, 04 jan. 2015. Disponível em: <<http://www.hojeemdia.com.br/horizontes/ao-inves-de-c-es-gatos-1.291275>>. Acesso em 24 de fevereiro de 2016.

ROJKO, J. L. et al. Pathogenesis of experimental feline leukemia virus infection. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 63, n. 3, p.759-768, set. 1979.

SELLON, R. K.; HARTMANN, K. Feline Immunodeficiency Virus Infection. In: GREENE, C. G. **Infectious disease of the dog and cat**. 3ed. Missouri: Elsevier, 2006, p. 105-131.

SHALEV, Z. et al. Identification of a Feline Leukemia Virus Variant That Can Use THTR1, FLVCR1, and FLVCR2 for Infection. **Journal of virology**, v.38, n.13, p. 6706–6716, abr. 2009.

SHELTON, G. H. et al. Feline Immunodeficiency Virus and feline leukemia virus Infection and their relationships to lymphoid malignancies in cats: a retrospective study (1968-1988). **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 3, p. 623-630, 1990.

SCHERK, M. A. et al. 2013 AAEP Feline Vaccination Advisory Panel Report. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, p. 785-808, 2013.

SOBRINHO, R. S. V. et al. Sorofrequência de infecção pelo vírus da imunodeficiência felina e vírus da leucemia felina em gatos do município de Araçatuba, São Paulo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 48, n. 5, p. 378-383, out. 2011.

SPARKES, A. H. Feline leukaemia virus: a review of immunity and vaccination. **Journal of Small Animal Practice**, v. 38, p.187-194, mai. 1997.

STEINRIGL, A.; KLEIN, D. Phylogenetic analysis of feline immunodeficiency virus in Central Europe: a prerequisite for vaccination and molecular diagnostics. **Journal of General Virology**, v. 84, p. 1301–1307, mai. 2003.

STEWART, M. A. et al. Nucleotide Sequences of a Feline Leukemia Virus Subgroup A Envelope Gene and Long Terminal Repeat and Evidence for the Recombinational Origin of Subgroup B Viruses. **Journal of Virology**, v. 58, n. 3, p. 825-834, jun, 1986.

STUTZER, B. et al. Role of latent feline leukemia virus infection in nonregenerative cytopenias of cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 192-197, jan. 2010.

SUGAI, J. et al. Identification of Envelope Determinants of Feline Leukemia Virus Subgroup B That Permit Infection and Gene Transfer to Cells Expressing Human Pit1 or Pit2. **Journal of Virology**. v.75, n.15, p. 6841–6849, ago. 2001.

SYKES, J. E. Immunodeficiencies Caused by Infectious Diseases. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, p. 409-423, mai. 2010.

SYKES, J. E. In: Feline Immunodeficiency Virus Infection. In: SYKES, J. E. **Canine and feline infectious diseases**, St. Louis, Missouri: Elsevier, 2014, p. 214.

SYKES, J. E.; HARTMANN, K. Feline Leukemia Virus Infection. In: SYKES, J. E. **Canine and feline infectious diseases**, St. Louis, Missouri: Elsevier, 2014 p. 222-235.

TANABE, T.; YAMAMOTO, J. K. Phenotypic and Functional Characteristics of FIV Infection in the Bone Marrow Stroma. **Virology**, v. 282, p. 113-122, 2001.

TEIXEIRA, B. M. et al. 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, mar. 2007.

TOCHETTO, C. et al. Aspectos epidemiológicos, clínicos, hematológicos e anatomopatológicos da leucemia eritroide aguda (LMA M6) em gatos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.31, n.7, p.610-619, jul. 2011.

VOBIS, M. et al. Experimental quantification of the feline leukaemia virus in the cat flea (*Ctenocephalides felis*) and its faeces. **Parasitology research**, v.97, n.1, p.102-106, out. 2005.

WILLET, B. J. et al. Differential Utilization of CD134 as a Functional Receptor by Diverse Strains of Feline Immunodeficiency Virus. **Journal of virology**, v. 80, n.7, p. 3386-3394, abr. 2006. doi:10.1128/JVI.80.7.3386–3394.2006.

WILLETT, B. J.; HOSIE, M. J. Feline leukaemia virus: Half a century since its discovery. **The Veterinary Journal**, v. 195, p.16-23, jan. 2013.

WHITE, C.; REINE, N. Feline nonregenerative anemia: pathophysiology and etiologies. **Compendium**, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19746349>>. Acesso em: 01 jun. de 2017.





## ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

F \_\_\_\_\_

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Eu, .....,  
 declaro que concordo em participar como colaborador no fornecimento do(s) meu(s) gatos para a colheita de sangue referente ao projeto “Infecção pelos vírus da leucemia (FeLV) e imunodeficiência felina (FIV) em felinos domésticos do planalto de Santa Catarina: prevalência e identificação dos fatores de risco”. Afirmo que fui informado de maneira clara e detalhada sobre os objetivos e metodologia do projeto proposto e esclareci minhas dúvidas, estando ciente que a qualquer momento, poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão sobre esta colaboração, se assim o desejar. Neste termo, fica acordado que: minha participação não acarretará em custos para o fornecimento dos gatos para a colheita de sangue, na condição supracitada, e que não receberei nenhuma compensação financeira em caso de haver óbito, invalidez temporária ou permanente do animal em estudo, seja por parte da professora responsável pelo projeto ou da própria Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC). Assim sendo, declaro que concordo em participar desse projeto permitindo que o(s) gato(s) infracitado(s) seja(m) utilizado(s), conforme características descritas a seguir:

Espécie: Felina  
 Raça:  
 Nº de identificação:  
 Sexo:  
 Idade:

Local: Lages, SC

Data:

Nome:

Assinatura do Participante

Nome: Renata Assis Casagrande

Assinatura da Pesquisadora

## ANEXO B – QUESTIONÁRIO



LAGES  
CENTRO DE CIÊNCIAS  
AGROPECUÁRIAS

F \_\_\_\_\_

**INFECÇÃO PELOS VÍRUS DA LEUCEMIA (FeLV)  
E IMUNODEFICIÊNCIA FELINA (FIV) EM  
FELINOS DOMÉSTICOS DO PLANALTO DE  
SANTA CATARINA: PREVALÊNCIA E  
IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES DE RISCO**

**1. Identificação do paciente**

1.1 N° de identificação (ficha HCV): \_\_\_\_\_

1.2 Nome do paciente: \_\_\_\_\_

**2. Identificação do tutor**

2.1 Nome completo: \_\_\_\_\_

2.2 Endereço

Rua: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_

2.3 Telefone para contato: ( ) \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

2.4 O respondente é o proprietário?

Sim

Não

2.4.1 Caso não, qual a sua relação com o proprietário?

Família

Funcionário

Outro, especifique \_\_\_\_\_

**3. Dados do paciente a serem respondidos pelo tutor**

3.1 Idade: \_\_\_\_\_

3.2 Raça: \_\_\_\_\_

3.3 Sexo:  Macho  Fêmea

3.4 O felino é castrado:

Sim  Não  Não sei

3.4.1 Caso sim, com qual idade foi castrado? \_\_\_\_\_

3.5 O felino é vacinado?

Sim  Não  Não sei

3.5.1 Se sim responda as questões abaixo:

- Com que frequência é vacinação?

Todo o ano

A cada dois anos

Esporadicamente

- Qual a data da última vacinação (mês/ano)? \_\_\_\_\_

- A vacina utilizada apresenta proteção contra o FeLV?

Sim  Não  Não sei

3.6 Com qual frequência o felino é levado ao veterinário?

É a primeira vez

Mensalmente

A cada trimestre

A cada semestre

Todo o ano

Somente quando fica doente

3.7 Aonde o seu animal nasceu?

Nasceu em um criadouro, clínica veterinária, agropecuária.

Nasceu em outro domicílio.

Nasceu na mesma casa aonde vive.

Era um animal de rua.

3.8 Domiciliado em:

Apartamento

Casa

Pátio

Sítio

3.9 O felino possui acesso à rua?

Sim

Não

3.9.1 Outros felinos da rua ou de outras residências tem acesso a casa ou ao pátio onde ele reside?

Sim

Não

3.10 O felino reside com outros gatos?

Sim

Não

3.10.1 Se sim, responda as questões a baixo:

- Reside com quantos felinos? \_\_\_\_\_

- Os felinos compartilham caixas sanitárias e vasilhas de alimento?

Sim  Não

3.10.2 Se não reside com outros gatos, apresenta contato através de visitas a domicílios com outros gatos, ou ficam hospedados em clínicas veterinárias ou outro estabelecimento?

Sim  Não

3.11 Apresenta comportamento agressivo com outros felinos (brigar):

Sim

Não

**4 Questões a serem respondidas pelo médico veterinário responsável pelo atendimento do caso clínico**

4.1 Identificação do Médico Veterinário:

4.1.1 Nome: \_\_\_\_\_

4.2 Estado de saúde do paciente:

Saudável [ Check up  Castração]

Doente

4.2.1 Se doente, citar o diagnóstico presuntivo: \_\_\_\_\_

Os principais sinais clínicos encontrados

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4.3 Escore corporal do felino:

Caquético

Magro

Normal

Sobre peso

Obeso

Observações:

Identificação Funcional

Data da aplicação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**ANEXO C - ORIGEM DOS FELINOS QUE FIZERAM PARTE DO ESTUDO DE PREVALÊNCIA PARA AS INFECÇÕES POR FELV E FIV DE ACORDO COM OS BAIRROS DA CIDADE DE LAGES, SC.**

