

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA - CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA
MÉDICA DE FELINOS DOMÉSTICOS**

**TRATAMENTO DAS DOENÇAS ONCOLÓGICAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO
PELO VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA (FeLV) - REVISÃO DE LITERATURA**

TÂNIA GRANDO

PORTO ALEGRE

2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA - CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA
MÉDICA DE FELINOS DOMÉSTICOS**

**TRATAMENTO DAS DOENÇAS ONCOLÓGICAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO
PELO VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA (FeLV) - REVISÃO DE LITERATURA**

Autora: Tânia Grando

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Clínica Médica de Felinos Domésticos.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Gerardi

PORTO ALEGRE

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Grando, Tânia
Tratamento das doenças oncológicas associadas à
infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV)- Revisão
de literatura / Tânia Grando. -- 2019.
25 f.
Orientador: Daniel Gerardi.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Especialização em Clínica Médica de
Felinos Domésticos, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. gatos. 2. linfoma. 3. leucemia. 4.
fibrossarcoma. 5. quimioterapia. I. Gerardi, Daniel,
orient. II. Título.

TÂNIA GRANDO

TRATAMENTO DAS DOENÇAS ONCOLÓGICAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO PELO
VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA (FeLV) - REVISÃO DE LITERATURA

Aprovada em: ___/___/____.

APROVADO POR:

.....
Prof. Dr. Daniel Gerardi
Orientador e Presidente da Comissão

.....
Med. Vet. Ms. Elissandra da Silveira
Membro da Comissão

.....
Med. Vet. Ms. Gabriela Ledur
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Isidoro Grando e Maria Romanini Grando (*in memorian*), por terem me ensinado o valor inestimável da educação, e que teriam muito orgulho de mim neste momento...

A minha querida tia Adelina Grando Pelizzari (*in memorian*), pelo apoio que me foi dado desde a infância, e pelo exemplo de bondade e generosidade que deixou a todos que com ela conviveram.

A Deus, por ter me permitido chegar até aqui e realizar mais este sonho.

Aos meus colegas de pós-graduação, em especial a Elissandra da Silveira, por terem contribuído significativamente no meu aprendizado.

Ao meu marido, André Estanislau Malessa (*in memorian*), porque, mesmo não estando presente, tem sua contribuição real em mais esta etapa vencida por mim.

Aos professores, em especial ao meu orientador, Prof. Daniel Gerardi, agradeço por terem dividido seus conhecimentos comigo, com paciência, simpatia e generosidade.

Obrigada também a todos os felinos que passaram por minha vida, pelo bem que me trouxeram, e por terem sido a inspiração que eu precisava para minha realização pessoal e profissional.

À Medicina Veterinária, por ter me transformado na pessoa que sempre quis ser.

RESUMO

O vírus da leucemia felina (FeLV) é um retrovírus com potencial oncogênico que ocorre com elevada frequência na rotina clínica em felinos. O FeLV frequentemente está associado à doenças neoplásicas ou não neoplásicas e imunossupressoras em gatos. As principais doenças neoplásicas causadas pelo FeLV são: linfoma, leucemia e fibrossarcoma. O tratamento para linfoma e leucemia consiste em protocolos quimioterápicos, mas o prognóstico é ruim. Para o fibrossarcoma, o tratamento de escolha é a excisão cirúrgica. O presente trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre o tratamento das doenças oncológicas causadas pela infecção pelo vírus da leucemia felina.

Palavras-chave: gatos; linfoma; leucemia; fibrossarcoma; quimioterapia.

ABSTRACT

Feline leukemia virus (FeLV) is a retrovirus with oncogenic potential that occurs with high frequency in feline clinical routine. FeLV is often associated with neoplastic or non-neoplastic and immunosuppressive diseases in cats. The main neoplastic diseases caused by FeLV are: lymphoma, leukemia and fibrosarcoma. Treatment for lymphoma and leukemia consists of chemotherapy protocols, but the prognosis is poor. For fibrosarcoma, the treatment of choice is surgical excision. The present study aims to present a literature review on the treatment of oncological diseases caused by feline leukemia virus infection.

Keywords: *cats; lymphoma; leukemia; fibrosarcoma; chemotherapy.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Protocolo COP para linfoma em gatos	10
Figura 2 - Protocolo de quimioterapia de 12 semanas usado para tratamento de 26 gatos	11
Figura 3 - Radiografia torácica lateral de um gato com severa opacificação, verificado pelo escurecimento da silhueta cardíaca e deslocamento dorsal da traqueia, sugerindo massa mediastínica	12
Figura 4 - Exame do fluido torácico aspirado de um gato: há uma população linfoide pleomórfica composta por blastos, uma figura mitótica e um pequeno linfócito (diagnóstico de linfoma)	13
Figura 5 - Gato apresentando linfadenopatia submandibular: confirmado como linfoma tipo Hodgkin, após avaliação histológica	14
Figura 6 - Sangue periférico de um gato com eritroleucemia: mais de 95% das células nucleadas circulantes são precursores eritróides de diferentes graus de maturação, e severa granulocitopenia pode ser notada	16
Figura 7 - Carcinoma epidermóide no plano nasal de um gato	20

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	ONCOGÊNESE ASSOCIADA AO VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA	9
3	NEOPLASIAS ASSOCIADAS AO FeLV	10
3.1	Linfoma	10
3.1.1	Linfoma Mediastinal.....	12
3.1.2	Linfoma Multicêntrico.....	14
3.2	Leucemias	15
3.2.1	Leucemia Linfoide.....	15
3.2.2	Leucemia Mieloide	16
3.3	Fibrossarcoma	17
4	OUTRAS NEOPLASIAS	19
4.1	Linfoma no SNC (Sistema Nervoso Central)	19
4.2	Linfoma Ocular	20
4.3	Carcinoma Epidermóide	20
5	TRATAMENTO ANTIVIRAL E IMUNOMODULADORES	22
6	CONCLUSÃO	23
	REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo vírus da leucemia felina (FeLV) é uma doença de grande importância entre os felinos, por ser manifestada por várias formas clínicas e patológicas, e por acometer gatos do mundo todo. Além disso, é considerada a causa mais prevalente de morte em gatos (AZEVEDO, 2013; MAZZOTTI et al., 2018).

O vírus da leucemia felina é um retrovírus com potencial oncogênico, capaz de induzir o surgimento de neoplasias e causar alterações displásicas da medula óssea. Uma das formas de transmissão é por meio da exposição oronasal às partículas virais infectantes em secreções. Após a exposição, o vírus se replica em linfócitos e macrófagos do tecido linfoide regional e se propaga no organismo infectando a medula óssea. As alterações clínicas encontradas em felinos com infecção persistente variam, e as principais formas de apresentação da doença são anemia, imunossupressão, linfoma e leucemia (BIEZUS et al., 2019).

É uma doença que pode se manifestar tanto de forma neoplásica quanto não neoplásica e imunossupressora, e sua gravidade varia dependendo das características genéticas da variante infectante do vírus. As principais doenças neoplásicas nos gatos domésticos com FeLV incluem: linfoma mediastinal, multicêntrico, alimentar e formas extranodais; leucemia linfoide, reticuloendoteliose, mielose eritrêmica, eritroleucemia; leucemias granulocíticas; leucemia megacariocítica; mielofibrose, mielosclerose/osteosclerose e fibrossarcoma (PAULA et al., 2014).

O tratamento da leucemia felina (FeLV) é de acordo com a doença secundária, e, no caso das neoplasias, a quimioterapia pode ser relativamente eficaz, no entanto, o prognóstico é ruim (PAULA et al., 2014).

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre o tratamento das doenças oncológicas causadas pela infecção pelo vírus da FeLV.

2 ONCOGÊNESE ASSOCIADA AO VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA

O vírus da leucemia felina (FeLV) é um *gammaretrovírus* da subfamília Oncornavirus envelopado, com RNA (ácido ribonucleico) de fita simples e contém a enzima transcriptase reversa (RT). O gato doméstico possui um *gammaretrovírus* endógeno, semelhante ao FeLV, naturalmente presente em seu genoma: o vírus da leucemia felina endógeno (enFeLV), não patogênico. Sua relevância principal se baseia no fato de que estas frações endógenas de DNA (ácido desoxirribonucleico) proviral, podem recombinar com o DNA proviral do FeLV-A (único subtipo contagioso e envolvido em todas as infecções), dando origem aos demais subtipos do FeLV (B, C e T). O subtipo B parece associado ao linfoma mediastinal, variedades de neoplasias linfoides e leucemias mieloides agudas e anemia não regenerativa. O FeLV C pode estar somente associado ao desenvolvimento de aplasia pura de células vermelhas, e o subtipo T é definido por seu linfotropismo por linfócitos T (SILVA et al., 2018).

A malignidade do vírus da FeLV se desenvolve devido à inserção do seu genoma no genoma celular próximo a um oncogene (normalmente *myc*), ocasionando sua ativação e superexpressão, e levando à proliferação descontrolada desta célula (clone). Ao mesmo tempo, ocorre uma ausência de resposta imune adequada, causada pela malignidade.

Outra forma, é através da incorporação de um oncogene pelo FeLV-A, formando um vírus recombinante (por exemplo, FeLV-B), contendo sequências de oncogene celular que serão rearranjadas e ativadas. Ao entrar em uma célula, esses vírus recombinantes serão oncogênicos (HARTMANN, 2012). Em um estudo feito com 119 gatos com linfoma, transdução ou inserção do locus *myc* ocorreu em 32% dos gatos (TSATSANIS et al., 1994).

3 NEOPLASIAS ASSOCIADAS AO FeLV

3.1 Linfoma

Com uma incidência anual estimada de 160 a 200 por 100.000 indivíduos, o linfoma é responsável por cerca de 90% dos tumores hematopoiéticos dos felinos (LIMMER et al., 2014).

Gatos positivos para o FeLV possuem 60 vezes mais chance de desenvolver linfoma principalmente mediastinal e multicêntrico (BIEZUS et al., 2019).

Os sinais clínicos variam com as diferentes formas do linfoma, mas os mais comuns são letargia, anorexia e perda de peso, que estão presentes em todas as formas de apresentação da doença (MAZZOTTI et al., 2018).

Na maioria dos casos, as doenças secundárias em gatos com FeLV são tratadas da mesma maneira como são tratados os gatos não infectados. Entretanto, o tutor deve ser avisado assim que um gato for diagnosticado com FeLV, pois a resposta ao tratamento pode ser mais longa que o esperado (HARTMANN, 2012).

O tratamento para o linfoma consiste em terapia de suporte (como antibióticos para infecções secundárias, fluidoterapia e suporte nutricional) e quimioterapia combinada, sendo mais comumente utilizados os protocolos que usam a vincristina, ciclofosfamida e prednisona, chamados de COP (PAULA et al., 2014). Vail (2013), sugere o protocolo COP abaixo (Figura 1) para gatos com linfoma.

Figura 1 - Protocolo COP para linfoma em gatos

Medicamento	Frequência da administração do medicamento
Ciclofosfamida 300 mg/m ² IV (intravenoso)	Dar a cada 3 semanas no dia seguinte à vincristina. Descontinuar se o animal atingir remissão completa em 1 ano.
Vincristina (Oncovin) 0,75 mg/m ² IV	Dar semanalmente nas semanas 1, 2, 3 e 4, e então dar a cada 3 semanas no dia anterior à ciclofosfamida. Descontinuar se o animal atingir remissão completa em 1 ano.
Prednisona/Prednisolona 50 mg/m ² Oral	Dar diariamente por 1 ano.
Nota: Um hemograma completo deve ser feito antes de cada tratamento; se os neutrófilos forem <1,5 x 10 ⁹ /L, aguardar 5 a 7 dias e repetir o hemograma; continuar o tratamento se neutrófilos ≥1,5 x 10 ⁹ /L.	

Fonte: Vail (2013).

Estimulantes de apetite e colocação de tubos esofágicos podem facilitar a terapia nutricional. Além disso, as concentrações de vitaminas do complexo B devem se mantidas para manter o apetite, pois o requisito do gato para estas vitaminas é oito vezes maior do que o do cão (MACY e HENRY, 2013).

Os tratamentos somente à base de glicocorticoides são pouco efetivos e devem ser considerados apenas para pacientes que rejeitaram a quimioterapia (HARTMANN, 2012).

Um estudo clínico feito por Limmer et al. (2014), investigou a eficácia e a toxicidade de um protocolo de quimioterapia de curto prazo e sem manutenção, no linfoma felino. Vinte e seis gatos com diagnóstico confirmado de linfoma de grau alto/intermediário foram elegíveis para o estudo, e tratados com um protocolo de 12 semanas com administração cíclica de L-asparginase, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisolona, chamado de CHOP (Figura 2).

Figura 2 - Protocolo de quimioterapia de 12 semanas usado para tratamento de 26 gatos

Substância	Dose	Semana											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
L-asparginase	400 UI/kg ⁻¹ SC (subcutâneo)	x											
Vincristina	0,025 mg/kg ⁻¹ IV	x			x			x			x		
Ciclofosfamida	10 mg/kg ⁻¹ IV		x			x			x			x	
Doxorrubicina	1 mg/kg ⁻¹ infusão IV			x			x			x			x
Prednisolona* (mg/kg ⁻¹)	Oral por 7 dias	2	1	0,5									

x: medicamento administrado
* a prednisolona ou dexametasona foram aplicadas antes da administração de L-asparginase ou doxorrubicina

Fonte: Limmer et al. (2014).

O *status* FIV (vírus da imunodeficiência felina) /FeLV dos gatos foi o seguinte: um gato com linfoma intestinal foi positivo para FIV (4%), e seis gatos (23%) eram positivos para FeLV (um com linfoma alimentar, dois com doença multicêntrica, um com linfoma hepático e dois com linfoma mediastinal).

As taxas de remissão completa (RC) e de remissão parcial (RP) foram de 46 e 27%, respectivamente, sendo a média de duração da RC de 394 dias, e da RP de 41 dias. A sobrevida global foi de 78 dias (intervalo: 9 a 2230 dias). A sobrevivência média em gatos RC foi de 454

dias e em gatos RP foi de 82 dias. A toxicidade foi considerada de baixo grau, sendo a anorexia observada com maior frequência.

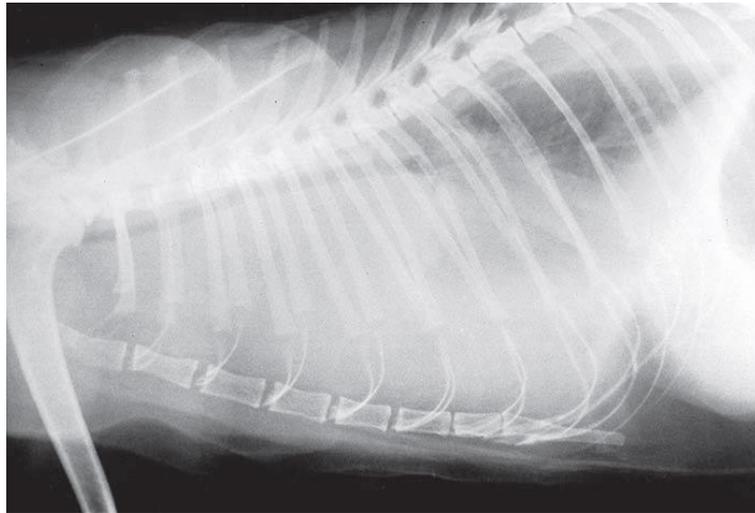
Como conclusão, os autores destacam que, em gatos que atingem a RC, a quimioterapia livre de manutenção pode ser suficiente para atingir remissão e sobrevivência a longo prazo (LIMMER et al., 2014).

Em geral, o protocolo CHOP é apropriado para tratamento de linfomas de alto grau envolvendo qualquer sítio anatômico (por exemplo, forma multicêntrica, mediastinal e renal), mas não deve ser escolhido como primeira opção para linfomas de baixo grau. De qualquer maneira, o protocolo escolhido deve levar em consideração o custo, facilidade, preferência do tutor / veterinário e nível de conforto (VAIL, 2013).

3.1.1 Linfoma Mediastinal

O linfoma mediastinal (Figura 3) envolve timo, mediastino e/ou linfonodos esternais. Os animais acometidos são geralmente jovens, com seis meses a sete anos de idade e positivos para o vírus da leucemia felina (AMARAL et al., 2015).

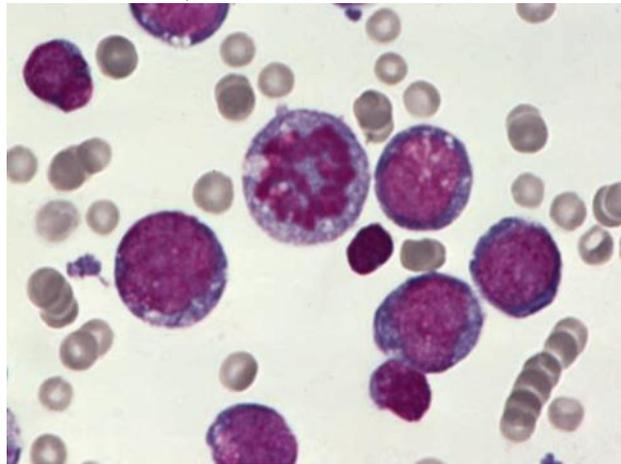
Figura 3 - Radiografia torácica lateral de um gato com severa opacificação, verificado pelo escurecimento da silhueta cardíaca e deslocamento dorsal da traqueia, sugerindo massa mediastínica



Fonte: Hartmann (2012).

O aumento do tumor na cavidade torácica causa compressão, com conseqüente efusão pleural e dispnéia (MAZZOTTI et al., 2018). Na análise citológica (Figura 4), essa efusão revela grande número de linfócitos (AZEVEDO, 2013).

Figura 4 - Exame do fluido torácico aspirado de um gato: há uma população linfoide pleomórfica composta por blastos, uma figura mitótica e um pequeno linfócito (diagnóstico de linfoma)



Fonte: Hartmann (2012).

Se houver pressão do tumor sobre o esôfago pode haver sinais clínicos de regurgitação, e ocasionalmente uma compressão dos nervos simpáticos dentro do tórax pode levar à síndrome de Horner (HARTMANN, 2012).

O diagnóstico precoce e início do tratamento quimioterápico podem melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida dos animais (AMARAL et al., 2015).

Um estudo de Fabrizio et al. (2014) sobre linfoma mediastinal felino, revisou registros de 55 gatos com sinais clínicos associados à massa mediastinal e linfoma, confirmados citologicamente ou histologicamente, em cinco centros de referência no Reino Unido (1998-2010). A média de idade foi de 3 anos (variação de 0,5 a 12 anos); 12 gatos (21,8%) eram da raça siamês; e a razão macho para fêmea foi de 3:1. Cinco gatos eram positivos para FeLV e dois eram positivos para imunodeficiência felina.

A resposta à quimioterapia e à sobrevida foram avaliadas em 38 gatos, sendo que dois protocolos quimioterápicos foram comparados: COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) e Madison-Wisconsin (MW- prednisona, citoxan ou ciclofosfamida, vincristina e doxorubicina).

As taxas de resposta completa (RC) e resposta parcial (RP) não diferiram significativamente entre os protocolos. A sobrevida média global foi de 373 dias (variação de 20 a 2015 dias), sendo de 484 dias para COP (variação, 20 a 980) e 211 dias para MW (variação, 24 a 2015 dias). Os gatos que obtiveram RC sobreviveram por mais tempo. Idade, raça, sexo, localização (mediastinal ou mediastino mais outros locais), estado retroviral e pré-tratamento com glicocorticoide não afetaram a resposta ou a sobrevida. Os casos de linfoma mediastinal

felino frequentemente respondiam à quimioterapia com tempos de sobrevida duráveis, principalmente em gatos que alcançavam a RC (FABRIZIO et al., 2014).

3.1.2 Linfoma Multicêntrico

Este tipo de linfoma (Figura 5) é caracterizado pela linfadenopatia generalizada, e pode envolver outros órgãos como os rins, baço e fígado. Esta forma ocorre principalmente em gatos jovens (MAZZOTTI et al., 2018).

Figura 5 - Gato apresentando linfadenopatia submandibular: confirmado como linfoma tipo Hodgkin, após avaliação histológica



Fonte: Vail (2013).

Aproximadamente metade dos gatos com linfoma multicêntrico possuem resultado positivo para FeLV (ALVES et al., 2015).

Em um relato de caso, que descreveu o histórico de um felino macho, sem raça definida, com seis anos de idade, portador de linfoma estágio V (linfoma que metastizou por via hematológica, infiltrando a corrente sanguínea e a medula óssea) e coinfectado com os vírus da imunodeficiência felina e da leucemia felina, os autores concluíram que não existe ainda consenso de protocolo para tratamento, sendo esse um desafio terapêutico que apresenta prognóstico reservado. Como regra geral, o tratamento consiste em quimioterapia sistêmica à base de multifármacos, com a utilização de ciclofosfamida, vincristina e prednisona, ou até mesmo a utilização individual de corticoterapia (ALMEIDA et al., 2019).

Maloney Huss et al. (2019), avaliaram a segurança da quimioterapia com metocloramina, vincristina, procarbazina e prednisona (MOPP) no tratamento de 38 gatos com

linfoma recorrente ou refratário. Informações avaliadas incluíram localização anatômica (s) do linfoma, estado de portador ou não de FIV/FelV, protocolos anteriores (tipo e número), as doses MOPP, resposta MOPP, duração da remissão, parâmetros bioquímicos e hematológicos, e efeitos adversos relatados pelos proprietários.

No geral, 70,3% dos gatos responderam à quimioterapia com MOPP, sendo que, entre os que responderam, a duração média da remissão foi de 166 dias. Em 18,4% dos gatos, foram relatados efeitos de neutropenia e desconforto gastrointestinal, mas em 55,3% nenhum efeito adverso foi relatado. No total, 30,8% dos que responderam, continuaram a responder 6 meses após o início do MOPP e 15,4% mantiveram uma resposta 1 ano após o início do MOPP.

Desta forma, os autores concluíram ser o MOPP um protocolo seguro e com tempo mediano de remissão, para o tratamento do linfoma felino recidivado ou refratário.

3.2 Leucemias

O FelV, através de um ou outro de seus recombinantes, pode causar qualquer neoplasia hematopoiética no gato. As leucemias mais comumente provocadas pelo vírus da FelV são a linfóide e a mielóide (ALVES et al., 2015). As únicas neoplasias hematopoiéticas ainda não associadas ao FelV na natureza são leucemia de mastócitos, leucemia eosinofílica, tumores de células plasmáticas e policitemia (MACY e HENRY, 2013).

As leucemias causadas pelo FelV são as leucemias agudas. Leucemias crônicas são raras e geralmente não causadas pelo FelV (AZEVEDO, 2013).

Gatos com leucemia aguda são difíceis de tratar. A medula com as células neoplásicas deve ser depurada, antes que seja repovoada com precursores hematopoiéticos normais, e este processo pode levar de 3 a 4 semanas, tempo muito longo para reverter anemia e neutropenia. A taxa de remissão para gatos com leucemia tratados com vincristina e prednisona ou com doxorubicina é extremamente baixa. A causa da baixa remissão pode ser a necessidade da quase total ablação da medula óssea para extirpar o clone maligno (HARTMANN, 2012). O objetivo é eliminar as células linfoblásticas para depois haver a recuperação mielóide e eritróide (AZEVEDO, 2013).

3.2.1 Leucemia Linfóide

É o tipo de leucemia mais comumente encontrada em gatos com FelV (VAIL, 2013).

Os sinais clínicos são icterícia, febre, anemia e palidez de mucosas, assim como anorexia e fraqueza. Linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia também podem ocorrer. A medula óssea é envolvida primariamente e linfócitos cancerosos circulam no sangue (MAZZOTTI et al., 2018).

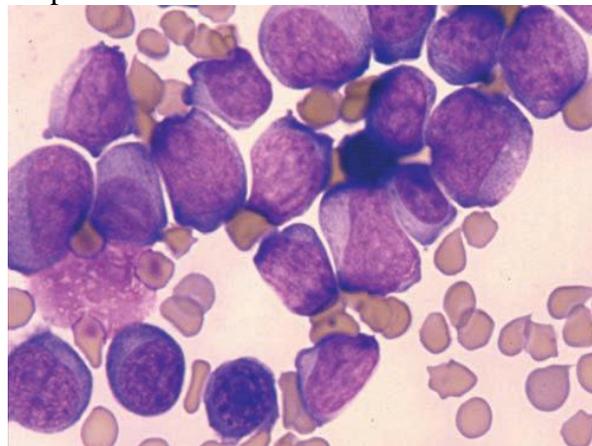
Mesmo o diagnóstico e a classificação de leucemias em gatos é difícil de fazer, devido às grandes semelhanças existentes entre os tipos de células envolvidas. A avaliação do sangue periférico e aspiração ou biópsia da medula óssea podem contribuir para o diagnóstico (VAIL, 2013).

A quimioterapia antitumoral nestes casos apresenta resultados ruins (HARTMANN, 2012) e decepcionantes (VAIL, 2013). Protocolos quimioterápicos à base de COP utilizados em gatos com leucemia linfóide aguda, reportam 27% de remissão entre os gatos tratados (VAIL, 2013).

3.2.2 Leucemia Mieloide

Os sinais clínicos incluem anemia recorrente, perda de peso e febre. Este tipo de leucemia (Figura 6) é classificada de acordo com a linhagem hematopoiética afetada (ex. leucemia mielógena, eritroleucemia e leucemia linfoblástica). A lesão primária também é na medula óssea, com envolvimento secundário do fígado, baço e linfonodos (MAZZOTTI et al., 2018).

Figura 6 - Sangue periférico de um gato com eritroleucemia: mais de 95% das células nucleadas circulantes são precursores eritróides de diferentes graus de maturação, e severa granulocitopenia pode ser notada



Fonte: Hartmann (2012).

Nos gatos que são diagnosticados com neoplasia hematopoiética mieloproliferativa, 70 a 90% são positivos para FeLV (MACY e HENRY, 2013).

O prognóstico para gatos com anemia não-regenerativa e doença mieloproliferativa causada pelo vírus da FeLV é ruim. Entretanto, as transfusões sanguíneas como suporte de emergência podem prolongar a sobrevivência, mas podem ser necessárias múltiplas transfusões (PAULA et al., 2014).

As concentrações séricas de eritropoietina já são altas nesses gatos, então, o tratamento com darbepoetina ou eritropoietina recombinante humana, não tem sucesso em muitos casos, mas pode ser tentado, com o objetivo de melhorar a produção de hemácias. A eficácia de tratamentos utilizando o imunomodulador filgrastim na neutropenia são desconhecidos, e o tratamento prolongado (> 2 semanas) pode levar à formação de anticorpos (SYKES e HARTMANN, 2014).

3.3 Fibrossarcoma

A infecção por FeLV pode desenvolver múltiplos fibrossarcomas em gatos jovens (SYKES e HARTMANN, 2014).

Fibrossarcomas são tumores que se apresentam com múltiplos nódulos cutâneos ou subcutâneos e tendem a crescer rapidamente. São localmente invasivos mas podem causar metástase no pulmão ou outros locais. Estes sarcomas devem ser tratados precocemente com a excisão cirúrgica profunda. Caso tumores microscópicos permaneçam após a cirurgia, e não houver presença de metástases, a radiação pode apresentar bons resultados e evitar a recorrência (HARTMANN, 2012).

Apenas 2% dos fibrossarcomas em gatos são induzidos por vírus, são sempre positivos para o FeLV e isso ajuda a diferenciá-los dos fibrossarcomas associados à vacinação. Metástases para os pulmões ou outros órgãos ocorrem em aproximadamente 30% dos casos de sarcomas induzidos por vírus (MACY e HENRY, 2013).

Com relação aos sarcomas em locais de injeção, Hartmann (2012) salienta que o vírus da FeLV não está diretamente ligado a estes tumores, e que os mesmos são causados por uma reação granulomatosa e inflamatória local, após a inoculação de vacinas que contenham adjuvantes.

Doxorrubicina, vincristina, vimblastina, lomustina e radioterapia têm sido usados para tratar sarcomas de vacinação em gatos. Embora a radioterapia é usada muitas vezes em

combinação com a ressecção cirúrgica, que deve ser agressiva, a recorrência é comum (MACY e HENRY, 2013)

4 OUTRAS NEOPLASIAS

Vários outros tumores foram encontrados em gatos com FeLV, porém, a influência exata deste vírus na patogenia destas doenças, ainda é incerta. Melanomas de íris, por exemplo, não estão associados às infecções por FeLV. No entanto, em dois estudos em gatos que tinham este distúrbio, um deles evidenciou que 3 de 18 olhos tinham resultados positivos para o teste de DNA proviral de FeLV. E no outro estudo, coloração imuno-histoquímica e PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) nos tecidos oculares dos gatos, não revelaram a presença do vírus da FeLV (HARTMANN, 2012).

No presente trabalho, serão referenciadas abaixo algumas neoplasias não usuais que foram encontradas em gatos com FeLV, mas onde não houve comprovação efetiva da relação direta das mesmas com o vírus da leucemia felina.

4.1 Linfoma no SNC (Sistema Nervoso Central)

Os corticosteroides têm importância na terapia do linfoma e possuem um efeito benéfico para neoplasias do sistema nervoso central, por sua capacidade de cruzamento da barreira hematoencefálica (PAULA et al., 2014).

Um gato macho mestiço, de 4 anos de idade, que apresentou sinais neurológicos, incluindo oscilação e inclinação da cabeça para o lado direito, foi encaminhado ao Centro Médico Veterinário da Universidade de Tóquio. Um exame de Ressonância Magnética (Figura 5) mostrou área de elevação de sinal no lado esquerdo do cerebelo (massa no cerebelo). O gato foi soropositivo para o antígeno do FeLV e para o anticorpo do FIV. Foi feito tratamento com prednisolona o que o levou a uma melhoria transitória, mas o gato começou a exibir disestesia com tremor intencional. Quatro meses após o exame inicial, a Ressonância Magnética revelou aumento da lesão, e o gato morreu 1 mês depois, sendo realizada uma necropsia. O gato apresentava linfoma primário de células B cerebelares com células tumorais do tipo linfoma de Hodgkin, com expressão da proteína do vírus da leucemia felina (YOSHINO et al., 2017).

Os autores deste estudo concluíram que, embora a relação entre a infecção por FIV e FeLV e a variação morfológica de linfoma de células B encontrada no gato tenha sido sugerida, estudos adicionais são necessários para elucidar a implicação de infecção viral para a morfologia atípica deste linfoma felino com aparência de linfoma de Hodgkin.

4.2 Linfoma Ocular

O vírus da leucemia felina causa doença ocular através da indução de linfoma. São os seguintes os locais do linfoma ocular nos gatos: trato uveal, conjuntiva (incluindo a membrana nictitante) e a órbita ocular. Em um estudo histológico de 50 casos de linfoma, uma alta porcentagem de tumores ainda continha FeLV proviral, sugerindo que os gatos infectados regressivamente (aqueles que estão infectados, mas se tornaram avirêmicos), podem ter DNA proviral que pode causar linfoma generalizado (STILES, 2014).

Com relação ao tratamento para linfoma uveal, o autor acima cita que deve incluir agentes quimioterápicos e um corticosteroide tópico, como acetato de prednisolona. Se o glaucoma estiver presente, medicações tópicas podem ser usadas, como a dorzolamida e o timolol. A enucleação deve ser considerada para olhos cegos e doloridos com glaucoma grave. O linfoma orbital pode ser tratado com quimioterapia sistêmica e/ou radioterapia com feixe externo, porém, o prognóstico para estes gatos é geralmente ruim.

4.3 Carcinoma Epidermóide

O carcinoma epidermóide (Figura 7) é uma neoplasia maligna que surge a partir das células do epitélio escamoso, consistindo no tipo mais comum de tumor de pele em felinos, onde a radiação solar é o fator contributivo nos gatos de pele clara ou despigmentada. Em alguns casos, há uma associação entre FeLV e FIV com o carcinoma epidermóide (CE) em felinos, onde a imunossupressão causada pelo vírus impede a resposta humoral e celular do hospedeiro à neoplasia (MELO et al., 2018).

Figura 7 - Carcinoma epidermóide no plano nasal de um gato



Fonte: Hauck (2013).

O tratamento pode ser por meio de cirurgia, radioterapia, criocirurgia, terapia fotodinâmica, eletroquimioterapia ou quimioterapia tópica, sendo o cirúrgico e crioterápico os mais escolhidos, pois o CE possui baixa capacidade metastática. A eletroquimioterapia vem se destacando na medicina veterinária, cuja utilização visa aumentar a eficácia de quimioterápicos aumentando sua absorção dentro das células tumorais, através da administração de pulsos elétricos permeabilizantes (MELO et al., 2018).

Segundo os mesmos autores, uma outra forma de tratamento para o CE é a imunoterapia ativa, a estimulação inespecífica do sistema imune com a ajuda da micobactéria Calmette-Guerin (BCG). A BCG é introduzida no hospedeiro na região de crescimento do tumor no intuito de ativar os macrófagos e, conseqüentemente, destruir as células tumorais.

5 TRATAMENTO ANTIVIRAL E IMUNOMODULADORES

Existem muitos estudos em que gatos infectados naturalmente ou experimentalmente com FeLV foram tratados com várias substâncias, no entanto, em nenhum deles houve comprovação de eficácia na eliminação do vírus. Infelizmente, muitos resultados são diferentes, e não apresentam ensaios clínicos bem controlados, comparados com um tratamento padrão ou placebo (HARTMANN, 2012).

A autora acima também se refere à dificuldade de encontrar um agente que seja eficaz em inibir a replicação viral, e permitir a recuperação do sistema imunológico. Além disso, um tratamento ao longo da vida dos felinos pode ser necessário, então é preciso uma efetiva administração por via oral, baixa toxicidade e baixo custo.

Em medicina veterinária, o interferon felino recombinante ômega (rFeIFN- ω) foi o primeiro medicamento imunomodulador licenciado para uso em gatos em infecções retrovirais, ou seja, FIV e FeLV. De acordo com as informações do fabricante, deve ser administrado em três ciclos de cinco injeções diárias subcutâneas de 10 mcg/kg, começando respectivamente nos dias 0, 14 e 60. Apesar do fato de que foi licenciado há alguns anos, apenas alguns estudos apoiaram seus benefícios clínicos, particularmente em infecções retrovirais (LEAL e GIL, 2016).

Muitas tentativas de estimular o sistema imunológico com moduladores ou indutores de citocinas tem sido feita em medicina veterinária, com o objetivo de combater a infecção por FeLV. No entanto, estudos controlados que incluem um grande número de gatos naturalmente infectados em que foram utilizados esses agentes, não existem (HARTMANN, 2012).

6 CONCLUSÃO

O tratamento quimioterápico aplicado aos gatos com neoplasias causadas pelo vírus da leucemia felina tem apresentado resultados que induzem a um prognóstico ruim, e podem causar sofrimento ao animal, ao invés de melhorá-lo. No entanto, alguns animais se beneficiam com um tempo maior de sobrevida.

Os pacientes oncológicos, portadores ou não da infecção pelo vírus da leucemia felina, são tratados terapêuticamente da mesma forma, variando apenas a resposta ao tratamento.

Os estudos relacionados ao tratamento da infecção pelo FeLV são limitados e inconclusivos, e, por este motivo, novos estudos conduzidos de acordo com normas científicas são necessários.

Infelizmente, ainda não existem medicamentos antivirais testados e aprovados para gatos com FeLV, considerando-se a possibilidade de que os mesmos pudessem evitar, diminuir ou retardar o desenvolvimento das doenças oncológicas. O nível de eficácia dos antivirais testados até agora é inconclusivo, e novos testes corretamente elaborados tendem a ser uma prioridade futura.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, T. M. Linfoma leucemizado em felino coinfectado com os vírus da imunodeficiência felina e da leucemia felina: Relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 71, n. 1, jan./fev. 2019.
- ALVES, M. C. R. et al. Leucemia viral felina: revisão. **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia PUBVET**. Maringá, v. 9, n. 2, p. 86-100, fev. 2015.
- AMARAL, C. U. F. et al. Linfoma mediastinal de um felino de oito meses - Relato de caso. **13º. Congresso Paulista das Especialidades - CONPAVET**, 2015.
- AZEVEDO, J. S. C. **Caderno de Medicina de Cães e Gatos**. Canoas: ULBRA, 2013. p. 79-99. Leucemia Viral Felina.
- BIEZUS, G. et al. Alterações clínicas e hematológicas em gatos com infecção natural e progressiva pelo vírus da leucemia felina (FeLV). **Acta Scientiae Veterinariae**, Lages, v. 47, n.1629, fev. 2019.
- FABRIZIO, F. et al. Feline mediastinal lymphoma: a retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. **Jornal of Feline Medicine Surgery**, v. 16, n. 8, p. 637-644, aug. 2014.
- HARTMANN, K. Feline leukemia virus infection. In: GREENE, C. E. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 4. ed. St. Louis: Saunders, 2012.
- HAUCK, M. L. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In: WITHROW S. J.; VAIL D. M.; PAGE, R. L. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. St. Louis: Saunders, 2013.
- LEAL, R. O.; GIL, S. The use of recombinant feline interferon omega therapy as an immunomodulator in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus: new perspectives. **Veterinary Science**. v. 3, n. 4, p. 32, oct. 2016.
- LIMMER, S. et al. Treatment of feline lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy in 26 cats. **Veterinary and Comparative Oncology**. v. 14, n. 51, feb. 2014.
- MACY, D. W.; HENRY, C. J. Cancer-Causing Viruses. In: WITHROW S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. St. Louis: Saunders, 2013.
- MALONEYHUSS, M. A. et al. Efficacy and toxicity of mustargen, vincristine, procarbazine and prednisone (MOPP) for the treatment of relapsed or resistant lymphoma in cats. **Jornal of Feline Medicine Surgery**. Apr. 2019.

MAZZOTI, G. A. et al. Vírus da Leucemia Felina VLEF ou FELV. In: COSTA, M. T.; DAGNONE, A. S. **Doenças Infecciosas na Rotina de Cães e Gatos no Brasil**. 1.ed. Curitiba: Medvep, 2018.

MELO, A. M. C. et al. Carcinoma de células escamosas em felino: Relato de caso. **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia PUBVET**. v. 12, n. 9, p.1-6, ago. 2018.

PAULA, E. M. N. et al. Características epidemiológicas da Leucemia Viral Felina. **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia PUBVET**. Londrina, v. 8, n. 16, 265. ed., art. 1764, agosto 2014.

SILVA, D. H. L. et al. Importância do vírus da leucemia felina na linfomagênese: revisão. **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia PUBVET**. v. 12, n. 11, p.1-8, nov. 2018.

STILES, J. Ocular manifestations of feline viral diseases. **The Veterinary Journal**. v. 201, 2. ed., p. 166-173, august 2014.

SYKES, J. E.; HARTMANN, K. Feline leukemia virus infection. In: SYKES, J. E. **Canine and Feline Infectious Diseases**. 1. ed. St. Louis: Saunders, 2014.

TSATSANIS, C. et al. Genetic determinants of feline leukemia virus-induced lymphoid tumors: patterns of proviral insertion and gene rearrangement. **Journal of Virology**. v. 68, n. 12, p. 8296-8303, dec. 1994.

VAIL, D. M. Hematopoietic Tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed., St. Louis: Saunders, 2013.

YOSHINO, Y. et al. Primary cerebellar lymphoma with Hodgkin lymphoma-like morphology in a cat. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. v. 29, n. 5, p. 707-710, sep. 2017.