

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**O USO DE ANTIVIRAIS E IMUNOMODULADORES
NO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA FELINA E NO VÍRUS DA
LEUCEMIA FELINA: UMA REVISÃO**

Autora: Elisa Araujo Rocha

**PORTO ALEGRE
2014/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**O uso de antivirais e imunomoduladores
no Vírus da Imunodeficiência Felina e no Vírus da
Leucemia Felina: uma revisão**

Autora: Elisa Araujo Rocha

Trabalho apresentado como requisito
parcial para obtenção do grau de
médico veterinário

Orientadora: Fernanda Vieira Amorim da
Costa

PORTO ALEGRE

2014/2

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, que sempre me incentivou a estudar e fez de tudo para que eu pudesse realizar o meu sonho de ser médica veterinária.

Ao Guilherme, pelo companheirismo e compreensão.

Ao Jadir, por ter me recebido de braços abertos.

Aos meus cães Kuka, Chimia, Marujo, Pepita e Esfregão pelo amor incondicional e por terem sido minhas “cobaias” durante a faculdade.

Aos meus cães que já se foram Koka, Nica, Kako, Kika e Bilbo por terem feito a minha vida mais feliz e despertado o amor pela medicina veterinária.

À Lilica, minha gatinha FeLV positiva, que foi a minha inspiração para escrever sobre esse tema e tem sido um exemplo de luta e superação contra a leucemia felina.

RESUMO

O Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e o Vírus da Leucemia Felina (FeLV) são retrovírus que acometem felinos domésticos e têm distribuição mundial. A prevalência desses vírus varia conforme geografia, idade e hábitos do gato. O tratamento dessas retroviroses consiste em medicamentos antivirais e drogas imunoestimulatórias. Até o momento, não há drogas antivirais específicas para medicina veterinária; assim, se faz o uso de medicações utilizadas no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os agentes antivirais são usados em felinos com FIV e FeLV principalmente no tratamento de infecções virais crônicas e na prevenção da reativação de infecções latentes. Os agentes imunoestimuladores tem ação benéfica nos animais infectados pela restauração das funções imunes. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a eficácia dos antivirais e dos imunomoduladores já testados no tratamento e na prevenção do FIV e do FeLV. Pode-se verificar que o AZT apresenta eficácia contra o FIV e contra o FeLV. Já os antivirais FZD, d4T, PMEA, [R]-PMPDAP e AMD3100 foram ativos apenas em gatos com FIV. A ddC, apesar de ser eficaz contra o FeLV, tem alta toxicidade. O ddi apresenta neurotoxicidade para gatos infectados com FIV. A suramina é eficaz contra o FeLV, mas é responsável por muitos efeitos adversos. A RTCA e o PFA apresentaram eficácia *in vitro* contra ambos os vírus. Quanto aos imunomoduladores, o hIFN- α e o rHulGF-1 são eficazes contra o FIV, o rFelIFN- ω é eficaz em gatos com FIV e com FeLV. Tanto o acemannan quanto a SPA, a *Propionibacterium acnes* e o BESM apresentam eficácia em gatos com FeLV, mas o BESM causa hipertermia e neutrofilia. O GM-CSF é contra indicado em gatos com FIV, o filgrastim não apresentou efeito em ambas as retroviroses e a ação do PIND-AVI e do PIND-ORF ainda não está bem elucidada. Esses dados indicam que o uso desses fármacos aumentaria a expectativa e qualidade de vida dos nossos pacientes. Devido a alta incidência dessas doenças na prática clínica veterinária, o tratamento com essas drogas deveria ser considerado.

Palavras chave: gato, retroviroses, FIV, FeLV, antirretrovirais

ABSTRACT

The Feline Immunodeficiency Virus (FIV) and the Feline Leukaemia Virus (FeLV) are retroviruses which strike domestic cats around the world. The prevalence of these viruses varies according to geography, age, and the lifestyle of the cat. Treatment for these retroviruses consists of antiviral medications and immunomodulators drugs. Until now, there are no antiviral drugs for veterinary specific usage. Therefore, the drugs used are those developed for the treatment of the Human Immunodeficiency Virus (HIV). The antiviral agents are used in cats with FIV and FeLV mainly at the treatment of chronic viral infections and to prevent the reactivation of latent infections. The immunomodulators agents have benefic action in infected animals by restoring immune functions. The goal of this work was to do a bibliographic review about the efficiency of antiviral and the immunomodulators which were already tested on the treatment and on prevention of FIV and FeLV. It observed that AZT is effective against both FIV and FeLV. The antiviral FZD, d4T, PMEA, [R]-PMPDAP and AMD3100 were active only in cats with FIV. The ddC, despite being effective against FeLV, has high toxicity. The ddI presents neurotoxicity for cats infected with FIV. Suramin is effective against FeLV, but causes many side effects. RTCA and PFA presented *in vitro* effectiveness against both viruses. As for the immunomodulators, the hIFN- α and the rHuIGF-1 are effective against FIV, the rFeIFN- ω is effective against cats with FIV and FeLV. Acemannan, SPA, *Propionibacterium acnes* and BESM presents effectiveness in cats with FeLV, however, BESM causes pyrexia and neutrophilia. The GM-CSF is contraindicated in cats with FIV, the filgrastim did not present any effects in both retroviruses, and the action of PIND-AVI and of PIND-ORF is not yet elucidated. This data indicates that the use of these drugs would increase the survival time and the quality of life of ours patients. Because of the high incidence of these diseases at the veterinary clinical practice, the treatment using these drugs should be considered.

Keywords: cat, retroviruses, FIV, FeLV, antiretroviral

LISTA DE ABREVIACOES

DNA	cido desoxirribonucléico
ELISA	ensaio imunoabsorvente ligado à enzima
FeLV	vírus da leucemia felina
FIV	vírus da imunodeficiência felina
mg/gato	miligramas por gato
mg/kg	miligramas por quilo
mL	mililitro(s)
mL/kg/h	mililitro(s) por quilo por hora
mL/kg/min	mililitro(s) por quilo por minuto
RNA	cido ribonucléico
UI	unidade(s) internacional(ais)
UI/gato/dia	unidade(s) internacional(ais) por gato por dia
UI/kg/dia	unidade(s) internacional(ais) por quilograma por dia
mUI/kg	micro unidade(s) internacional(ais) por quilograma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1 Retrovíroses	8
2.1.1 Vírus da Leucemia Felina	8
2.1.2 Vírus da Imunodeficiência Felina	9
2.2 Antivirais	10
2.2.1 Zidovudina	11
2.2.2 Lamivudina	14
2.2.3 PMEA	14
2.2.4 [R]-PMPDAP	15
2.2.5 Fozivudina	15
2.2.6 Estavudina e Estampidina	16
2.2.7 Zalcitabina	17
2.2.8 Didanosina	18
2.2.9 Suramina	18
2.2.10 Foscarnet	18
2.2.11 Ribavirina	18
2.2.12 Plerixafor	19
2.3 Imunomoduladores	19
2.3.1 Interferons	19
2.3.1.1 Interferon α Humano	20
2.3.1.2 Interferon ω Felino Recombinante	20
2.3.2 Acemannan	21
2.3.3 Filgrastim	22
2.3.4 Sargramostim	22
2.3.5 Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1	22
2.3.6 Proteína Estafilocócica A	22
2.3.7 <i>Propionibacterium acnes</i>	23
2.3.8 <i>Serratia marcescens</i>	23
2.3.9 Parapoxvirus Avis e Parapoxvirus Ovis	24
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

As doenças retrovirais representam uma importante causa de morbidade e mortalidade nos gatos domésticos (DUNHAM, 2006; KAHN, 2007). Na prática clínica felina é cada vez mais frequente encontrar gatos diagnosticados com estas doenças (LEVY *et al.*, 2008). Estima-se que até 44% da população felina seja afetada (COHN, 2006) dependendo da região geográfica, da densidade felina local e do estilo de vida (HOSIE *et al.*, 1989). Os retrovírus felinos, após um longo período de incubação, estabelecem infecções persistentes nos hospedeiros e conduzem frequentemente a doenças graves e, na maioria das vezes, fatais (JARRETT, 1999). Esses vírus são responsáveis por uma série de condições como anemia, linfoma, inflamações crônicas, e pelo aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas (LEVY *et al.*, 2008).

Como afirma Hartmann (2012b), os retrovírus que acometem felinos são o vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o vírus da leucemia felina (FeLV). O tratamento consiste em medicamentos antivirais e drogas imunostimulatórias. Apesar de estudos demonstrarem o efeito benéfico dos antivirais, o uso clínico não é comum na medicina veterinária e, até o momento, não há drogas antivirais específicas para medicina veterinária, assim, se faz o uso de medicações utilizadas para tratar o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (LOMAR; DIAMENT, 2009). Já os agentes imunostimuladores restauram as funções imunes, permitindo que o pacientes consigam controlar o agente infeccioso e se recuperar das síndromes clínicas associadas a esses agentes infecciosos. Algumas dessas drogas, além de ter esse efeito no sistema imune, também apresentam atividade antiviral (HARTMANN, 2012b).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a eficácia dos antivirais e dos imunomoduladores já testados para o tratamento e na prevenção do FIV e do FeLV.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Retrovíroses

Conforme Goff (2007) a família Retroviridae é composta de uma ampla variedade de grupos de vírus encontrados em todos os vertebrados. Esses vírus se replicam através de um extraordinário e único ciclo de vida, diferentemente de outros vírus. As partículas vírion geralmente contém um RNA genômico, mas quando entram na célula hospedeira, esse RNA é revertido, pela enzima transcriptase reversa (RT), em DNA e então integrado no DNA cromossomal do hospedeiro.

A forma integrada do DNA viral, o provirus, serve de modelo para a formação de RNA viral e proteínas que formam os vírions. Essas características do ciclo de vida - especialmente o fluxo invertido de informação genética de RNA para DNA, e o estabelecimento do DNA em uma forma integrada com o genoma do hospedeiro - são únicas dos retrovírus (HARTMANN, 2012a). O ciclo de vida também apresenta diversas outras atividades biológicas. A criação de um DNA proviral confere ao vírus uma habilidade de manter uma infecção persistente mesmo com uma resposta imune do hospedeiro e entrar nas células germinativas, permitindo assim a transmissão vertical do vírus (HARTMANN, 2012c).

2.1.1 Vírus da Leucemia Felina (FeLV)

O FeLV é um γ -retrovírus pertencente a subfamília Oncornavírus. Ele contém uma proteína núcleo com fita simples de RNA protegido por um envelope. Estima-se que de 1% a 3% da população mundial de gatos saudáveis sejam persistentemente infectados por FeLV, no entanto, essa prevalência varia conforme a população de gatos (estilo de vida e potencial de exposição ao vírus) e também conforme a região (SPARKES; PAPASOULIOTIS, 2012). A infecção por FeLV é mais comum em gatos com até cinco anos, com diminuição da prevalência conforme o aumento da idade (HOSIE *et al.*, 1989). No entanto, ao redor de 50% de gatos adultos suscetíveis se tornarão infectados quando em contato com o vírus (COSTA; NORSWORTHY, 2011). Em 2009, estimou-se que a prevalência desse vírus no município do Rio de Janeiro e da Baixada Fluminense eram de 11,49% e de 11,62% respectivamente (DE ALMEIDA, 2009). Existem quatro subgrupos de FeLV: A, B, C e T. O FeLV-A é encontrado em todos os gatos infectados, enquanto que o subgrupo B é observado em torno de 50% e o subgrupo C em apenas de 1% a 2% dos gatos acometidos. O subgrupo T foi descrito recentemente e mudanças estruturais neste subgrupo confere um tropismo por linfócitos T (CHENG *et al.*, 2007). Infecções mistas pelos subgrupos A e B são consideradas mais patogênicas que as infecções unicamente por FeLV-A, e infecções pelo subgrupo C leva a um rápido desenvolvimento de aplasia mieloide, atrofia tímica e depleção linfóide. Co-infecções com FeLV-T normalmente são mais patogênicas que infecção unicamente por FeLV-A (SPARKES; PAPASOULIOTIS, 2012).

Gatos persistentemente infectados com FeLV excretam o vírus pela saliva, secreções nasais, fezes e leite. A transmissão da infecção acontece principalmente de forma horizontal, e ocorre primariamente durante interações sociais prolongadas entre um gato infectado e outro gato suscetível (por exemplo através do lambedura coletiva, compartilhamento de fômites e de caixas de areia). A transmissão vertical também pode ocorrer, mas infecção persistente por FeLV normalmente resulta em infertilidade, aborto e reabsorção fetal em fêmeas prenhes (SPARKES ; PAPASOULIOTIS, 2012, HARTMANN, 2012c).

A contaminação ambiental tem importância mínima porque o vírus é muito lábil e destruído rapidamente por desinfetantes. O resultado da exposição ao FeLV depende de muitos fatores incluindo dose infectante, cepa viral e resistência do hospedeiro (extremamente relacionada com a idade do gato, sua imunocompetência e genótipo). Em populações felinas em que o FeLV é endêmico, normalmente em torno de 30% a 40% serão persistentemente virêmicos, de 30% a 40% serão transitoriamente virêmicos e desenvolverão uma resposta imune que limitará a replicação viral, e ao redor de 20% a 30% serão seroconvertidos sem apresentar episódio de viremia (SPARKES ; PAPASOULIOTIS, 2012).

Se um gato infectado por FeLV não consegue eliminar o vírus entre as primeiras quatro a seis semanas, a infecção é estabelecida resultando em uma viremia persistente (SPARKES ; PAPASOULIOTIS, 2012), e o antígeno p27 é detectado em testes de ELISA após a primeira viremia, a qual ocorre ao redor de um a três dias (COSTA ; NORSWORTHY, 2011).

A replicação viral é mais eficiente e rápida em células em divisão, e esse vírus tem tropismo pelas células tronco na medula óssea, células epiteliais das criptas intestinais e pelos linfócitos nos centros germinativos dos folículos linfóides. A infecção das células tronco na medula óssea leva a um grande aumento da quantidade viral sendo produzida, o que sobrepuja o sistema imune do hospedeiro e leva a uma viremia persistente. Infecções por FeLV podem resultar em uma variedade de sinais clínicos e o resultado da infecção é determinado pelo subgrupo ou cepa do FeLV (HARTMANN, 2012a).

Conforme Hartmann (2012c), os achados clínicos podem ser de tumores: linfoma, leucemia, fibrossarcoma; desordens hematológicas: anemia não regenerativa (LEVY; CRAWFORD, 2005), anormalidade plaquetária (WEISS, 2009), anormalidade leucocitária (BROCKUS, 2006); mielossupressão (WEISS, 2009) e doenças imunomediadas.

2.1.2 Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV)

O FIV é um lentivírus que compartilha muitas características com outros lentivírus, como o HIV. Esse vírus está presente ao redor do mundo e sua prevalência varia conforme a localização geográfica. Normalmente, na população de gatos saudáveis a prevalência do FIV no Reino Unido e na América do Norte é de 1% a 6%, mas pode chegar a até 14% em algumas regiões (HOPPER *et al.*,

1994; HOSIE *et al.*, 2009). A infecção por FIV está associada com a interrupção da produção de citocinas, moléculas essenciais para a função imune normal (VAHLENKAMP *et al.*, 2004).

Assim como o FeLV, o FIV é lábil e é secretado na saliva de gatos infectados. No entanto, ao contrário do FeLV, a mucosa normal proporciona uma barreira relativamente forte contra a penetração do vírus, a inoculação por mordidas é considerada como a principal forma de transmissão (SPARKES ; PAPASOULIOTIS, 2012, HARTMANN, 2012c). Por esta razão a infecção por FIV é mais comum em gatos machos, com acesso à rua e sem raça definida. A idade mais acometida também difere do FeLV, a prevalência é maior em gatos entre seis e dez anos de idade (HOSIE *et al.*, 1989).

O risco de transmissão pelo contato social é muito menor que o do FeLV, e apesar da transmissão via leite e transmissão vertical ter sido observada, apenas uma parte dos filhotes serão infectados, dependendo primariamente da carga viral da mãe. Uma vez que o gato se infecte com FIV ele será permanentemente infectado, a resposta imune é ineficaz na eliminação do agente viral (SPARKES ; PAPASOULIOTIS, 2012, HARTMANN, 2012c).

Durante as primeiras duas a quatro semanas da infecção, há uma marcada viremia que declina até níveis muito baixos por vários meses a anos, até o estágio terminal da doença. Muitos gatos exibem um prolongado período assintomático, normalmente em torno de dois a cinco anos mas, durante este período, há uma progressiva deficiência do sistema imune. Existem diferentes cepas de FIV, cinco subtipos já foram descritos e nomeados de A a E, e isso determina o efeito clínico da infecção, da rapidez das mudanças que ocorrem nos linfócitos e do período assintomático (SPARKES ; PAPASOULIOTIS, 2012). Os subtipos mais comuns encontrados nos Estados Unidos e Canadá são o A e B, sendo os subtipos C e F menos frequentes (GRACE, 2011). Outros fatores importantes no desenvolvimento da doença são a idade do gato no momento da infecção, dose infectante, via de infecção e exposição a outros patógenos (SPARKES ; PAPASOULIOTIS, 2012). Os sinais clínicos da infecção por FIV não são específicos, podendo variar do desenvolvimento de tumores, desordens hematopoiéticas, distúrbios neurológicos, imunodeficiência, doenças imunomediadas a estomatites (HARTMANN, 2012c)

2.2 Antivirais

Segundo Hartmann (2012b), o uso clínico de antivirais é incomum na medicina veterinária e o número de estudos controlados sobre a efetividade dessas drogas é limitado. A completa eliminação do agente infeccioso normalmente não acontece, principalmente porque os vírus são suscetíveis apenas durante a sua fase de replicação, não apresentando assim suscetibilidade aos quimioterápicos no período de latência e nem nas fases não replicantes. Assim sendo, o tratamento com antivirais nas infecções virais agudas não é eficaz porque o diagnóstico normalmente é feito depois da fase de replicação. Os agentes antivirais são usados principalmente no tratamento de infecções virais crônicas

e na prevenção da reativação de infecções latentes. Muitas drogas antivirais vem sendo testadas experimentalmente, mas não são comercializadas por serem muito tóxicas.

A maioria dos antivirais disponíveis são especificamente destinados para o tratamento de HIV, e algumas dessas drogas vem sendo testadas em gatos com FIV, devido à semelhança entre os dois vírus (MEERS *et al.*, 1993, SMYTH *et al.*, 1994a). Algumas dessas drogas também estão sendo usadas para tratar gatos com FeLV e melhoram os sinais clínicos e prolongam a vida desses pacientes (HARTMANN, 2012b).

As drogas inibidoras do ciclo de replicação viral podem agir na etapa de adsorção, no envelopamento do ácido nucléico viral, na replicação do ácido nucléico, na etapa de formação de novas partículas virais e na liberação de vírions infecciosos (HARTMANN, 2012b). Esses fármacos podem ser divididos em seis classes de compostos, nucleosídeos análogos inibidores da RT, não-nucleosídeos análogos inibidores da RT, inibidores de protease, inibidores de receptores CCR5, inibidores de fusão e inibidores de integrase (LOMAR; DIAMENT, 2009).

Clinicamente, os nucleosídeos análogos inibidores da RT são usados para inibir células tumorais e a replicação viral (RADFORD, 2006)

2.2.1. Zidovudina

A zidovudina (AZT) é um análogo nucleosídeo e foi a primeira droga a ser aprovada para tratamento de infecção por HIV. Esta droga bloqueia a RT viral, enzima que converte RNA para DNA e interfere diretamente na síntese de DNA. O AZT é o antiviral mais estudado na medicina veterinária e vem sendo usado em experimentos e clinicamente para o tratamento de gatos infectados com FIV e/ou com FeLV (HARTMANN, 2012b).

O AZT inibe a replicação do FIV *in vitro* e *in vivo* (FOX ; BRUEDERLE, 1996), reduz a carga viral no plasma, melhora o status imunológico e clínico de gatos infectados com FIV, melhora a qualidade de vida e aumenta a expectativa de vida (HARTMANN, 2012b). O AZT pode ser administrado oralmente, em jejum, ou subcutâneo na concentração de 5mg/kg de duas a três vezes ao dia (CANEY, 2005).

Segundo um estudo, houve melhora clínica significativa nos casos de estomatite e gengivite crônica em gatos tratados com AZT, tanto em gatos com FIV quanto com FeLV. Os gatos com FIV que foram tratados com AZT apresentaram melhora na condição clínica geral, como ganho de peso e redução no número e gravidade das alterações nos órgãos afetados. Além disso, o AZT mostrou efeito benéfico na relação entre CD4⁺/CD8⁺ em gatos com FIV. Já nos gatos acometidos por FeLV, o AZT não apresentou esse efeito na relação entre CD4⁺/CD8⁺, provavelmente devido ao fato que as células CD4⁺ não são seletivamente destruídas por este vírus. No entanto, em gatos com FeLV, houve uma diminuição dos níveis de antígeno FeLV p27 circulantes (HARTMANN *et al.*, 1992).

O AZT tem efeito também no sistema neurológico. Em alguns gatos com problemas neurológicos associados ao FIV, ocorreu uma melhora significativa nos primeiros dias de tratamento (HARTMANN, 2012b).

Em um experimento, se estudou a eficácia profilática do AZT na dose de 10 mg/kg e de 20mg/kg em gatos experimentalmente infectados por FeLV durante seis semanas. Os gatos foram divididos em quatro grupos (A, B, C e Vc) e então inoculou-se o vírus da amostra de Rickard na hora zero. Esses grupos foram divididos em subgrupos conforme o início do tratamento após infecção. O grupo A (12 gatos) recebeu 20 mg/kg, a cada 12 horas, por via subcutânea iniciando uma hora (subgrupo A1, quatro gatos), sete dias (subgrupo A2, quatro gatos) e vinte e oito dias (subgrupo A3, quatro gatos) pós infecção. Os gatos do grupo B (12 gatos) foram tratados com 10 mg/kg, a cada 12 horas, por via subcutânea iniciando uma hora (subgrupo B1, quatro gatos), sete dias (subgrupo B2, quatro gatos) e vinte e oito dias (subgrupo B3, quatro gatos) pós infecção. O grupo C (10 gatos) recebeu 20 mg/kg, a cada oito horas, por via subcutânea com início três dias pós infecção. O grupo Vc (12 gatos) foi usado como grupo controle e os gatos não foram tratados. Os gatos dos subgrupos A1 e B1 permaneceram FeLV negativos ao longo do estudo e não foi observada doença clínica. No subgrupo A2, dois gatos permaneceram negativos, um gato se tornou persistentemente virêmico na semana onze (cinco semanas após o término do tratamento) e um gato apresentou viremia transiente no dia vinte e oito mas voltou a ser negativo para o vírus. Todos os gatos dos subgrupos A3 e B3 tornaram-se positivos para o FeLV, no entanto apresentaram níveis de partículas virais circulantes baixas quando comparadas aos níveis após o término do tratamento. Já no grupo C, cinco gatos permaneceram FeLV negativos, dois apresentaram viremia transiente na semana quatro e três se tornaram persistentemente virêmicos nas semanas seis e oito. Dos doze gatos do grupo Vc, onze se tornaram virêmicos. Esses resultados mostram que o tempo pós infecção da administração de AZT é crucial para o sucesso da terapia. Quando o tratamento com AZT inicia antes da fase da medula óssea, o AZT é apto a prevenir a evolução normal de infecção por bloquear a RT nas células infectadas. Assim, desde que o AZT aja na medula óssea por pelo menos seis semanas, o sistema imune consegue reconhecer e eliminar as células infectadas e as partículas virais, além de proteger o animal de desafios virais subsequentes (TAVARES *et al.*, 1987).

Em um estudo em que gatos FIV positivos foram tratados com AZT por dois anos mostraram que a droga é bem tolerada na maioria dos gatos. No entanto, o hematócrito pode baixar com três semanas do início do tratamento em aproximadamente 60% do hematócrito basal, mas o ele tende a aumentar mesmo com a continuação do tratamento. Se o hematócrito estiver abaixo de 20%, é recomendado a descontinuação do tratamento e a anemia normalmente é resolvida em poucos dias (HARTMANN, 2005).

A combinação de AZT com lamivudina (3TC) apresenta atividade anti-FIV em culturas de células mononucleadas de sangue periférico. Em um estudo *in vivo*, gatos infectados por FIV foram tratados com altas doses da combinação AZT/3TC, nas doses de 100 ou 150 mg/kg/dia de cada droga.

Essa combinação protegeu alguns gatos quando o tratamento teve início antes da infecção experimental. Porém, foram observados efeitos colaterais graves incluindo febre, anorexia e marcadas mudanças hematológicas em gatos que receberam altas doses dos dois medicamentos (ARAI; EARL ; YAMAMOTO, 2002).

Nos gatos cronicamente infectados com FIV a associação AZT/3TC não apresentou efeito. Estes gatos receberam doses de 40 mg/kg/dia de cada droga porque sabe-se que esses pacientes são menos tolerantes a doses altas e tratamentos longos são necessários. Mesmo com a dose reduzida, todos esses gatos desenvolveram anemia de moderada a grave na terceira a quarta semana de tratamento e outros gatos apresentaram febre alta (maior que 41 °C) na quarta semana do tratamento. No entanto, essa dose mostrou-se capaz de suprimir a replicação viral. A dose máxima de AZT/3TC tolerada por gatos neste estudo *in vivo* durante oito semanas foi de 20 mg/kg de cada droga, duas vezes ao dia (ARAI; EARL ; YAMAMOTO, 2002). A dose normalmente indicada para gatos com FIV é de 5 a 10 mg/kg/dia de cada droga, devido o seu menor custo (HARTMANN *et al.*, 1992).

O tratamento com AZT/3TC, quando iniciado pouco tempo após a inoculação com FIV, apresentou um atraso na infecção e soroconversão por reduzir a replicação viral e assim diminuir a carga viral durante o tratamento. Isso sugere que a combinação AZT/3TC atua em conjunto com o sistema imune do hospedeiro para diminuir a propagação viral durante a infecção primária. Assim, com a diminuição da carga viral, as células do sistema imune infectadas ou destruídas pela infecção viral também estão reduzidas, o que auxilia o sistema imune a ter tempo suficiente para desenvolver uma resposta imune para controlar a infecção e amenizar a doença (ARAI; EARL ; YAMAMOTO, 2002).

Em outro estudo, verificou-se que uma terapia com 3TC e AZT em gatos experimentalmente infectados com FIV apresentou eficácia contra a infecção quando aplicada juntamente com transplante de medula óssea (YAMAMOTO *et al.*, 1998).

Em um estudo de 2012, avaliou-se a eficácia de quatro protocolos diferentes utilizando AZT no tratamento durante um ano em gatos naturalmente infectados com FIV. Os gatos foram tratados com AZT na dose de 5,0 mg/kg, por via oral duas vezes ao dia, AZT e Interferon α Humano Recombinante (rHuIFN- α) na dose de 1mU/kg, por via subcutânea uma vez ao dia, três ciclos de uma semana com um mês de intervalo, AZT e ácido valproico na dose de 15mg/kg, por via oral duas vezes ao dia e AZT/3TC na dose de 25mg/kg, por via oral duas vezes ao dia (GÓMEZ *et al.*, 2012). No começo deste estudo, gengivite e linfadenopatia foram observadas em 90% dos gatos, 29 dos 32 gatos estudados. As duas condições tiveram melhoras ao longo do ano de tratamento nos quatro protocolos diferentes. A melhora da gengivite foi evidente devido às sérias consequências para os animais, resultando no desenvolvimento de pseudoanorexia. A regressão na gravidade da lesão ou remissão total das lesões na cavidade oral foram observadas (GÓMEZ *et al.*, 2012).

Após um ano de tratamento, os grupos tratados com AZT e com AZT/3TC apresentaram aumento significativo na relação CD4+/CD8+ comparada com os níveis pré-tratamento. Nos grupos

que receberam ácido valproico ou interferon juntamente com o AZT, não foram observados aumentos da relação CD4+/CD8+ (GÓMEZ *et al.*, 2012). Além disso, houve uma deterioração das condições neurológicas no grupo que recebeu AZT e interferon, fato que deve ser levado em consideração quanto da utilização de interferon no tratamento de gatos com FIV, uma vez que o interferon é contra-indicado em gatos que apresentem doença neurológica. Já a terapia com AZT e ácido valproico apresentou uma marcada melhora nos sinais neurológicos (GÓMEZ *et al.*, 2012).

Os tratamentos com AZT e com AZT/3TC apresentaram uma significativa diminuição da carga viral após um ano de tratamento, sendo que essa diminuição foi mais acentuada no grupo que foi tratado AZT/3TC (GÓMEZ *et al.*, 2012). As terapias com AZT e com AZT/3TC não interferiram nos sinais neurológicos dos pacientes (GÓMEZ *et al.*, 2012). Isso pode ser devido a baixa penetração dessas drogas antivirais no sistema nervoso central (FINKE *et al.*, 2004). A adição do inibidor de protease TL-3 à combinação AZT + 3TC pode ser eficaz para prevenir a entrada do vírus no sistema nervoso central (BÜHLER *et al.*, 2001; ROZIÈRES *et al.*, 2004).

2.2.2 Lamivudina

A lamivudina (3TC) é normalmente associada com AZT no tratamento de pacientes com HIV (LOMAR; DIAMENT, 2009). Devido à probabilidade do FIV adquirir resistência à droga em uma terapia somente com 3TC, sugere-se que o tratamento com esta droga seja feito em combinação com outro antirretroviral para evitar essa resistência ao antiviral (ZHANG *et al.*, 2004).

A 3TC tem atividade *in vitro* contra o FIV (ARAI; EARL ; YAMAMOTO, 2002, BISSET *et al.*, 2002). A farmacocinética da 3TC em gatos é muito similar a do AZT em gatos e à farmacocinética da 3TC em humanos (JORDAN *et al.*, 2001, LOMAR; DIAMENT, 2009). Assim, em gatos naturalmente infectados por FIV recomenda-se dose de 3TC semelhante ao do AZT (HARTMANN, 2012b).

2.2.3 PMEVA

O PMEVA é um potente inibidor seletivo da replicação de inúmeras retrovírus *in vitro*. Em estudo publicado em 1992, gatos cronicamente infectados com FIV ou com FeLV foram tratados com PMEVA na dose de 2,5 mg/kg, por via subcutânea duas vezes ao dia, durante três semanas (HARTMANN *et al.*, 1992).

Os gatos tratados, tanto com FIV quanto com FeLV, apresentaram redução significativa na estomatite durante o tratamento com PMEVA. A condição clínica dos gatos com FIV apresentou melhora significativa, no entanto, nos gatos com FeLV essa melhora não foi estatisticamente significativa. Além disso, o PMEVA mostrou efeito benéfico na relação entre CD4+/CD8+ em gatos com FIV. Nos gatos com FeLV, o PMEVA foi eficaz na diminuição dos níveis de antígeno FeLV p27 no plasma (HARTMANN *et al.*, 1992).

O PMEa apresentou maior potência do que o AZT na regressão de estomatites e melhora nas condições clínicas em gatos com FIV, e quanto a relação entre CD4+/CD8+ não houve diferença significativa entre as duas drogas. Já nos gatos com FeLV, o PMEa apresentou maior eficácia no tratamento de estomatites. Entretanto, o tratamento com PMEa não teve diferenças significativas quanto à condição clínica e à relação entre CD4+/CD8+ (HARTAMANN *et al.*, 1992).

Em outro estudo, gatos naturalmente infectados com FIV e tratados com PMEa além de também apresentarem redução na incidência e gravidade de estomatites (Egberink *et al.*, 1990), tiveram melhora na escala de Karnofsky (KARNOFSKY *et al.*, 1947), nos parâmetros imunológicos como contagem relativa e absoluta de linfócitos CD4+, e nos parâmetros virológicos incluindo níveis de DNA proviral em células mononucleares do sangue periférico (HARTAMANN *et al.*, 1998b).

2.2.4 [R]-PMPDAP

O [R]-PMPDAP é um análogo muito próximo ao tenofovir, droga esta que é muito utilizada no tratamento de humanos com HIV (TAFFIN *et al.*, 2014).

Um estudo recente avaliou a eficácia do [R]-PMPDAP em gatos cronicamente infectados com FIV com doença clínica de moderada a grave durante três a seis semanas. Os gatos foram tratados com uma dose de 25 mg/kg de [R]-PMPDAP, SC, duas vezes por semana. Houve um aumento da qualidade de vida e bem-estar, mensurada através da escala de Karnofsky (KS) modificada (KARNOFSKY *et al.*, 1947), e diminuição da carga viral. Além disso, houve melhoras em parâmetros bioquímicos (atividade sérica de ALT, AST e concentração de bilirrubina total e ácidos biliares séricos). Uma discreta diminuição no hematócrito de alguns gatos foi observada durante o tratamento, mas essa mudança foi reversível após um mês sem a terapia antiviral (TAFFIN *et al.*, 2014).

2.2.5 Fozivudina

A fozivudina tidoxil (FZD) é um conjugado tioéter lipídico de AZT originalmente desenvolvido para o tratamento de pessoas com HIV. Estudos *in vivo* demonstraram que a FZD, ao entrar na célula, sofre clivagem a monofosfato de AZT e, em seguida, fosforilação para a forma ativa da droga (GIRARD *et al.*, 2000; KUCERA *et al.*, 2001).

A FZD apresenta menor potencial para toxicidade hematológica porque as células mononucleares (linfócitos e monócitos) exibem uma alta atividade de clivagem intracelular comparada com os eritrócitos e com as células-tronco da medula óssea (GIRARD *et al.*, 2000). Devido a essa formulação lipídica única, a FZD é potencialmente melhor que o AZT para o tratamento do FIV, podendo ser usada em uma dosagem maior, enquanto minimiza a possibilidade do desenvolvimento de anemia (FOGLE *et al.*, 2011).

Em um estudo, tentou-se determinar a eficácia da FZD durante a infecção viral aguda experimental do FIV e o desenvolvimento de anemia. Os gatos estudados receberam FZD na dose de

45 mg/kg, por via oral a cada 12 horas, durante seis semanas. Amostras de sangue periférico foram coletadas pré-infecção e na segunda, quarta e sexta semanas pós-infecção (FOGLE *et al.*, 2011). Os gatos tratados com FZD deste estudo apresentam contagem de linfócitos estável durante todo o estudo. Na segunda semana, os gatos tratados apresentaram contagem total de linfócitos significativamente maior que os gatos não tratados. O hematócrito de ambos os grupos, tratados ou não, foi de aproximadamente 34% e não houve mudanças significativas ao longo do estudo. A morfologia dos eritrócitos se manteve normal e não houve diferença na relação CD4+/CD8+ entre os dois grupos (FOGLE *et al.*, 2011).

Nenhuma anormalidade no exame clínico dos gatos tratados com FZD foi associada com a administração da droga. A FZD foi eficaz na redução da viremia plasmática na segunda semana. Na quarta semana, os gatos tratados com a droga apresentaram viremia, no entanto, essa viremia foi três vezes menor que a dos gatos não tratados. Não foi observada anemia em nenhum dos gatos tratados com FDZ em dose de 45 mg/kg, BID, PO, durante as seis semanas de estudo (FOGLE *et al.*, 2011).

Devido a achados clínicos não significativos, à viremia plasmática e a viremia associada a célula se apresentarem baixas, e a alta contagem de linfócitos no gatos tratados com FZD durante o estudo, sugere-se que a terapia com FZD durante a infecção aguda por FIV retarde o estabelecimento viral intracelular (FOGLE *et al.*, 2011).

2.2.6 Estavudina e Estampidina

A estavudina (d4T) é um análogo nucleosídeo com ação muito parecida com a do AZT. Já a estampidina é um derivado da d4T (HARTMANN, 2012b). Gatos cronicamente infectados por FIV foram tratados com altas doses de estampidina administradas em cápsulas gelatinosas nas concentrações de 50mg/kg e de 100mg/kg. Todos os seis gatos toleraram o tratamento com estampidina sem nenhuma reação adversa imediata. Os gatos de mantiveram saudáveis, não apresentaram febre, nem alterações nas frequências respiratória e cardíaca e não foi observada perda de peso. Além disso, exames de sangue foram feitos na primeira e segunda semanas após o tratamento e não foi verificada nenhuma alteração. Não foram observadas anemia, trombocitopenia, neutropenia ou linfopenia, que são alterações sugestivas de intoxicação. Além disso, o uso de estampidina não causou elevações nos compostos nitrogenados sanguíneos (BUN) ou creatinina ou distúrbio eletrolítico sugestivo de toxicidade renal ou anormalidades metabólicas (UCKUN *et al.*, 2003).

Ainda no mesmo estudo, não foram observadas elevações das atividades séricas das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP) ou aumento do composto bilirrubina, que são sugestivos de hepatotoxicidade. Diminuição da albumina sérica ou de proteínas totais, indicativa de perda de proteína pelo sistema renal ou toxicidade intestinal também não foram registradas, bem como hiperglicemia, hipoglicemia ou hipercolesterolemia, sugestivos de anormalidades no metabolismo dos carboidratos ou dos lipídeos (UCKUN *et al.*, 2003).

A d4T diminuiu a atividade da RT viral em gatos infectados cronicamente com FIV (UCKUN *et al.*, 2003).

2.2.7 Zalcitabina

A zalcitabina (ddC) é uma droga similar ao AZT (HARTMANN, 2012b). A eficácia da ddC *in vitro* já foi demonstrada contra o FIV (MEDLIN *et al.*, 1996). A administração de zalcitabina resultou em uma redução da carga viral de FIV em macrófagos e em uma resistência relativa à infecção *in vitro* (MAGNANI *et al.*, 1994).

A ddC é efetiva contra FeLV *in vitro* e está sendo usada em estudos no tratamento de gatos infectados por FeLV. Essa droga tem um meia-vida muito curta de 57,7 minutos, depuração de 6,5 mL/kg/min e, nesses estudos, ela foi administrada em *bolus* por via endovenosa ou por implantes subcutâneos. A ddC inibiu a replicação do FeLV *de novo* e houve diminuição da viremia, no entanto, quando a terapia foi descontinuada após três semanas, a viremia foi restabelecida rapidamente (HOOVER *et al.*, 1989).

Em um estudo avaliou-se a atividade profilática da ddC contra o FeLV, o antiviral foi administrado por infusão intravenosa contínua por 28 dias. Constatou-se que doses entre 15 e 22 mg/kg/h são extremamente tóxicas, causando a morte de oito dos dez gatos incluídos no estudo. A dose de 10 mg/kg/h causou trombocitopenia, e apenas um dos dez gatos que receberam 5,0 ou 10 mg/kg/h permaneceu FeLV negativo, no entanto, nos outros 9 gatos houve um atraso na ocorrência de viremia em algumas semanas (POLAS *et al.*, 1990).

Devido a sua toxicidade, a ddC não deve ser administrada em concentrações maiores que 5 mg/kg/h por infusão contínua em pacientes felinos (HARTMANN, 2012b).

2.2.8 Didanosina

A didanosina (ddI) é usada no tratamento de pacientes com HIV e intracelularmente é convertida a substância ativa trifosfato dideoxiadenosina que inibe competitivamente a RT (HARTMANN, 2012b). A ddI é ativa contra o FIV *in vivo* (GOBERT *et al.*, 1994) e em um estudo experimental a replicação do FIV no sangue foi significativamente suprimida em gatos tratados com ddI (ZHU *et al.*, 2007).

Esse antirretroviral induz à uma neuropatia periférica, porém, sua patogênese ainda é incerta. Este quadro é descrito como efeito adverso em pacientes humanos infectados por HIV. A morfologia neuronal, a atividade neuronal, a carga viral e expressão do gene mitocondrial e dos neutrófilos foram estudadas no tratamento de ddI em animais infectados por FIV e em animais saudáveis. A densidade do epineuro, que é o envoltório de tecido conjuntivo que recobre os nervos, dos nervos terminais foi reduzida após a infecção por FIV, principalmente naqueles gatos tratados com ddI, o que indica injúria axonal (ZHU, *et al.*, 2007).

A ddi também tem atividade *in vitro* contra o FeLV(TAVARES; RONEKER; POSTIE, 1989).

2.2.9 Suramina

A suramina é uma naftiluréia polissufonada e derivado de vermelho tripan, é um dos mais antigos antimicrobianos conhecidos (HARTMANN, 2012b).

Em um estudo, a infectividade viral sérica foi temporariamente cessada em dois gatos naturalmente infectados por FeLV durante o tratamento com suramina, mas retornaram a altos níveis aproximadamente 14 dias após o término do tratamento (COGAN; COTTER ; KITCHEN, 1986).

Em outro estudo, seis gatos anêmicos e com FeLV receberam suramina nas doses de 10 a 20 mg/kg, IV, em solução a 10% a cada 3 minutos todos os 7 dias por 7 a 9 semanas. Em quatro a 14 dias após o tratamento a eritropoiese melhorou. Entretanto, as células progenitoras permaneceram infectadas, sugerindo que a suramina pode modular a diferenciação eritroide sem inibir a infecção nas células progenitoras, com isso, tem efeito melhor na inibição da ligação das glicoproteínas virais à membrana receptora das células precursoras de eritrócitos na medula óssea do que na prevenção da replicação viral intracelular (ABKOWITZ, 1991).

Mesmo sendo eficaz contra FeLV, a suramina é associada com graves e significativos efeitos colaterais, e a falta de estudos envolvendo um grande número de animais limita o seu uso na medicina veterinária. Em humanos, os efeitos adversos incluem náusea e choque anafilático como reações imediatas durante a administração. Em torno de 24 horas após a administração, uma neurite periférica leva à hiperestesia palmar-plantar e fotofobia, e pode ocorrer anemia hemolítica. Outro principal efeito em humanos é a destruição do córtex da adrenal, o qual é descrito em quase 50% dos pacientes tratados (HARTMANN, 2012b).

2.2.10 Foscarnet

O foscarnet (PFA) tem atividade contra vírus de DNA e de RNA, incluindo herpesvírus e retrovírus. O PFA inibe a atividade da RT, mas por se ligar ao sítio diferente daquele do nucleosídeo trifosfatado, esse efeito é não-competitivo e reversível.

O PFA apresentou atividade *in vitro* contra FeLV (SWENSON *et al.*, 1991) e contra o FIV (GOBERT *et al.*, 1994).

2.2.11 Ribavirina

A ribavirina (RTCA) é um triazolnucleosídeo de largo espectro que tem uma marcada atividade *in vitro* antiviral contra vírus de DNA e de RNA (HARTMANN, 2012b).

A RTCA é ativa *in vitro* contra FIV (SMYTH *et al.*, 1994b) e contra FeLV (GREENE; WATSON, 1998).

2.2.12 Plerixafor

O Plerixafor (AMD3100) se liga seletivamente ao receptor de quimiocina CXCR4 (SCHOLS *et al.*, 1997). O CXCR4 é o principal receptor do FIV (WILLETT *et al.*, 1997), mas existem outros receptores que intermedeiam a ligação viral. Pelo bloqueio dos receptores de quimiocina, a infecção celular por FIV pode ser prevenida (WILLETT *et al.*, 1997).

A eficácia do AMD3100 contra o FIV sozinho e em combinação com o PMEAs foi estudada em 40 gatos naturalmente infectados com FIV. Os gatos foram divididos em quatro grupos e tratados durante seis semanas com AMD3100, PMEAs, AMD3100 em combinação com PMEAs, ou placebo. Todos os compostos foram administrados por via subcutânea, AMD3100 na dose de 0,5 mg/kg duas vezes ao dia, e PMEAs na dose de 10 mg/kg duas vezes por semana (STENGEL *et al.*, 2003).

Esse tratamento causou uma diminuição significativa na carga de provírus, no entanto, causou também diminuição nos níveis de magnésio sérico sem consequências clínicas. Não foram encontradas evidências de resistência ao AMD3100 em isolados de FIV durante período de tratamento. O uso de AMD3100 pode ser viável no tratamento de gatos infectados com FIV na dose de 0,5 mg/kg a cada 12 horas. Entretanto, os níveis de magnésio e cálcio devem ser monitorados regularmente durante o tratamento (STENGEL *et al.*, 2003).

2.3 Imunomoduladores

A imunoterapia inclui qualquer tratamento que altere o sistema imune. Agentes imunomoduladores ou imunoestimulatórios são muito usados no tratamento das infecções virais, principalmente nas infecções por FIV e FeLV. Essas substâncias modificam a resposta imune das células através da liberação de citocinas ou de outros mecanismos. Algumas dessas drogas, além de ter esse efeito no sistema imune, também apresentam atividade antiviral, como os interferons e o acemannan (HARTMANN, 2012b).

A imunoestimulação é uma condição difícil de atingir por métodos farmacológicos. Apesar de alguns agentes serem reconhecidos por suas propriedades imunoestimulatórias, poucos são os estudos relativos aos efeitos desses fármacos nos parâmetros imunológicos em animais domésticos (DAY, 2010). Além disso, Hartmann (2012b), questiona o uso desses fármacos em FIV e FeLV, por gerar uma resposta imune não específica, o que pode levar, inclusive, a um aumento da carga viral e uma progressão das infecções.

2.3.1 Interferons

Os interferons (IFN) são moléculas polipeptídicas produzidas pelas células dos vertebrados em resposta às infecções virais ou outras substâncias inertes. No tratamento do FIV e do FeLV, utilizam-se dois tipos de IFN, o hIFN- α que é um IFN de uso humano, e rFelIFN- ω que é um IFN felino recombinante (HARTMANN, 2012b).

2.3.1.1 Interferon α Humano

O Interferon α Humano (hIFN- α) apresenta imunomodulatório e efeito antiviral direto, pois, apesar de não eliminar o vírus, ele inibe a síntese de ácido nucléico e proteínas virais (HARTMANN, 2012b).

O hIFN- α é ativo contra o FIV *in vitro* (TANABE ; YAMAMOTO, 2001). Essa droga é frequentemente utilizada no tratamento de gatos infectados com FIV. O Interferon α Humano recombinante (rhIFN- α) teve pouco efeito nos níveis de linfócitos em gatos naturalmente infectados com FIV ou com FeLV (RIONDATO *et al.*, 2003).

Pedretti *et al* (2006) verificou a eficácia do tratamento com baixas doses de hIFN- α em 24 gatos com FIV. Esses animais receberam 1,0mL, 50 UI de hIFN- α , por via oral, por sete dias de tratamento alternando com sete dias de descanso durante seis meses. O tratamento prolongou significativamente a taxa de sobrevivência, melhorou os sinais clínicos nos primeiros dois meses de terapia que se mantiveram estáveis após esse período. O hIFN- α foi efetivo nos gatos que apresentavam caquexia. Esses animais tiveram um rápido aumento de peso com o tratamento, o que pode ser explicado pela notável melhora das lesões na cavidade oral desses gatos, esse aumento ficou ao redor de 700 gramas. Nenhum efeito colateral foi observado durante o estudo nos gatos tratados, e além disso, apenas os gatos tratados com placebo apresentaram aumento considerável no níveis de bilirrubina total, GGT e lipase, sugestivo de insuficiência hepática. Ainda, o hIFN- α reduziu a replicação viral durante o tratamento e quando a terapia foi interrompida, essa replicação viral teve aumento.

Os benefícios clínicos do IFN- α natural em gatos com FIV nesse estudo (PEDRETTI *et al.*, 2006) foram mais evidentes que no tratamento com hIFN- α recombinante (RIONDATO *et al.*, 2003) e com o uso de alta dose de Interferon ω felino recombinante (DE MARI *et al.*, 2004).

2.3.1.2 Interferon ω Felino Recombinante

O Interferon ω felino recombinante (rFelIFN- ω) é um produto produzido pelo baculovírus que contém a sequência felina para esse IFN, e se replica em bichos-da-seda após a infecção. Subsequentemente o rFelIFN- ω é purificado para o uso em animais (HARTMANN, 2012b). Essa droga já é licenciada para o uso em medicina veterinária na Europa, Austrália e alguns países Asiáticos (GIL *et al.*, 2014). O rFelIFN- ω difere do IFN humano por não causar a produção de anticorpos nos gatos e também por apresentar efeito antiviral em células felinas. O rFelIFN- ω pode ser usado por longos períodos sem causar o desenvolvimento de anticorpos (HARTMANN, 2012b).

Gatos com FIV foram tratados com rFelIFN- ω na dose de 10^4 UI/gato/dia, por via oral durante seis semanas, enquanto que outros gatos, também com FIV, foram tratados com rFelIFN- ω na dose de 10^6 UI/gato/dia, por via subcutânea, por cinco dias. Não foram observadas, em nenhuma das doses,

mudanças nos parâmetros laboratoriais, bem como na carga proviral, na contagem de CD4+ e células T e no número total de leucócitos (CANEY *et al.*, 2003).

Em um estudo de 2004, gatos co-infectados por FIV e FeLV foram tratados com rFelIFN- ω na dose de 10^6 UI/kg/dia, por via subcutânea durante cinco dias consecutivos, do dia zero ao quatro, 14 ao 18 e 60 ao 64, e foram acompanhados durante um ano. Os gatos apresentaram níveis de sobrevivência maiores aos aqueles não tratados. A mortalidade no grupo placebo foi de 59%, enquanto que no grupo rFelIFN- ω foi de 39% no nono mês. Aos 12 meses, o grupo placebo apresentou mortalidade de 59%, enquanto o grupo rFelIFN- ω apresentou 47% (DE MARI *et al.*, 2004).

O rFelIFN- ω foi eficaz em melhorar os sinais clínicos, e os gatos tratados apresentaram sinais clínicos consistentemente melhores que os gatos do grupo placebo. Nenhuma reação adversa local foi observada que pudesse ser atribuída ao rFelIFN- ω . O rFelIFN- ω também apresentou eficácia em corrigir anormalidades hematológicas (leucopenia ou leucocitose) nos gatos tratados nos dias 60 e 120. No entanto, não houveram diferenças significativas no hematócrito e no número de eritrócitos (DE MARI *et al.*, 2004).

Em um estudo recente, o rFelIFN- ω foi eficaz na dose de 10^6 UI/kg/dia em diminuir a excreção viral e a ocorrência de co-infecções com o calicivírus felino (FCV), herpesvírus (FHV-1), coronavírus felino (FCoV) e parvovírus (FPV) em gatos naturalmente infectados com FIV e/ou FeLV em um abrigo para animais (GIL *et al.*, 2013).

2.3.2 Acemannan

O acemannan é polímero de carboidratos de longa cadeia, hidrossolúvel, derivado da planta aloe vera e é licenciado para o uso em medicina veterinária (HARTMANN, 2012b). O acemannan possui propriedades terapêuticas incluindo aceleração de cicatrização, estimulação do sistema imune, efeitos anti-câncer e antiviral (ZHANG; TIZARD, 1996). Ele pode ser fagocitado por macrófagos, o que estimula a liberação de citocinas, incluindo interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e prostaglandinas E2 (PGE2), produzindo imunidade mediada por célula incluindo citotoxicidade (DAY, 2010). O acemannan também tem ação na medula óssea estimulando a produção de células vermelhas, brancas e plaquetas (STURGESS, 2013).

O acemannan é usado em gatos com FIV que apresentam doença clínica por 12 semana nas vias endovenosa, subcutânea ou oral uma vez ao dia (YATES *et al.*, 1992). Em um estudo, gatos naturalmente infectados com FeLV foram tratados com acemannan na dose de 2,0 mg/kg, uma vez ao dia, por via intraperitoneal por seis semanas. Doze semanas após o início do tratamento, 71% destes gatos apresentaram melhoras significativas na qualidade de vida e taxa de sobrevivência (SHEETS *et al.*, 1991).

O acemannan pode causar alguns efeitos adversos, como pirexia, anorexia, depressão, diarreia, síncope, taquipneia e/ou taquicardia, colapso e dor no local de aplicação (DAY, 2010).

2.3.3 Filgrastim

Filgrastim é um fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), que tem uso em infecções virais em que estejam associadas neutropenias, como é o caso de infecções por FIV e por FeLV (HARTMANN, 2012b). Filgrastim também aumenta o número de células progenitoras circulantes (SHERIDAN *et al.*, 1992).

Em um estudo, um pequeno número de gatos com FIV foi tratado com filgrastim, mas nenhuma mudança significativa foi observada quando comparada aos gatos não tratados. A terapia com filgrastim também foi realizada em gatos naturalmente infectados com FeLV e novamente nenhuma mudança significativa na contagem de neutrófilos foi observada (KRAFT ; KUFFER, 1995).

2.3.4 Sargramostim

O sargramostim é um fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), um fator de crescimento hematopoiético que estimula a produção de células do sistema imune inato intestinal (KORZENIK *et al.*, 2005). O GM-CSF também induz a proliferação de progenitores mieloides e eritroides (HARTMANN, 2012b).

Em um estudo de Arai *et al.* (2000) gatos com FIV receberam GM-CSF na dose de 5 µg/kg, por via subcutânea, duas vezes ao dia por 14 dias. Alguns gatos apresentaram efeitos colaterais como irritação no local de aplicação e leve hipertermia. Todos os gatos desenvolveram neutrofilia e aumento significativo na carga viral nas células mononucleadas do sangue periférico durante o tratamento. Assim, o uso de GM-CSF é contra indicado em gatos com FIV.

2.3.5 Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) é um produto humano recombinante (rHulGF-1) e age como estimulante no timo e nos linfócitos T. A modulação, ao proteger e melhorar a função tímica, pode amenizar a linfopenia e retardar a progressão clínica das infecções por FIV (HARTMANN, 2012b).

O tratamento com rHulGF-1 em gatos experimentalmente infectados com FIV resultou em um significativo aumento do tamanho e peso do timo, evidência de regeneração cortical tímica e redução das células B (GREGORY *et al.*, 1997, WOO *et al.*, 1999).

2.3.6 Proteína Estafilocócica A

A proteína estafilocócica A (SPA) é um produto purificado polipeptídico bacteriano da parede celular da *S. aureus* Cowan I (HARTMANN, 2012b).

Em um estudo envolvendo gatos com FeLV virêmicos, não virêmicos e sadios nenhuma diferença significativa na viremia e na resposta imune foi observada, no entanto houve estimulação da

linhagem granulocítica na medula óssea. Entretanto, houve melhora subjetiva na qualidade de vida destes gatos segundo seus tutores. (LAFRADO *et al.*, 1990).

Em outro estudo, o tratamento com SPA na dose de 10 mg/kg por via intraperitoneal, duas vezes por semana por 10 semanas em gatos com FeLV não apresentou diferença significativa no tempo de sobrevivência e nos parâmetros clínicos e hematológicos quando comparados com gatos não tratados (ENGELMAN *et al.*, 1985). O tratamento com SPA combinado com baixa dose de IFN- α (30 U/dia por via oral) em semanas com intervalos alternados, apresentou eficácia menor que a terapia somente com SPA (MCCAWE *et al.*, 2001).

A SPA por levar a hipersensibilidade, reações anafiláticas e até peritonite como efeitos colaterais (STURGESS, 2013).

2.3.7 Propionibacterium acnes

P. acnes é disponível para uso em medicina veterinária e consiste em um produto bacteriano morto que estimula os macrófagos, resultando na liberação de várias citocinas e IFNs, e aumenta a atividade de células T e células NK (*natural killer*) em camundongos (MEGID ; KANENO, 2000, STURGESS, 2013). Esse composto está disponível no mercado na dose de 10⁹ bactérias/ mL (STURGESS, 2013).

Em um relato de caso, 76 gatos naturalmente infectados por FeLV foram tratados com *P. acnes* na dose de 0,1 a 0,2 mg/gato por via endovenosa, duas vezes por semana, por 16 semanas, juntamente com tratamento de suporte. Apesar de nenhuma avaliação clínica e laboratorial ter sido feita, 72% dos gatos se tornaram FeLV negativos e viveram por períodos não especificados (LEVY, 2000).

Em outro relato, 700 gatos naturalmente infectados pelo FeLV receberam *P. acnes* na dose de 0,2 mg/gato via endovenosa, a cada 3 dias, e então a cada semana por seis ou mais semanas, em combinação com tratamento de suporte. Aproximadamente 50% dos gatos apresentaram melhora nas condições clínicas (LIES, 1990).

Day (2010) sugere que a dose seja de 0,25 mL a 0,50 mL por via endovenosa duas vezes por semana por duas semanas, depois uma vez por semana por três semanas e então uma vez por mês por dois meses. Já Sturgess (2013) recomenda também a aplicação pela via intraperitoneal.

2.3.8 Serratia marcescens

S. marcescens é um bacilo gram-negativo anaeróbico facultativo que ocorre naturalmente em óleo, água e no intestino. Existe comercialmente um extrato biológico de *S. marcescens* (BESM) que é usado como imunomodulador (HARTMANN, 2012b). O BESM estimula os macrófagos derivados da medula óssea de gatos normais à máxima concentrações de interleucina 6 (IL-6), TNF α e IL-1, levando ao aumento da temperatura retal e contagem de neutrófilos (STURGESS, 2013).

Elmslie *et al* (1991) observou que a droga foi ineficaz, em tratamento semanal, em prevenir e em converter a viremia quando iniciada antes de seis semanas após a inoculação com FeLV.

2.3.9 Parapoxvirus Avis e Parapoxvirus Ovis

O parapoxvirus avis (PIND-AVI) e o parapoxvirus ovis (PIND-ORF) são poxvírus inativados por raio X. Eles induzem a produção de IFNs e a ativação de células NK. Já são disponíveis em alguns países europeus para tratamento e profilaxia de várias infecções virais em animais (HARTMANN, 2012b).

PIND-AVI e PIND-ORF foram eficazes em curar de 80% a 100% de gatos infectados com FeLV quando foram administradas na dose de 1,0mL por via subcutânea, de uma a três vezes por semana por quatro a 30 semanas (HÖBER ; MAYR, 1991). No entanto, em outros estudos esses resultados não se repetiram (HARTMANN *et al.*, 1998a e 1999).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento do FIV e FeLV é um desafio na rotina de médicos veterinários clínicos, pois não há no mercado farmacêutico atual opções de fármacos específicos para uso veterinário, e além disso, muitas drogas são de uso exclusivo humano.

Com esta revisão de literatura foi possível observar que muitos antivirais e imunomoduladores são eficazes contra o controle dessas retrovirose em felinos. Mais estudos são necessários, principalmente a âmbito nacional, pois não temos estudos com essas drogas aqui no Brasil. Até o momento, não é permitida ao médico veterinário a prescrição de antivirais, no entanto, os benefícios dessas drogas já foram, e vem sendo, demonstrados no tratamento tanto de gatos com FIV quanto com FeLV.

O uso desses fármacos aumentaria a expectativa e qualidade de vida dos nossos pacientes. Devido a alta incidência dessas doenças na prática clínica veterinária, o tratamento com essas drogas deveria ser considerado.

REFERÊNCIAS

ABKOWITZ J.L. Retrovirus-induced feline pure red blood cell aplasia: pathogenesis and response to suramin. **Blood**, New York v.77, n. 7, p.1442-1451, Apr. 1991.

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**, Amsterdam, v. 77, p.71-92, Nov. 2000.

ARAI M. *et al.* Is AZT/3TC therapy effective against FIV infection or immunopathogenesis? **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 85, p.189-204, Nov. 2002.

BISSET L.R. *et al.* Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. **Antiviral Research**, Amsterdam, v. 53, p. 35-45, Jan. 2002

BROCKUS C. Interpreting the leukogram. In August J, editor: **Consultations in feline internal medicine**, ed 5, St Louis, Elsevier/Saunders, p 585, 2006.

BÜHLER B. *et al.* Viral evolution in response to the broad-based retroviral protease inhibitor TL-3. **Journal of Virology**, Baltimore, v. 75, p. 9502–9508, Oct. 2001.

CANEY S. *et al.* Treatment of asymptomatic chronically FIV-infected cats with recombinant feline interferon omega. *In: PROCEEDINGS OF THE ANNUAL CONFERENCE OF THE AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE*, June 4–8th, Charlotte, 2003. **Anais...** Charlotte, 2003.

CANEY S. Antiviral therapy in cats: current rationale and recommendations. *In: Companion Animal Practice*, v. 27 p. 454-457, Oct. 2005.

CHENG H.H.; ANDERSON M.M.; OVERBAUGH J. Feline leukaemia virus T entry is dependent on both expression levels and specific interactions between cofactor and receptor. **Virology**, New York, v. 359, p.170-178, Mar. 2007.

COGAN D.C.; COTTER S.M.; KITCHEN L.W. Effect of suramin on serum viral replication in feline leukemia virus-infected pet cats. **American journal of veterinary research**, Chicago v.47, p. 2230-2232, Oct.1986.

COHN L.A. Update on feline retroviral infections. *In*: INTERNATIONAL CONGRESS OF THE ITALIAN ASSOCIATION OF COMPANION ANIMAL VETERINARIANS, 2006, Rimini. **Proceedings...** Rimini: ITALIAN ASSOCIATION OF COMPANION ANIMALVETERINARIANS, 2006, p. 22-23.

COSTA, F.V.A.; NORSWORTHY, G.D. Feline Leukemia Virus Diseases. *In*: NORSWORTHY, G.D.; GRACE, S.F.; CRYSTAL, M.A.; TILLEY, L.P. **The Feline Patient**. Section 1: Diseases and Conditions. 4 ed. Blackwell Publishing Ltd, 2011. cap 77, p. 184-186.

DAY M.J. Terapia Imunomoduladora. *In* MADDISON J.E; PAGE S.W; CHURCH D.B. **Farmacologia Clínica de Pequenos Animais**. 2ed. Elsevier/Sauders, cap 12, p. 266-281, 2012.

DE ALMEIDA N.D. **Ocorrência da infecção pelo Vírus da Leucemia Felina (FeLV) em gatos domésticos do município do Rio de Janeiro e Baixada Fluminense e análise dos fatores de risco para a infecção**. 2009. 32p. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Veterinária). Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2009.

DE MARI K. *et al*. Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v.18, 477- 478, Aug. 2004,

DUNHAM, SP. Lessons from the cat: Development of vaccines against lentiviruses. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v.112, p. 67-77, Jul. 2006.

EGBERINK H. *et al*. Suppression of feline immunodeficiency virus infection *in vivo* by 9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v.87, p.3087-3091, Apr. 1990.

EGBERINK H.F; HARTMANN K.; HORZINEK M.C. Chemotherapy of feline immunodeficiency virus infection. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 199, p.1485-1487, Nov. 1991.

ELMSLIE R.E. *et al.* Evaluation of a biologic response modifier derived from *Serratia marcescens*: effects on feline macrophages and usefulness for the prevention and treatment of viremia in feline leukemia virus-infected cats. **Molecular Biotherapy**, Stoneham, v.3, p. 231-238, Dec. 1991.

FINKEJ.S. *et al.* Dendritic cell numbers in the blood of HIV-1 infected patients before and after changes in antiretroviral therapy. **Journal of clinical immunology**, New York, v. 24,p. 647–652, Nov. 2004.

FOGLE J.*et al.* Fozivudine tidoxil as single agent therapy decreases plasma and cell-associated viremia during acute feline immunodeficiency virus infection. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v.25, p.413–418, Apr. 2011.

FOX L.M.; BRUEDERLE J.B. Nearly foolproof parvovirus treatments. **Vet Forum**, v. 13, p. 36-38, 1996.

GIL S.*et al.* Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 94, p. 753-763, Jun. 2013.

GIL S. *et al.* Oral Recombinant Feline Interferon-Omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: Clinical and laboratory evaluation. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 96, p. 79-85, Feb.2014.

GIRARD P.M. *et al.* Phase II placebo controlled trial of fozivudine tidoxil for HIV infection: Pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 23, p. 227–235, Mar. 2000.

GOBERT J.M. *et al.* Multiple-drug-resistant mutants of feline immunodeficiency virus selected with 2',3'-dideoxyinosine alone and in combination with 3'-azido-3'-deoxythymidine. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** , Washington, v. 38, p. 861-864, Apr. 1994.

GOFF S.P. *Retroviridae: The Retroviruses and Their Replication.* In: **Fields Virology, 5^{ed.}** Volume two. Ed. KNIPE D.M; HOWLER P.M, p. 1999-2069, 2007.

GÓMEZ N.V. *et al.* Evaluation of Different Antiretroviral Drug Protocols on Naturally Infected Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Cats in the late Phase of the Asymptomatic Stage of Infection. **Viruses**, Basel, v.6, p. 924-939, Jun. 2012.

GRACE S.F. Feline Immunodeficiency Virus Infection. *In*: NORSWORTHY, G.D.; GRACE, S.F.; CRYSTAL, M.A.; TILLEY, L.P. **The Feline Patient**. Section 1: Diseases and Conditions. 4 ed. Blackwell Publishing Ltd, 2011. cap 75, p. 179-180.

GREGORY C.R. *et al.* Effects of insulin-like growth factor-1 and AZT in cats experimentally infected with FIV. **Feline Practice**, v. 25, p. 23-31.1997.

HARBOUR D.A.; CANEYS.M.A.;SPARKES A.H. Feline immunodeficiency virus. *In* CHANDLER EA, GASKELLCJ AND GASKELLRM (Ed)**Feline Medicine and Therapeutics**, 2ed. Part 3: Infectious Diseases, cap. 24. Blackwell Scientific Publications, Oxford, p. 607-621, 1994.

HARTMANN K.*et al.* Use of two virustatica (AZT, PMEA) in the treatment of FIV and of FeLV seropositive cats with clinical symptoms. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v.35, p. 167-175, Dec. 1992.

HARTMANN K. *et al.* Treatment of feline leukemia virus-infected cats with paramunity inducer. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 65, p. 267-275, Oct. 1998a

HARTMANN K et al. Efficacy of the Acyclic Nucleoside Phosphonates (S)-9-(3-Fluoro-2-Phosphonylmethoxypropyl)Adenine (FMPA) and 9-(2-Phosphonylmethoxyethyl)Adenine (PMEA) Against Feline Immunodeficiency Virus. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology**, New York, v. 2, p.120-128, Feb. 1998b.

HARTMANN K. *et al.* Treatment of feline leukemia virus (FeLV) infection. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v.69, p. 111-113, Sep. 1999.

HARTMANN K.AZT in the treatment of feline immunodeficiency virus infection: part 2. **Feline Practice**, v. 23, p. 13-20, 2005.

HARTMANN K. Feline Leukemia Virus Infection. *In*: GREENE, C.E (Ed)**Infections Diseases of the Dog and Cat**, 4^oed. St. Luis. Section I: Viral, Rickettsial, and Chlamydial Diseases, cap. 11, p.108-136, 2012a.

HARTMANN K. Antiviral and Immunomodulatory Chemotherapy. *In*: GREENE, C.E (Ed)**Infections Diseases of the Dog and Cat**, 4^oed. St. Luis. Section I: Viral, Rickettsial, and Chlamydial Diseases, cap. 2 , p.10-24, 2012b.

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

HOOVER E.A. *et al.* Feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome in cats as a model for evaluation of antiretroviral therapy. **Intervirolgy**, Basel, v. 30, p. 12-25, 1989.

HÖRBER D.; MAYR B. Paramunization of FeLV-positive cats with PIND-AVI. **Tierärztliche Praxis**, Stuttgart, v. 19, p. 311-313, Jun. 1991

HOSIE M.J.; ROBERTSON C.; JARRET O. Prevalence of feline leukemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus in cats in the United Kingdom. **Veterinary Records**, London, v. 128, p. 293-297, Sep. 1989.

HOSIE M.J. *et al.* . Feline immunodeficiency: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v.11, p. 575-584, Jul. 2009.

JARRETT O. Strategies of retrovirus survival in the cat. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v.69, p. 99-107, Sep. 1999.

JORDAN H.L. *et al.* Domestic cat model for predicting human nucleoside analogue pharmacokinetics in blood and seminal plasma. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v.45, p. 2173-2176, Jul. 2001.

KAHN C.M. **Manual MERK de Veterinária**. Vol 1, ed 6. Oceano/ Centrum Merial, p. 620-624, 651-652, 1337-1338, 2007.

KARNOFSKY D.A. *et al.* Experimental observations on the use of the nitrogen mustards in the treatment of neoplastic disease. **[A.A.A.S.] Approaches to Tumor Chemotherapy**, p. 293-305, 1947.

KORZENIK *et al.* Sargramostim for Active Crohn's Disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 21, p. 2194-2201, May 2005.

KRAFT W.; KUFFER M. Treatment of severe neutropenias in dogs and cats with filgrastim. **Tierärztliche Praxis**, Stuttgart, v.23, p.609-613, Dec. 1995.

KUCERA G.L. *et al.* Cellular metabolism in lymphocytes of a novel thioether-phospholipid-AZT conjugate with anti-HIV-1 activity. **Antiviral Research**, Amsterdam, v. 50, p. 129–137, May 2001.

LAFRADO J.L. *et al.* 1990. Biological effects of staphylococcal protein A immunotherapy in cats with induced feline leukemia virus infection. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 51, p. 482-486, Mar. 1990

LEVY J.K. Antiviral therapy of FeLV and FIV. In: 14TH ANNUAL MEETING NORTH AMERICA VETERINARY CONFERENCE SMALL ANIMAL. **Proceedings...**, p. 382-384, 2000.

LEVY J, CRAWFORD P: Feline leukemia virus. In ETTINGER S.; FELDMANE. (Ed) **Textbook of veterinary internal medicine**, ed 6, St Louis, Elsevier/Saunders, p. 653, 2000.

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

LIES M. Volume of opinion warrants merit. **Vet Forum**, v. 6, p.42, 1990.

LOMAR A.V, DIAMENT D. Tratamento Antiretroviral. In **Tratado de Infectologia**. Parte II: Vírus. 4 ed. Atheneu, 2009, v. 1, cap. 8, p. 270-277, 2009.

MCCAW D.L. *et al.* Immunomodulation therapy for feline leukemia virus infection. **Journal of the American Animal Hospital Association**, South Bend, v. 37, p. 356-363, Jul-Aug. 2001.

MEDLIN H.K. *et al.* Selection and characterization of a mutant of feline immunodeficiency virus resistant to 2',3'-dideoxycytidine. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Washington, v. 40, p. 953-957, Apr. 1996

MEERS J. *et al.* Feline immunodeficiency virus infection: plasma, but not peripheral blood mononuclear cell virus titer is influenced by zidovudine and cyclosporine. **Archives of virology**, Wien, v. 132, p. 67-81, 1993.

MEGID J.; KANENO R. Natural killer activity in mice infected with rabies virus and submitted to *P. acnes* (*Propionibacterium acnes*) as immunomodulator. **Comparative Immunology Microbiology Infectious Diseases**, Oxford, v. 23, p. 91-97, Mar. 2000.

PEDRETTI, E. *et al.* Low-dose interferon- α treatment for feline immunodeficiency virus infection. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 109, p. 245-254, Feb. 2006.

POLAS P.J. *et al.* In vitro and in vivo evidence that the antiviral activity of 2',3'-dideoxycytidine is target cell dependent in a feline retrovirus animal model. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, Washington, v.34, p. 1414-1421, Jul. 1991.

RADFORD A. Antiviral Therapy in Cats – What works and what doesn't. WORLD CONGRESS WSAVA/FECAVA/CSAVA. **Anais...** p. 347-350, 2006.

RIONDATO F. *et al.* Effects of Interferon Alpha (IFN- α) Therapy on Peripheral Blood Lymphocyte Subsets from FIV and FeLV Naturally Infected Cats. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 27, p. 429-432, Sep. 2003.

ROZIÈRES, S. *et al.* Assessment of FIV-C infection of cats as a function of treatment with the protease inhibitor, TL-3. **Retrovirology**, London, v.1, p. 1-12, Nov. 2004.

SCHOLS D. *et al.* Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 186, p. 1383-1388, Oct. 1997.

SHEETS M.A. *et al.* Studies of the effect of acemannan on retrovirus infections: clinical stabilization of feline leukemia virus-infected cats. **Molecular Biotherapy**, Stoneham, v. 3, p. 41-45, Mar. 1991.

SHERIDAN *et al.* Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilized by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. **The Lancet**, London, v. 339, p. 640-644, Mar. 1992.

SMYTH N.R. *et al.* Effect of 3' azido-2', 3'-deoxythymidine (AZT) on experimental feline immunodeficiency virus infection in domestic cats. **Research Veterinary Science**, v.57, 220-224, 1994a.

SMYTH N.R. *et al.* Susceptibility in cell culture of feline immunodeficiency virus to eighteen antiviral agents. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 34, p. 589-594, Oct.1994b.

SPARKES A.; PAPASOULIOTIS K. Feline retrovirus infections. *In* DAY M.J.; KONH B. (Ed). **Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine**, 2ed, BSAVA, p. 149-157, 2012.

STENGEL C. *et al.* Placebo-controlled double-blind treatment study in naturally feline immunodeficiency virus-infected cats using the chemokine receptor inhibitor 1,1'-bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan(AMD3100). **American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) Forum**, Charlotte, NC, 2003.

STURGESS K. Role of Immunomodulators in Cats and Dogs – part two. **Veterinary Times**, London, v.26, p. 22-24, Jul. 2013.

SWENSON C.L. *et al.* Prophylactic and therapeutic effects of phosphonoformate against feline leukemia virus in vitro. **American Journal Veterinary Research**, Chicago, v. 2, p. 2010-2015, Dec. 1991.

TAFFIN E. *et al.* Antiviral treatment of feline immunodeficiency virus-infected cats with (*R*)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)-2,6- diaminopurine. **Journal of Feline Medicine and Surgery** published online 29 April 2014, p. 1-8.

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

TAVARES L. *et al.* 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine in Feline Leukemia Virus-infected Cats: A Model for Therapy and Prophylaxis of AIDS. **Cancer Research**, Chicago, v.12, p. 3190-3194, Jun. 1987.

TAVARES L. *et al.* Testing of nucleoside analogues in cats infected with feline leukemia virus: a model. **Intervirology**, Basel, v. 30, p. 26-35, 1989.

UCKUN F.M. *et al.* In vivo antiretroviral activity of stampidine in chronically feline immunodeficiency virus-infected cats. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, Washington, v. 47, p. 1233- 1240, Apr. 2003.

VAHLENKAMP T.W. *et al.* B7⁺CTLA4⁺ T cells engage in T-T cell interactions that mediate apoptosis: a model for lentivirus-induced T cell depletion. **Veterinary Immunology Immunopathology**, Amsterdam, v. 98, p. 203-214, Apr. 2004.

WEISS D. Nonregenerative anemias. In BONAGURA J.; TWEDT D. (Ed) **Kirk's current veterinary therapy XIV**, St Louis, Sanders/Elsevier, p. 272, 2009.

WILLETT B.J. *et al.* Shared usage of the chemokine receptor CXCR4 by the feline and human immunodeficiency viruses. **Journal Virology**, Baltimore, v. 71, p. 6407-6415, Sep. 1997.

WOO J.C. *et al.* Investigation of recombinant human insulin-like growth factor type I in thymus regeneration in the acute stage of experimental FIV infection in juvenile cats. **AIDS Research Human Retroviruses**, New York, v. 15, p. 1377-1388, Oct.1999.

YAMAMOTO J.K. *et al.* Feline bone marrow transplantation: its use in FIV-infected cats. **Veterinary Immunology Immunopathology**, Amsterdam, v. 65, p. 323-351, Oct. 1998.

YATES K.M. *et al.* Pilot study of the effect of acemannan in cats infected with feline immunodeficiency virus. **Veterinary Immunology Immunopathology**, Amsterdam, v. 35, p. 177-189, Dec. 1992.

ZHANG L.; TIZARD I.R. Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: The major carbohydrate fraction from *Aloe vera* gel. **Immunopharmacology**, Amsterdam, v. 35, p.119-128, Nov. 1996.

ZHANG W.*et al.* Pharmacokinetics of lamivudine in cats. **American journal of veterinary research**, Chicago, v. 65, p. 841-846, Jun. 2004.

ZHU Y. *et al.* Didanosine causes sensory neuropathy in an HIV/AIDS animal model: impaired mitochondrial and neurotrophic factor gene expression. **Brain**, London, v. 130 p. 2011-2023, Aug. 2007.