

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

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM  
CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS DOMÉSTICOS**

**BÁRBARA CAROLINA RAMOS**

**PORTO ALEGRE**

**2017/1**

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

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO: Dermatite ulcerativa por  
herpesvírus felino tipo 1 em um gato doméstico**

**Autor: Bárbara Carolina Ramos**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito para a  
conclusão do Curso de Especialização em  
Clínica Médica de Felinos Domésticos.**

**Orientador: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Fernanda Amorim**

**PORTO ALEGRE**

**2017/1**

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Léo João de Araújo Ramos e Lourdes D'Ávila Ramos por me ensinarem a reconhecer o conhecimento como o maior tesouro do ser humano. Também por demonstrarem a importância de amar e respeitar os animais.

Aos meus avôs e avós, em especial, ao meu avô paterno, Adelor Brito Ramos que através do seu carinho e atenção permitiu que eu aprendesse a cuidar dos animais. A forma com a qual ele conviveu com os animais demonstrando afeto e amor estará sempre comigo, por toda vida.

Ao meu sempre querido Vinícius Lermem Dullius por carinhosamente estar ao meu lado na busca desta realização profissional.

Aos envolvidos na realização deste trabalho, Juliana Cargnelutti e Eduardo Flores do departamento de medicina veterinária preventiva da UFRGS; Gabriela Fredo, Cláudio Laisse, Verônica Machado Rolin, Saulo Pavarini do setor de patologia veterinária desta mesma faculdade e, em especial, ao Fernando Argenta e David Driemeier pela dedicação e atenção prestadas.

À minha orientadora e professora Fernanda Amorim da Costa por criar esta especialização e por todo conhecimento compartilhado.

Aos felinos da minha vida, Mimi Froid, Jhanis e Gagá que já se foram e, Lasanha, Preto e Piolha por fazerem de mim uma pessoa melhor e completamente feliz. Eles certamente fizeram e fazem despertar em mim o grande amor pela medicina felina.

Ao Fiapo, felino motivo deste trabalho, por me permitir aprender o quanto se faz necessário reconhecer cada paciente como único e exclusivo, independente do quanto possa se parecer comum aos demais. Que o céu esteja repleto de passarinhos para a sua distração e brincadeiras, que as nuvens sejam sempre macias para serem carinhosamente “afofadas” pelas suas patinhas.

## RESUMO

O herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1) é um vírus DNA envelopado, pertencente a família *Herpesviridae*, subfamília *Alphaherpesvirinae* e gênero *Varicellovirus*. O FHV-1 é responsável, principalmente, por causar infecções no trato respiratório superior de gatos domésticos. A infecção por herpesvírus é comum e possui tendência para a cronicidade, morbidade e doença fatal. A dermatite associada com FHV-1 é uma manifestação rara, caracterizada por erosões e úlceras nas regiões peribucal, perinasal e periocular da face. O diagnóstico histopatológico para casos de dermatite ulcerativa é baseado na identificação dos corpúsculos de inclusão intranucleares virais em células epiteliais adjacentes às áreas de necrose. As lesões de dermatite ulcerativa frequentemente se mostram refratárias aos tratamentos convencionais, sendo necessário tratamento cirúrgico ou com interferon ômega. O objetivo deste estudo é descrever um caso de dermatite ulcerativa causada por FHV-1 diagnosticado por análise histopatológica, imuno-histoquímica, isolamento viral e detecção por PCR em um gato infectado concomitantemente com o vírus da imunodeficiência felina (FIV), vírus da leucemia felina (FELV) e também o calicivírus. Um felino foi resgatado da rua e apresentou espirros esporádicos, lesões no plano nasal e língua, veio a óbito por leucemia mielóide aguda cerca de 40 dias depois. Durante a necropsia, extensivas lesões erosivas e ulcerativas foram encontradas na pele do lábio superior, plano nasal e região periorbital, assim como ulcerações na língua e palato duro. Corpúsculos de inclusão intranucleares, levemente basofílicos a anfofílicos, foram ocasionalmente observados em células epiteliais intactas. Na avaliação imuno-histoquímica, a imunomarcagem intracitoplasmática positiva foi detectada em células epiteliais sebáceas e foliculares e, em células epiteliais bronquiais. Amostras de tecido linfóide apresentaram imunomarcagem para FIV e FELV e, em adição, marcação para calicivírus em fragmentos pulmonares. O isolamento viral foi obtido a partir de fragmentos do tecido, em cultura celular, apresentando efeito citopático característico do herpesvírus e, as mesmas amostras foram positivas na PCR para FHV-1, destacando a importância do reconhecimento da dermatite por FHV-1 já que os sinais clínicos e lesões possuem outros diagnósticos diferenciais.

## ABSTRACT

The feline herpesvirus type 1 (FHV-1) is an enveloped DNA virus, belonging to the *Herpesviridae* family, subfamily *Alphaherpesvirinae* and genus *Varicellovirus*. It is responsible primarily for upper respiratory tract infections. Feline herpesvirus infection is common and has tendency to chronicity, morbidity and fatal disease. The dermatitis associated with FHV-1 is an unusual manifestation, grossly is characterized by erosions and ulcers. The effective histopathological diagnosis in cases of ulcerative dermatitis requires the identification of viral intranuclear inclusion bodies in adjacent intact epithelial cells to areas of necrosis. The ulcerative dermatitis lesions often show refractory to conventional treatments, requiring surgical or interferon omega treatment. A case of ulcerative dermatitis caused by the feline herpesvirus type 1 (FHV-1) in an adult male cat of domestic shorthairbreed is reported. The cat has been rescued from the street and was presenting an ulcerative lesion on its nasal planum and tongue in addition to occasional sneezing. It died forty days later of acute myeloid leukemia. During necropsy, an extensive erosive and ulcerative lesion were found on the skin of the cat's superior lip, nasal planum, and periorbital regions, as well as evidence of ulcerations on the tongue and hard palate. Histologically, intranuclear inclusion bodies, varying from slightly basophilic to amphophilic, were also occasionally observed in intact epithelial cells. In the immunohistochemical evaluation, a positive intracytoplasmic immunolabeling was detected in the sebaceous and follicular epithelial cells and in the bronchiolar epithelial cells. Samples of the cat's lymphoid tissue presented immunolabeling for FeLV, FIV, in addition to labeling for calicivirus in pulmonary fragments. Samples of the cutaneous lesion were subjected to virus isolation in cellular culture, which showed the cytopathic effect characteristic of the herpesvirus and that the sample was positive in PCR for FHV-1.

The aim of this study is to describe a case of ulcerative dermatitis caused by FHV-1, diagnosed by histopathological, immunohistochemical, virology and molecular examination in a cat infected with feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus and calicivirus, highlighting the importance recognition of dermatitis by FHV-1 since the disease mimics many other skin diseases and offers limited treatment and a severe prognosis.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Lesão facial ulcerativa no plano nasal. Imagem obtida no momento em que o felino chegou para atendimento na clínica ..... 24
- Figura 2 Dermatite ulcerativa por FHV-1 em um felino. A. Extensa lesão ulcerativa em lábio superior, plano nasal e periorbital. B. Úlceras de distribuição multifocal no palato duro (seta) e língua (ponta da seta). C. Corpúsculos de inclusão intranucleares nas células epiteliais intactas, variando de levemente basofílicos, de aparência vítrea com marginalização da cromatina nuclear (cabeça da seta), a homogêneos e eosinofílicos (seta). HE, obj. 40x. D. IHQ para FHV-1 com imunomarcção no citoplasma das células epiteliais sebáceas e foliculares, obj. 40X..... 24

## LISTA DE TABELAS

Quadro 1	Quadro 1. Infecção por herpesvírus felino: formas da doença, lesões e sinais clínicos.....	13
----------	--------------------------------------------------------------------------------------------	----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	09
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	10
<b>2.1 Características virais e epidemiologia do FHV-1</b> .....	10
<b>2.2 Patogenia e Imunidade</b> .....	10
<b>2.3 Sinais clínicos</b> .....	12
<b>2.4 Diagnóstico</b> .....	14
2.4.1 Detecção do vírus e antígeno.....	14
2.4.2 Detecção do ácido nucléico .....	14
2.4.3 Isolamento viral.....	15
2.4.4 Imuno-histoquímica.....	15
2.4.5 Detecção de anticorpos.....	15
2.4.6.Histopatologia.....	16
<b>2.5 Tratamento</b> .....	16
2.5.1 Tratamento de suporte .....	16
2.5.2 Terapia antiviral .....	17
2.5.3 L-lysina .....	18
2.5.4 Interferons .....	18
<b>2.6. Prognóstico</b> .....	19
<b>2.7. Profilaxia</b> .....	19
<b>3. RELATO DE CASO</b> .....	21
<b>4. DISCUSSÃO</b> .....	25
<b>5. CONCLUSÕES</b> .....	26
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	27
<b>ANEXOS</b> .....	30

## 1 INTRODUÇÃO

O herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1) é um vírus envelopado, de genoma DNA pertencente à família *Alphaherpesvirinae* e gênero *Varicellovirus* (DAVISON et al., 2005). O FHV-1 tem distribuição mundial e é endêmico na população felina (HENZEL et al., 2015). A prevalência de infecção por FHV-1 varia de acordo com a densidade populacional e a morbidade pode chegar a 100% principalmente nos felinos provenientes de grandes populações. A mortalidade é elevada nos recém nascidos, jovens e animais imunossuprimidos (GASKELL; KNOWLES, 1989). O FHV-1 é responsável comumente por infecções no trato respiratório superior e provoca lesões necróticas nas células epiteliais. A dermatite associada ao FHV-1 é uma manifestação incomum caracterizada macroscopicamente por erosões e úlceras na pele principalmente da região facial (GROSS et al., 2009b).

O objetivo deste estudo é destacar a importância do reconhecimento da dermatite por FHV-1, especialmente como diagnóstico diferencial das demais enfermidades que cursam com lesões semelhantes, principalmente na face e plano nasal, encontradas na rotina da clínica de felinos tais como hipersensibilidade por picada de insetos, doenças fúngicas, neoplásicas e imunomediadas.

O presente trabalho descreve um caso de dermatite ulcerativa causado por FHV-1 diagnosticado através de exames anatomopatológicos, imuno-histoquímicos, virológico e molecular em um gato infectado pelo vírus da imunodeficiência felina, vírus da leucemia felina e calicivírus.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Características virais e epidemiologia do FHV-1

O herpesvírus é um DNA vírus envelopado pertencente á família *Herpesviridae*, subfamília *Alphaherpesvirinae* e gênero *Varicellovirus* (DAVISON et al.,2005). A presença de um envelope glicolipoproteico faz com que o vírus seja relativamente frágil às condições ambientais e aos desinfetantes comuns (LARA, 2012). É inativado em três horas a 37°C, e em cinco minutos a 56°C. Até 4°C o vírus permanece infectante por até cinco meses e a 25°C por aproximadamente um mês (THIRY et al., 2009).

O FHV-1 tem distribuição mundial e somente um sorotipo é conhecido, embora existam várias cepas (THIRY et al., 2009) . Mesmo que ocorra uma pequena variação no genoma entre as cepas de FHV-1, estudos experimentais mostram que existe uma significativa variação na virulência entre as cepas isoladas, isso pode explicar a variação dos sinais clínicos reconhecidos (GOULD, 2011).

Nos gatos o FHV-1 se replica em células epiteliais da conjuntiva, do trato respiratório superior e neurônios. A infecção neuronal promove a latência do vírus após a infecção primária. Assim, o vírus normalmente fica alojado no nervo trigêmeo por toda a vida do felino (THIRY et al., 2009).

Estudos sorológicos mostram que a população mundial de felinos possui uma taxa de exposição acima de 97% ao FHV-1. Destes, 45% reativarão o vírus espontaneamente ou como resultado de naturais condições de estresse, enquanto 70% reativarão o vírus frente à administração de corticosteroides (GOULD, 2011).

No Brasil, 38,1% de 97 amostras mostraram presença de anticorpos contra FHV-1 em um estudo sorológico conduzido em Pelotas, RS (JOHANN et al.,2009). A prevalência de anticorpos contra FHV-1 foi de 30,6% em outro estudo realizado com 630 amostras providas dos hospitais veterinários da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Universidade de Passo Fundo (UPF), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e de outras clínicas em outras cidades do RS (HENZEL et al., 2013). O FHV-1 foi isolado de gatos co-infectados com calicivírus felino (FCV) em 26 de 306 amostras. Entre estas estavam, 14 de gatos com sinais respiratórios e 12 de gatos assintomáticos (HENZEL et al., 2012).

Anticorpos contra FHV-1 foram detectados em 50 a 75% da população de gatos na Grã Bretanha e em 50 a 70% dos gatos adultos na Alemanha (GASKELL et al., 2007).

### 2.2 Patogenia e Imunidade

A principal forma de transmissão entre os gatos ocorre pelo contato com fluidos corporais, em particular com secreções respiratórias principalmente através de espirros, fômites contaminados e práticas de manipulação de animais doentes e sadios sem a devida higienização prévia (GOULD, 2011). O vírus penetra nos gatos pela via nasal ou conjuntival provocando lise no epitélio nasal se espalhando posteriormente para a conjuntiva, faringe, traquéia, brônquios e bronquíolos. As lesões são caracterizadas por necrose epitelial multifocal com infiltração neutrofílica e inflamação. Viremia associada com células mononucleares pode ser observada excepcionalmente em neonatos e filhotes hipotérmicos já que a replicação do vírus ocorre preferencialmente em baixas temperaturas (THIRY et al., 2009).

A excreção viral inicia em 24h após a infecção e permanece por uma a três semanas. A doença aguda se resolve dentro de 10 a 14 dias. Muitos animais podem desenvolver lesões crônicas no trato respiratório superior e em tecidos oculares (THIRY et al., 2009).

Durante a infecção primária, conforme THIRY et al. (2009) e GOULD (2011), o FHV-1 invade as terminações nervosas do nervo trigêmeo e este se torna o local de alojamento do vírus que assim permanece em latência. O FHV-1 latente pode ser reativado espontaneamente ou em associação com vários fatores estressantes como mudança de ambiente, gestação, lactação, uso de corticoides sistêmicos e co-infecção com outros agentes. O mecanismo pelo qual ocorre a migração do vírus dos axônios para os tecidos epiteliais é pouco compreendido, mas pode resultar em: re-excreção viral sem ocorrência de sinais clínicos; infecção lítica com apresentação de sinais clínicos (normalmente menos severos que na infecção primária); desenvolvimento de doenças imunomediadas (ceratite estromal) e crônicas (sequestro de córnea e rinite) segundo THIRY et al. (2009) e GOULD (2011). A infecção viral persistente em células não neuronais (células da conjuntiva e pálpebras) foi identificada por PCR, em modelos experimentais com doença inflamatória crônica palpebral, mostrando que este mecanismo pode estar envolvido então, nas doenças crônicas oculares e palpebrais (GOULD, 2011). Gatas com a forma de infecção latente podem transmitir FHV-1 para sua progênie frente à gestação e lactação somente pelo fato destes estados clínicos induzirem à reativação e excreção viral. O aborto ocorre em gatos experimentalmente infectados com FHV-1 devido aos efeitos sistêmicos da infecção e não diretamente pela replicação e /ou patogenia do próprio vírus (GASKELL et al., 2007).

A resposta imune contra o FHV-1 se desenvolve através do reconhecimento das glicoproteínas presentes no envelope viral pelo sistema imune (MAEDA; HORIMOTO; MIKAMI, 1998). A infecção natural por FHV-1 não resulta em uma imunidade sólida. Em

geral, a resposta imune protege contra a doença, mas não contra a infecção e suaves sinais clínicos leves podem ser observados em 150 dias após a infecção primária. Títulos de anticorpos neutralizantes são frequentemente baixos e podem estar ausentes 40 dias após a infecção. Como para outros alphaherpesvirus, a imunidade celular é a mais importante rota de proteção, mesmo em gatos vacinados sem anticorpos detectáveis não suscetíveis a doença. Em contraste, a soroconversão mostra proteção frente ao desafio com FHV-1 virulento. Nesse caso, os anticorpos servem como indicadores para a resposta imune celular já que os linfócitos T são requeridos para a manutenção da função dos linfócitos B. Embora exista correlação entre anticorpos FHV-1 e a proteção contra sinais clínicos, não existe um teste disponível capaz de prever uma proteção individual para cada gato (THIRY et al., 2009). E, a ausência de anticorpos detectáveis no soro de gatos vacinados não indica necessariamente que estes animais permaneçam suscetíveis à infecção (GASKELL et al., 2007).

Outro mecanismo de imunidade citado inclui a resposta mediada pelo sistema complemento (THIRY et al., 2009).

### **2.3 Sinais Clínicos**

A infecção típica por herpesvírus felino causa doença aguda no trato respiratório superior e ocular, podendo se apresentar de forma grave em filhotes jovens (Quadro 1). Erosão e ulceração das mucosas oral e nasal, rinite e conjutivite são comuns; ocasionalmente úlceras de córnea dendríticas são vistas e consideradas como patognomônicas. Sinais clínicos típicos incluem febre, depressão, secreção serosa ou serosanguinolenta nasal e/ou ocular, hiperemia conjuntival, espirros e menos frequentemente salivação e tosse. Infecção bacteriana secundária é comum e as secreções então, podem se tornar purulentas. Particularmente, em alguns filhotes pode ocorrer pneumonia primária e viremia que geram sinais clínicos generalizados e eventualmente, morte. Atipicamente podem ocorrer úlceras na pele, dermatite e sinais neurológicos (THIRY et al., 2009).

Após a reativação viral, muitos gatos podem mostrar os sinais agudos da doença já citados anteriormente. Outros progridem para uma doença ocular crônica imunomediada (THIRY et al., 2009).

A rinosinusite crônica está associada com a infecção por FHV-1. O DNA viral já foi identificado em muitos gatos afetados, porém, também em um grupo controle de animais sem este sinal clínico. O vírus pode não estar replicando, sugerindo que a rinosinusite crônica é iniciada pelo FHV-1 e perpetuada por mecanismos imunomediados. A inflamação e remodelação levam a destruição permanente dos ossos e septos nasais favorecendo as

infecções bacterianas secundárias (THIRY et al., 2009) . Frequentemente a infecção por FHV-1 ocorre em combinação com a do Calicivírus felino (FCV) e/ou *Chlamydophila felis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma* spp e *Staphylococcus* spp causando uma síndrome respiratória causada por multi-agentes (THIRY et al., 2009) . Embora seja raro, pode ocorrer dermatite ulcerativa principalmente na face. As lesões mais comuns ocorrem nas regiões dorsais e laterais ao focinho e áreas periorbitais, mas, também pode se manifestar nas extremidades. As lesões de pele atribuídas ao FHV-1 são caracterizadas por vesículas, erosões, úlceras, crostas e variavelmente, grave eritema, edema e exsudação. O prurido é moderado a ausente. Devido a esta apresentação clínica não específica, o diagnóstico diferencial de dermatite ulcerativa por FHV-1 inclui, mas não necessariamente exclusivamente estes, hipersensibilidade por picada de mosquito, reação cutânea adversa alimentar e granuloma eosinofílico. Outros diagnósticos diferenciais incluem infecções bacterianas, pênfigo foliáceo e carcinoma de células escamosas (PERSICO et al., 2011).

QUADRO 1. Infecção por herpesvírus felino: formas da doença, lesões e sinais clínicos.

Tipo de doença	Consequências	Principais manifestações clínicas
Doença aguda clássica (Doença citolítica)	Rinite, conjutivite, úlcera de córnea superficial e profunda, em particular, úlcera dendrítica.	Espirros, secreção nasal, hiperemia conjutival e secreção serosa
Doença aguda atípica	Doença de pele Viremia Pneumonia	Ulceração nasal e facial, crostas. Sinais sistêmicos severos (depressão, febre, anorexia, tosse, morte súbita em filhotes).
Doença crônica (Doença imunomediada)	Ceratite estromal Rinosinusite crônica (resultante da co-infecção com outros agentes)	Edema de córnea, vascularização, cegueira, espirros e secreção nasal crônicos
Doenças relacionadas ao FHV sem associação causal definitiva	Seqüestro de córnea, ceratite eosinofílica, doença neurológica, uveíte.	

Fonte: THIRTY et al., 2009

## 2.4 Diagnóstico

### 2.4.1 Detecção vírus e antígeno

O método preferencial para detecção viral em amostras biológicas é por PCR. O isolamento viral é um método válido para detecção da infecção por FHV-1, mas é um teste demorado. A sensibilidade e especificidade destes testes diferem entre os laboratórios devido à falta de padronização dos resultados (THIRY et al., 2009).

### 2.4.2 Detecção do ácido nucléico

A reação em cadeia da Polimerase (PCR) convencional, PCR aninhada e a PCR em tempo real são usadas rotineiramente para detectar o ácido desoxirribonucléico (DNA) de FHV-1 em suabes conjuntivais, corneais e orofaríngeais, raspado corneal, humor aquoso, sangue ou biópsias (THIRY et al., 2009).

Métodos moleculares são mais sensíveis que isolamento viral ou imunofluorescência indireta. Uma vez que diminutas quantidades de ácido nucléico podem ser identificadas pela PCR, ele pode ou não estar associado coma doença. Resultados positivos, portanto, devem ser interpretados com cuidado. A PCR pode identificar o DNA viral em raspados de córnea e/ou tonsilas e não estar comprovando a infecção. Consequentemente, este diagnóstico pode ser pobre, dependendo também das amostras analisadas, já que o raspado de córnea e biópsias são muito mais frequentemente positivas que amostras da conjuntiva da população testada, pois gatos de abrigos são provavelmente mais positivos que os domiciliados. Além disso, a PCR detecta o DNA do FHV-1 de vacinas com vírus vivo modificado, embora se desconheçam as cepas vacinais que são identificadas em animais recentemente vacinados e também, por quanto tempo. Um resultado positivo de PCR pode representar nível viral baixo ou latente, desta forma o FHV-1 identificado pode não estar necessariamente relacionado com os sinais clínicos observados, embora possa prever uma futura reativação viral e recorrência de sinais clínicos futuramente. Entretanto, quando a PCR quantitativa em tempo real é usada, a concentração viral pode promover uma informação adicional: alta carga viral em secreção nasal ou ocular e lágrimas sugerem replicação viral ativa e envolvimento do FHV-1 nos sinais clínicos. Se baixos números de cópias virais são detectados em raspados corneais, estes indicam uma infecção latente (THIRY et al., 2009).

Na prática, a PCR possui um ótimo valor preditivo negativo e pode ser usada como primeiro teste de investigação sobre a presença do FHV-1. Caso a PCR seja positiva, é recomendado realizar imuno-histoquímica para confirmar o diagnóstico (MATSUKURA et

al., 1996). Porém, existe um relato da ocorrência de PCR negativa em um felino diagnosticado com dermatite ulcerativa por herpesvírus (HARGIS et al., 1999a). Neste relato, o felino recebeu tratamento prévio com interferon alfa humano antes do exame e este por sua vez, pode ter diminuído o nível viral detectável por esta técnica diagnóstica. (HARGIS et al., 1999a).

#### 2.4.3 Isolamento Viral

O crescimento do FHV-1 em culturas celulares é uma tradicional alternativa à PCR. É menos sensível que a técnica de PCR, porém revela vírus viáveis e não especificamente o DNA viral. Também permite a detecção simultânea do FCV (THIRY et al., 2009) .

Na infecção primária, o vírus pode ser isolado de suabes ou raspados conjuntivais, nasais e faringiais ou, de amostras de pulmão pós morte. O isolamento viral é muito difícil nas manifestações de infecção crônica da doença. Casos assintomáticos podem ser identificados pelo isolamento viral, porém, valores preditivos tanto positivos quanto negativos serão baixos. As amostras devem ser coletadas antes da aplicação de fluoresceína ou rosa bengala no paciente e devem ser enviadas ao laboratório rapidamente ou refrigeradas. Por isso, o isolamento viral não é usado rotineiramente no diagnóstico da infecção por FHV-1 apesar da sua sensibilidade nos casos de doença aguda (THIRY et al., 2009) .

#### 2.4.4 Imuno-histoquímica

Proteínas do herpesvírus felino específicas podem ser detectadas através de anticorpos por imunofluorescência de biópsias conjuntivais ou corneais. Como para o isolamento viral, a instilação de fluoresceína deve ser evitada antes de coletar a amostra para evitar um resultado falso positivo. Para o diagnóstico clínico a PCR é mais conveniente, pois a fluoresceína pode ser usada antes da coleta e as amostras podem ser enviadas em temperatura ambiente. Isto permite também uma simultânea detecção de outros patógenos respiratórios e oculares felinos, especificamente *C. felis* e FCV (THIRY et al., 2009) .

#### 2.4.5 Detecção de anticorpos

Anticorpos do FHV-1 podem ser detectados no soro, humor aquoso e líquido cérebro espinhal por soroneutralização ou ELISA. Devido à infecção natural e vacinação, a soroprevalência em felinos é alta e, a presença de anticorpos pode não estar relacionada com a doença e infecção ativa. Por isso, a sorologia não distingue animais infectados de vacinados. Anticorpos neutralizantes podem aparecer 20 a 30 dias após a infecção primária e os títulos

podem ser baixos tanto em infecções agudas quanto nas crônicas. Por tudo isso, a sorologia possui limitado valor diagnóstico para infecção por FHV-1 (THIRY et al., 2009) .

#### 2.4.6 Histopatologia

O diagnóstico histopatológico efetivo, para casos de dermatite ulcerativa por herpesvírus, requer a identificação dos corpúsculos de inclusão intranucleares virais em células epiteliais intactas adjacentes às áreas de necrose. Os corpúsculos de inclusão podem ser difíceis de detectar na rotina histopatológica e/ou poderão não estar presentes, especialmente, em casos crônicos ou recorrentes. As lesões também podem ser confundidas com as encontradas no complexo granuloma eosinofílico e outras dermatites eosinofílicas ou ulcerativas (GROSS et al., 2005). As lesões microscópicas são caracterizadas por necrose completa da epiderme, frequentemente se estendendo para estruturas anexas e derme. A necrose é associada com variável infiltrado eosinofílico e neutrofílico (GROSS et al., 2005). Quando as inclusões virais não são visualizadas e as apresentações histopatológicas são compatíveis com FHV-1, o diagnóstico adicional por PCR e detecção da proteína viral por imuno-histoquímica devem ser realizados (HAINES; CLARK, 1991).

## 2.5 Tratamento

### 2.5.1. Tratamento de suporte

O tratamento de suporte pode requerer a restauração do equilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido básico preferencialmente pela via intravenosa. A reposição de potássio e bicarbonato é muitas vezes necessária nos gatos com sinais clínicos graves devido às perdas pela salivação e redução da ingestão de alimentos. A alimentação é extremamente importante. Muitos gatos não comem devido à perda de olfato ou também pela presença de úlceras na cavidade oral. O alimento oferecido deve ser altamente palatável e aquecido previamente para aumentar seu aroma e sabor. Estimulantes de apetite (ciproptadina, por exemplo) podem ser usados. Se o gato não se alimentar por mais de três dias a alimentação por sonda deve ser iniciada (THIRY et al., 2009).

As secreções nasais devem ser limpas usando solução salina. Drogas mucolíticas podem ser úteis. Colírios e pomadas oftálmicas podem ser aplicados várias vezes ao dia. Nebulização com solução salina é indicada para evitar desidratação das vias aéreas (THIRY et al., 2009).

O uso de antibióticos de amplo espectro pode ajudar no controle da infecção bacteriana secundária nos casos de doença aguda do trato respiratório superior. Os gatos devem ser reavaliados em quatro a cinco dias e, se necessário, realizar cultura e antibiograma como teste de susceptibilidade das bactérias envolvidas aos antibióticos (GASKELL et al., 2007).

#### 2.5.2 Terapia antiviral:

O mais efetivo grupo de fármacos contra herpesvírus incluem medicações virostáticas que agem por inibição competitiva da DNA polimerase, provocando assim a quebra da cadeia de replicação do DNA viral. Existem várias drogas antivirais, porém a disponibilidade destas varia entre os países (GOULD, 2011).

O aciclovir é utilizado por via tópica em muitos países já que é a forma tolerada pelos felinos. O uso sistêmico da droga está relacionado com supressão da medula óssea e desta forma, deve ser evitado (GOULD, 2011).

O aciclovir é usado mundialmente na medicina humana, porém não mostra uma boa atividade *in vitro* contra o FHV-1 (GASKELL et al., 2007) e, tanto o aciclovir quanto seu pró-fármaco vanciclovir, são tóxicos em níveis terapêuticos para administração oral em gatos. Entretanto, outros antivirais como cidofovir e ganciclovir apresentam uma grande eficácia contra FHV-1 e podem ser usados clinicamente (GASKELL et al., 2007).

Estudos *in vitro* demonstram a eficácia do ganciclovir contra FHV-1, entretanto, atualmente não existem estudos do uso clínico deste em gatos (GOULD, 2011). Trabalhos mostram que o cidofovir é efetivo contra FHV-1 tanto *in vitro* quanto *in vivo*. A aplicação deste a 0,5%, duas vezes ao dia reduziu significativamente a eliminação viral e os sinais clínicos em gatos experimentalmente induzidos ao FHV-1 experimentalmente (HAMANO et al., 2003). Em muitos países o cidofovir está disponível em farmácias de manipulação, porém, em outros países ele ainda não é obtido (GOULD, 2011).

O fanciclovir é a pré-droga do penciclovir e, é convertido na droga ativa após absorção pelo trato gastrointestinal. A farmacocinética do penciclovir após administração oral do fanciclovir é complexa em gatos e, apresenta uma variabilidade individual significativa entre cada paciente (THOMASY et al., 2007). Embora a eficácia clínica do fanciclovir seja provada somente em doses de 90 mg/Kg três vezes ao dia, existem relatos de eficácia em doses mais baixas de 62 a 125 mg por gato uma a três vezes ao dia (MALIK et al., 2009). O fanciclovir é metabolizado pelo fígado e excretado pelo rim, isto mostra a importância de monitorar níveis de função hepática e renal antes e durante o curso do tratamento (GOULD, 2011).

O fanciclovir e o cidofovir são os únicos antivirais com eficácia comprovada contra FHV-1 (GOULD, 2011).

### 2.5.3 L-Lisina

A efetividade da l-lisina é contraditória (GOULD, 2011). Estudos mostram a inibição da replicação do FHV -1 *in vitro*, porém não *in vivo* (GASKELL et al., 2007), ou seja, na presença de altos níveis de lisina, porém, somente na presença de baixos níveis de arginina. Isto leva à hipótese de que a lisina possa agir como um inibidor competitivo da arginina. Em humanos, a suplementação de l-lisina em conjunto com um baixo nível de arginina na dieta ameniza os sinais relacionados com herpesvírus (GRIFFITH; NORINS; KAGAN, 1978) e (TOMPKINS, 1999). Pelo fato da arginina ser um aminoácido essencial na nutrição de felinos, sua restrição fica inviável para esta espécie. Frente a este aspecto, os estudos em gatos foram concentrados apenas na suplementação de lisina como tratamento profilático ou terapêutico para FHV-1 (GASKELL et al., 2007). Os estudos até então realizados apresentaram resultados diferenciados e não evidenciaram benefícios da suplementação com l-lisina (RESS; LUBINSKY, 2008) e, em adição sugerem que a l-lisina pode aumentar paradoxalmente a gravidade da doença e a excreção viral (GOULD, 2011).

### 2.5.4 Interferons

Interferons (IFNs) são citocinas liberadas por células anfitriãs na resposta à infecção viral e são conhecidas pela ampla atividade antiviral (GOULD, 2011).

Embora interferons sejam degradados pelo trato gastrointestinal e não detectáveis no sangue após dosagem oral, a administração de interferon alfa é relatada por induzir citocinas na mucosa oral e linfonodos em ratos e, isso explica a resposta terapêutica vista após a administração oral do IFN no tratamento de diversas doenças virais de humanos e animais (CUMMINS; KRAKOWKA; THOMPSON, 2005).

Porém, a simples administração oral de IFN pode ser ineficiente em produzir efeito na superfície ocular de gatos (GOULD, 2011).

O uso do Interferon ômega como tratamento de dermatite facial por herpesvírus demonstrou resultados satisfatórios. Uma gata de 14 anos que apresentava lesões de dermatite facial recebeu aplicações de interferon ômega por via subcutânea na parte lateral do tórax e por via intradérmica intralesional na dose de 1.5 MU Kg<sup>-1</sup> nos dias 0, 2 a 9 do tratamento. Nos dias 19, 21 e 23 do correspondente tratamento, recebeu doses de 0.75 MU Kg<sup>-1</sup> pelas mesmas vias já mencionadas. Seis semanas após a primeira aplicação de interferon, o

edema foi marcadamente reduzido, crostas e erosões não estavam mais presentes, houve crescimento dos pêlos nas margens da lesão e de algumas vibrisas no centro da lesão foram observados. Quatro meses após o último tratamento, o gato voltou a apresentar uma pequena crosta na borda lateral da lesão, no focinho, sendo esta muito menor do que a inicialmente observada. Esta lesão foi removida cirurgicamente para biópsia e regredindo novamente (GUTZWILLER et al., 2007). As lesões de dermatite ulcerativa frequentemente se mostram refratárias aos tratamentos convencionais, incluindo corticosteroides sistêmicos, uso tópico de fluocinolona com ou sem antibioticoterapia tópica, uso de interferon alfa com ou sem associação com antibioticoterapia, ambos sistêmicos) (HARGIS, 1999b). A remoção cirúrgica das lesões se mostrou eficaz, segundo GUTZWILLER et al.(2007) e HARGIS; GINN (1999b), nos casos em que este procedimento foi relatado.

## **2.6. Prognóstico**

A infecção por herpesvírus felino é comum podendo induzir doença grave e, muitas vezes, fatal (THIRY, et al.,2009).

Os sinais clínicos relacionados ao complexo respiratório viral felino são freqüentes causas de atendimento em clínicas veterinárias e os problemas respiratórios recorrentes são frequentes em gatos de abrigos públicos e gatis (LARA, 2012).

Embora existam vacinas comercialmente disponíveis há mais de 30 anos contra muitos agentes envolvidos no complexo respiratório felino, a prevalência destes microorganismos nesta doença ainda é elevada na população felina representando um desafio na prática da medicina veterinária. Além disso, esta doença altamente infecciosa possui tendência à cronicidade e morbidade de quase 100%, especialmente em locais onde os felinos se encontram aglomerados, como em abrigos e gatis. (LARA, 2012).

## **2.7. Profilaxia**

A vacinação contra FHV-1 está disponível há anos e tem mostrado relativo sucesso no controle da doença. Entretanto, a doença ainda pode ser um problema, especialmente, em gatos que são mantidos agrupados ou filhotes que perdem os anticorpos maternos antes da vacinação fazer efeito (GASKELL et al., 2007).

Vários tipos de vacinas são disponíveis contra FHV-1. As vacinas de uso parenteral inativadas e vírus vivo modificadas são acessíveis mundialmente e, alguns países, existem ainda, vacinas intranasais (GASKELL et al., 2007).

As vacinas não necessariamente previnem a infecção, mas reduzem a gravidade dos sinais clínicos, a excreção viral e reduzem as conseqüências nos processos de reativação viral. Promovem proteção por imunidade humoral e celular (THIRY et al., 2009).

Os anticorpos maternos promovem algum grau de proteção em filhotes até por volta de oito semanas e, a primeira vacinação deve ser iniciada por volta da nona semana de idade com um segundo reforço vacinal deve ser realizado em duas ou quatro semanas. Revacinação anual é recomendada (THIRY et al., 2009). Entretanto, o fator de risco deve ser avaliado para cada gato para estabelecer a frequência da vacinação (GASKELL et al, 2007).

A vacinação pode ser considerada para gatos FIV soropositivos com histórico de problemas respiratórios desde que estes animais estejam em condições estáveis (THIRY, et al., 2009).

### 3 RELATO DE CASO

Este relato será submetido para publicação em revista científica pelos respectivos autores: Fernando Froner Argenta, Bárbara Carolina Ramos, Gabriela Fredo, Cláudio João Mourão Laisse, Verônica Machado Rolim, Juliana Felipetto Cargnelutti, Eduardo Furtado Flores, Saulo Petinatti Pavarini, Fernanda Amorim da Costa e David Driemeier.

Um gato adulto, macho, sem raça definida, pelagem preta e branca foi recolhido na rua com moderadas lesões cutâneas no plano nasal (Figura 1) conforme tutor que o resgatou. Depois de transcorridos 13 dias do resgate, o felino foi encaminhado à clínica para consulta. Ao exame físico, o animal apresentava escore corporal e muscular baixos, desidratação, febre, espirros esporádicos, hiporexia, secreção nasal bilateral de aspecto purulento, lesões ulcerativas no plano nasal, na língua e na região do carpo esquerdo. O tutor relatou que todos os demais felinos da residência, não vacinados, desenvolveram sinais respiratórios semelhantes, receberam tratamento e estavam se recuperando adequadamente. Como tratamento inicial, foi realizado fluidoterapia intravenosa com solução de Ringer's com lactato associada à aplicação intravenosa de complexo B e subcutânea de cefovecina 8,0 mg/kg. Realizou-se coleta por impressão da lesão facial para citologia e coleta de sangue para realização de hemograma, creatina, atividade sérica da alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA). Apenas aumento na ALT de 119 U/L, valor referência de 6 a 83 U/L (GONZÁLEZ et al., 2001), foi identificado. O paciente recebeu alta devido a restrições financeiras. Foi solicitado retorno do paciente em sete a 10 dias e sugerido fornecimento de alimento pastoso hipercalórico como fonte alimentar. O resultado da citologia se mostrou inconclusivo, porém, descreveu presença de hifas na amostra enviada. Após sete dias do atendimento inicial o felino retornou com uma breve melhora do estado clínico, porém a lesão facial não demonstrava melhora. Foi indicado o uso de itraconazol na dose de 10 mg/k por via oral. Decorridos 17 dias do tratamento inicial, novamente retornou anoréxico e com aumento em extensão da lesão facial até a região periocular e novo tratamento foi instituído, durante quatro dias, com fluidoterapia intavenosa para correção da desidratação, suplementação de vitaminas do complexo B por via intravenosa, controle da dor com tramadol na dose de 1 mg/k por via subcutânea a cada 12 horas, uso de meloxicam na dose de 0,1 mg/k por via subcutânea a cada 24 horas para controle da dor e febre e, nova aplicação de cefovecina 8 mg/k. Foi suspenso o uso de itraconazol devido à anorexia apresentada após três dias da administração do fármaco, somado ao resultado citológico inconclusivo. O paciente foi liberado mais uma vez por restrições financeiras. Porém, após quatro dias, retornou e foi reconstituído o tratamento anterior sendo o meloxicam aplicado em dose reduzida de 0,05

mg/k a cada 48 ou 72 horas quando necessário para corrigir o estado febril, amoxicilina com clavulanato 22 mg/k por via intravenosa a cada 12 horas e, enrofloxacin 5 mg/k pela via subcutânea a cada 24 horas. A alimentação com a/ d Hills foi utilizada durante todo tratamento e a ingestão foi aceita voluntariamente. Após 24 dias do atendimento inicial, o tutor permitiu anestesia do felino e coleta de uma amostra de pele do plano nasal para exame histopatológico.

Nos seis dias após a coleta da amostra cutânea, o felino manteve-se debilitado, sem apresentar melhora das lesões de pele e evoluiu para o óbito 24 horas antes do resultado do exame histopatológico. Na histopatologia observou-se extensa necrose da epiderme, estendendo-se à derme subjacente e estruturas anexas, associada a acentuado infiltrado inflamatório constituído, predominantemente por neutrófilos íntegros e degenerados, mastócitos e linfócitos, além de fibrina na superfície da epiderme. No interior de algumas células epiteliais intactas, adjacentes às áreas de necrose, evidenciaram-se corpúsculos de inclusão intranucleares variando de levemente basofílicos a anfofílicos, de aparência vítrea e acarretando em marginalização da cromatina nuclear. Por vezes os corpúsculos apresentavam-se homogêneos e eosinofílicos (Figura 2C).

Após o óbito o felino foi encaminhado para necropsia onde a pele da região do lábio superior, plano nasal e periorbital, apresentavam extensa lesão erosiva e ulcerativa com formação de crostas que se desprendiam facilmente (Figura 2A, 2B). A língua e o palato duro apresentavam áreas multifocais de ulceração. Os linfonodos submandibulares estavam aumentados de tamanho e de coloração levemente avermelhada. Fragmentos dos órgãos foram fixados em formalina a 10% e processados rotineiramente para o exame histopatológico. Secções de pulmão, pele do plano nasal, traqueia e medula óssea foram submetidas à técnica de imuno-histoquímica (IHQ). Os anticorpos primários e os protocolos imuno-histoquímicos utilizados estão especificados no ANEXO A.

Os achados histopatológicos da pele na necropsia foram semelhantes aos descritos na biópsia, porém não foram identificados corpúsculos de inclusão intranucleares nas amostras coletadas na necropsia. Evidenciou-se ainda glossite, estomatite, sinusite e traqueíte fibrinonecróticas. Havia acentuada depleção linfóide no baço e linfonodos, predominantemente nos submandibulares. A medula óssea estava totalmente obliterada por acentuada proliferação de células blásticas da linhagem mieloide. Observaram-se, ainda, aglomerados de células blásticas nos capilares alveolares, com o diagnóstico compatível com leucemia mieloide aguda. Na avaliação de IHQ anti-FHV-1 observou-se imunomarcagem no citoplasma das células epiteliais sebáceas e foliculares adjacentes às áreas de necrose da pele

(Figura 2D) e nas células epiteliais bronquiolares. Houve intensa imunomarcação na IHQ para FeLV e FIV nas células hematopoiéticas da medula óssea. Ainda, em um fragmento de pulmão observou-se discreta marcação para calicivírus em ocasionais macrófagos alveolares.

Fragmentos de pele do plano nasal do animal foram ainda submetidos aos testes de isolamento viral em cultivo celular e PCR. Para o isolamento viral, aproximadamente 10-50 mg do tecido foram macerados, ressuspensos em meio essencial mínimo e inoculados em células de linhagem de rim de felino (CRFK, ATCC CCL 94). Após 48 h da inoculação, foi observado efeito citopático característico de herpesvírus, como arredondamento e lise celular. O sobrenadante da célula infectada e um fragmento da lesão do animal foram submetidos à extração de DNA total. Para o teste de PCR para FHV-1 foram utilizados oligonucleotídeos iniciadores para o gene da glicoproteína E (gE), que amplificam um produto de 522pb (*forward* 5'-3'- ATGCCGATTGGACATCCAG, *reverse* 5'-3'- TCGTCGTTTCGATGCGATAC). A reação de PCR foi realizada utilizando, aproximadamente 100ng de DNA total extraído, 0,4µM de cada oligonucleotídeo, 2,5mM de MgCl<sup>2</sup>, 10mM de dNTPs, 10% de tampão e 1U de Taq DNA polimerase. Os produtos de PCR foram visualizados em gel de agarose a 1%, corado com GelRed® (Biotium, CA, EUA), e analisados sob luz ultravioleta. Para as reações de PCR, o isolado de FHV-1 SV534/00 foi utilizado como controle positivo, e água ultrapura como controle negativo.

As amostras analisadas foram positivas na PCR para FHV-1. O produto amplificado foi purificado utilizando kit comercial (PureLink PCR kit, Invitrogen, Thermo Scientific, EUA) e submetido ao sequenciamento de nucleotídeos (ABI-PRISM 3100 Genetic Analyzer). As sequências foram analisadas pelo Software Staden (STADEN, 1996), para obtenção do consenso que foi comparado com sequências disponíveis no GenBank, revelando 99-100% de identidade de nucleotídeos, e 100% de homologia de aminoácidos com amostras de FHV-1.



Figura 1. Lesão facial ulcerativa no plano nasal. Imagem obtida no momento em que o felino chegou para atendimento clínico.

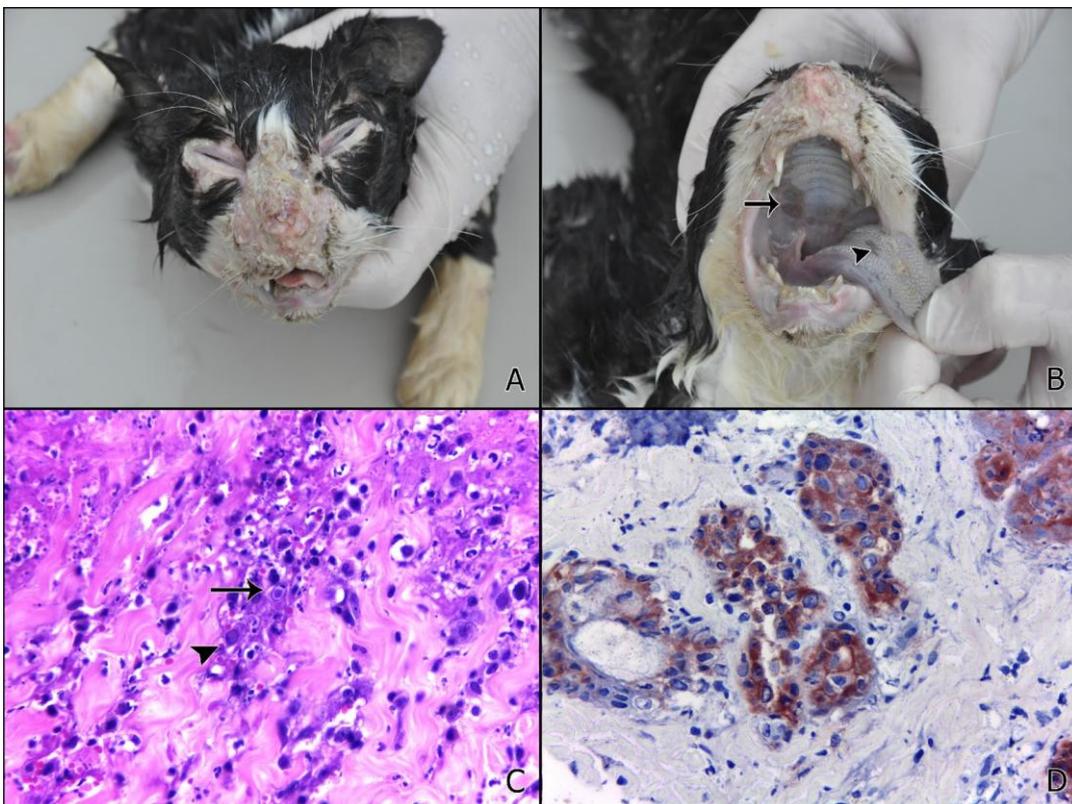


Figura 2. Dermatite ulcerativa por FHV-1 em um felino. A. Extensa lesão ulcerativa em lábio superior, plano nasal e periorbital. B. Úlceras de distribuição multifocal no palato duro (seta) e língua (ponta da seta). C. Corpúsculos de inclusão intranucleares nas células epiteliais intactas, variando de levemente basofílicos, de aparência vítrea com marginalização da cromatina nuclear (cabeça da seta), a homogêneos e eosinofílicos (seta).

HE, obj. 40x. D. IHQ para FHV-1 com imunomarcção no citoplasma das células epiteliais sebáceas e foliculares, obj. 40X.

#### 4 DISCUSSÃO

O FHV-1 é um patógeno comumente associado à rinotraqueíte aguda e crônica, ceratoconjuntivite e estomatite ulcerativa em felinos (GASKELL et al., 2007). A dermatite causada por FHV-1 é uma manifestação rara da doença, com lesões predominantemente na face que se caracterizam por graus variáveis de eritema, edema, exsudação, erosão e ulceração (SÁNCHEZ; GOLDSCHMIDT; MAULDINET, 2012), similar ao observado no felino desse relato. Histologicamente a lesão de pele em felinos com FHV-1 é caracterizada por uma dermatite ulcerativa, com infiltrado inflamatório variável, por vezes com predomínio de eosinófilos ou neutrófilos, além de possuir linfócitos, macrófagos e ocasionalmente mastócitos (LEE; NORRIS, 2010) e (SÁNCHEZ; GOLDSCHMIDT; MAULDINET, 2012). Além dessas alterações, um achado histológico que facilita o diagnóstico são os corpúsculos de inclusão intranucleares em células epiteliais. Essas inclusões ocorrem durante o período de replicação viral ativa de dois a sete dias após a infecção, e raramente são detectados após o sétimo dia de infecção (GASKELL; KNOWLES, 1989). Essa pode ser a razão da detecção de corpúsculos de inclusão no animal do presente relato ter ocorrido apenas na amostra coletada na biópsia e não nas amostras de pele coletadas na necropsia.

Após a infecção primária, o FHV-1 pode persistir especialmente no gânglio trigêmeo, e a replicação viral pode ser reativada em animais imunossuprimidos ou em condição de estresse (GASKELL; KNOWLES, 1989). Os gatos com dermatite associada ao FHV-1 podem ter histórico de doença respiratória anterior ou concomitante, imunossupressão devido o uso prolongado de glicocorticóides (SÁNCHEZ; GOLDSCHMIDT; MAULDINET, 2012) e infecção por retrovírus felino (SUCHY et al., 2008). Os prováveis fatores que contribuíram para infecção por FHV-1 no presente relato são o fato de o animal ter sido resgatado da rua, o que pressupõe que não foi submetido a medidas profiláticas e estava sujeito a vários fatores de estresse, assim como a infecção concomitante por FIV e FeLV, o que acarretou seu óbito por leucemia mieloide aguda.

Na histopatologia de pele neste estudo, a derme apresentou infiltrado inflamatório constituído predominantemente por neutrófilos, mastócitos e linfócitos. Não foi evidenciado neste caso, uma marcada infiltração eosinofílica comumente encontrada em casos já publicados por HARGIS et al. (1999), PERSICO et al. (2011) e GUTZWILLER et al. (2007). Porém um infiltrado predominantemente neutrofílico também foi encontrado por outro pesquisador (NEPI et al., 2004). O mecanismo do recrutamento eosinofílico em muitas

infecções virais não é bem esclarecido, um possível mecanismo inclui a produção de citocinas quimioatrativas para eosinófilos produzidas pelas células epiteliais infectadas pelo vírus (LUCEY; CLERICI; SHEARER, 1996) e (MATSUKURA et al., 1996). Alternativamente, o infiltrado eosinofílico pode estar presente como resposta à queratina presente no tecido sem haver uma verdadeira influência do vírus (HARGIS et al., 1999). Tendo como base esta última colocação, no caso relatado, a extensa necrose da epiderme e consequente ausência das camadas mais superficiais da pele compostas de queratina, poderiam explicar a ausência de eosinófilos na amostra avaliada do paciente em questão.

Os principais diagnósticos diferenciais patológicos a serem considerados para a dermatite ulcerativa por FHV-1 são placa eosinofílica, úlcera indolente felina, granuloma eosinofílico e hipersensibilidade à picada de mosquito (GROSS et al., 2009a) e (SÁNCHEZ; GOLDSCHMIDT; MAULDINET, 2012). A apresentação macroscópica caracterizada por lesões ulcerativas e crostosas na pele, também pode ser encontrada nas dermatites fúngicas, como a criptococose e esporotricose, além das neoplasias, como o carcinoma de células escamosas (GROSS et al., 2009b). A técnica de imuno-histoquímica e PCR podem auxiliar no diagnóstico, principalmente, quando os corpúsculos de inclusão intranucleares não são identificados no exame histológico, portanto, são ferramentas úteis para diferenciar dermatite associada ao herpesvírus de outras causas de dermatite (PERSICO et al., 2011). Além disso, a PCR apresenta excelente sensibilidade e especificidade na detecção do FHV-1 em animais doentes, naqueles com baixa carga viral e infecção latente, tornando-se uma ferramenta extremamente útil para fins diagnósticos e de pesquisa (STILES; POGRANIVHNIY, 2008). O isolamento viral, assim como a interpretação do resultado positivo obtido com a PCR, associado com a análise dos sinais clínicos e achados histopatológicos, comprovaram que a lesão cutânea no plano nasal do animal foi realmente causada pela infecção pelo FHV-1.

## **5 CONCLUSÕES**

Através do presente trabalho demonstrou-se a importância da inclusão da dermatite facial por herpesvírus felino como diagnóstico diferencial das diversas doenças que cursam com lesões faciais nesta espécie, principalmente naqueles que apresentam co-infecções virais e um prognóstico tão grave. A avaliação histopatológica de biópsia incisional demonstrou ser um método eficiente para o diagnóstico desta enfermidade, e a marcação imuno-histoquímica pode contribuir para a confirmação do diagnóstico e identificação da infecção concomitante por FIV, FeLV e FCV.

## REFERÊNCIAS

1. CUMMINS J. M.; KRAKOWKA G. S.; THOMPSON C. G. Systemic effects of interferons after oral administration in animals and humans. **Am J Vet Res**, v. 66, p. 164-76, 2005.
2. CASWELL J.L.; WILLIAMS K. J. Infectious diseases of the respiratory system. In: MAXIE M.G.; JUBB, KENNEDY, PALMER'S. **Pathology of Domestic Animals**. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p. 648-649.
3. DAVISON A. J.; SEBERLE R.; HAYWARD G. S.; MCGEOCH D. J.; MINSON A. C.; PELLETT P. E.; ROIZMAN B.; STUDDERT M. J.; THIRY E. Herpesviridae. In: FAUQUET C. M.; MAYO M. A.; MANILOFF J.; DESSELBERGER U.; BALL L. A. (Eds). **Virus Taxonomy: Eight reports of the international committee on taxonomy of viruses**. San Diego: Elsevier, 2005. p.193-212.
4. GASKELL R.; KNOWLES J. Feline respiratory disease. In: **Practice: Journal of British Veterinary Association**, v. 11, n.1, p. 23-26, 1989.
5. GASKELL R.; DAWSON S.; RADFORD A.; THIRY E. 2007. Feline herpesvirus. **Veterinary Research**, v.38, p.337-354, 2007.
6. GONZÁLEZ F.H.D.; CARVALHO V.; MÖLLER V.A.; DUARTE F.R. Perfil bioquímico sanguíneo de cães e gatos na cidade de Porto Alegre, rio Grande do Sul, Brasil. **Arquivo da faculdade de veterinária UFRGS**, v.29, p. 1-6, 2001.
7. GOULD, D. Feline Herpesvírus-1. Ocular manifestation, diagnosis and treatment options. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n. 13, p. 333-346, 2011.
8. GRIFFITH R. S.; NORINS A. L.; KAGAN C. A. A multicentered study of lysine therapy in herpes simplex infection. **Dermatologica**, n.156, p. 257-267, 1978.
9. GROSS T. L., IHRKE P. J.; WALDER E. J.; AFFOLTER V. K. Doenças crostrosas e ulcerativas da epiderme. In: **Doenças de Pele do Cão e do Gato: Diagnóstico Clínico e Histopatológico**. São Paulo: Roca, 2009a, p.119-122.
10. GROSS T. L., IHRKE P. J.; WALDER E. J.; AFFOLTER V. K.; 2009 Doenças infecciosas granulomatosas e piogranulomatosas nodulares e difusas da derme. In: **Doenças de Pele do Cão e do Gato: Diagnóstico Clínico e Histopatológico**. São Paulo: Roca, 2009b, p.283-292.
11. GROSS T. L., IHRKE P. J.; WALDER E. J.; AFFOLTER V. K.; 2009. Feline herpesvirus ulcerative dermatitis. In: **Skin Diseases of the dog and cat. Clinical and Histopathologic Diagnosis**. Oxford: Blackwell Science, 2005, p. 124-126.
12. GUTZWILLER, M. E. R.; BRACHELENTE C.; TAGLINGER K.; SUTER M. M.; WEISSENH H.; ROOSJE P. J. Feline herpes dermatitis treated with interferon omega. **Journal compilation ESVD and ACDV**, n.18, p.50-54, 2007.
13. HARGIS A. M.; GINN P. E. Feline herpesvirus -1 associated facial and nasal dermatitis in domestic cats. **Veterinary clinics of North America: small animal practice**, v. 29, p. 1281-1290, 1999a.
14. HARGIS A. M.; GINN P. E.; MANSELL, J. E. K. L.; GARBERS R. L. Ulcerative facial and nasal dermatitis and stomatitis in cats associated with feline herpesvirus 1. **Veterinary Dermatology**, v.10, p. 267-274, 1999b.

15. HAINES D. M.; CLARK E. G. Enzyme imunohistochemical staining of formalin-fixed tissues for diagnosis in veterinary pathology. **Canadian Veterinary Journal**, v.32, p.295-302, 1991.
16. HAMANO M.; MAEDA K.; MISUKOSHI F.; UNE Y.; MOCHIZUKI M.; TOHYA Y.; AKASHI H.; KAI K. Experimental infection of recent Field isolates of feline herpesvirus type 1. **J. Vet. Med. Sci**, v.65, p. 939-943, 2003.
17. HENZEL A. L., LOVATO T.; WEIBLEN R. Isolation and identification of feline calicivirus and feline herpesvirus in Southern Brazil. **Brazilian journal of microbiology**, v.432, n.2, p.560-568, 2012.
18. HENZEL A. L., LOVATO T.; WEIBLEN R. Serological Survey of feline calicivirus and feline herpesvirus in Rio Grande do Sul, Brazil. **Acta Scientiae veterinariae**, v.41, p.1-6, 2013.
19. HENZEL A. L., LOVATO T.; WEIBLEN R. Epidemiological status of felid herpesvirus type-1 and feline calicivirus infections in Brazil. **Ciência Rural**, v.45, p.1042-1049, 2015
20. JOHANN J. M.; CAETANO C.F.; HASS R.; GUIM T.M.; FISCHER G.; VARGAS G.D.; VIDOR T.; HÜBNER S.O. Serun survey for antibodies to coronavirus, herpesvirus, calicivirus and parvovirus in domestic cats from Rio Grande do Sul, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.61. n.3, p. 752-754, 2009.
21. LARA V.M. Feline respiratory disease complex: main infectious agents. **ARS Veterinaria**, v.28, n3, 169-176, 2012.
22. LEE M.; BOSWARD K. L.; NORRIS J. M. Immunohistological evaluation of feline herpesvirus-1 infection in feline eosinophilic dermatoses or stomatitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.12, p.72-79, 2010.
23. LUCEY D. R.; CLERICI M.; SHEARER G. M. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. **Clinical microbiology reviews**, v.9, 532-562, 1996.
24. MAEDA K.; HORIMOTO T.; MIKAMI T. Properties and function of feline herpesvirus type 1 glicoproteins. **J. Vet. Med. Sci**, v.60, n.8, p.881-888, 1998.
25. MALIK R.; LESSELS N. S.; WEBB S.; MEEK M.; GRAHAM P.G.; VITALE C.; NORRIS J.M.; POWER H. Treatment of feline herpesvirus associated disease in cats with famciclovir and related drugs. **J. of Med Surg**, v.11, p. 40-48, 2009.
26. MATSUKURA S.; KOKUBU F.; NODA H.; TOKUNAGA, H.; ADACHI M. Expression of IL-6, IL-8, and RANTES on human bronchial epithelial cells, NCI-H292, induced by influenza vírus A. **Journal of allergy and clinical immunology**, v.98, p. 1080-1087, 1996.
27. NEPI, S.; FORNARY V.; PAPPALARDO E.; ABRAMO F. Dermatite ulcerativa herpetica in um gatto: diagnosi immunoistochimica. **Veterinaria, anno 18**, v.4, p. 61-64, 2004.
28. PERSICO P.; ROCCABIANCA P.; CORONA A.; VERCELLI A.; CORNEGLIANI L. Detection of feline herpes virus 1 via polymerase chain reaction and immunohistochemistry in cats with ulcerative facial dermatitis, eosinophilic granuloma complex reaction patterns and mosquito bite hypersensitivity. **Veterinary Dermatology**, v.22, p.521-527, 2011.

29. RESS T. M.; LUBINSKY J. L. Oral supplementation with L-lysine did not prevent upper respiratory infection in a shelter population of cats. **J. Feline Med Surg**, v.10, p.510-513, 2008.
30. SÁNCHEZ M.D.; GOLDSCHMIDT M. H.; MAULDINET E. A. Herpesvirus dermatitis in two cats without facial lesions. **Veterinary Dermatology**, v.23, p.171–e35, 2012.
31. STADEN R. The Staden sequence analysis package. **Molecular Biotechnology**, v.5, p.233-241, 1966.
32. SUCHY A.; BAUDER B.; GELBMANN W.; LÖHR C. V.; TEIFKE J. P.; WEISSENBOCK H. Diagnosis of feline herpesvirus infection by immunohistochemistry, polymerase chain reaction, and in situ hybridization. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.12, p.186-191, 2000.
33. STILES J.; POGRANICHNIY R. J. Detection of virulent feline herpesvirus-1 in the corneas of clinically normal cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.10, n.2, p.154-159, 2008.
34. THIRY, E.; ADDIE D.; BELÁK S.; BARALON C. B.; EGBERINK H.; FRYMUS T.; JONES T. G.; HARTMANN K.; HOSIE M.J.; LLORET A.; LUTZ H.; MARSILIO F.; PENNISI M. G.; RADFORD A. D.; TRUYEN U.; HORZINEK M. C. Feline herpesvirus infection ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Survey**, v.11, p. 547-555, 2009.
35. THOMASY S.M.; MAGGS D. J.; MOULIN N. K.; STANLEY S. D. Pharmacokinetics and safety of penciclovir following oral administration of famciclovir to cats. **Am J Vets Res**, v.68, p. 1252-1258, 2007.
36. TOMPINKS W. A. Immunomodulation and therapeutic effects of the oral use of interferon-alpha: mechanism of action. **J Interferon Cytokine Res**, v.19, 817-828, 1999.

## ANEXO A

**Tabela 1.** Anticorpos monoclonais e protocolos imuno-histoquímicos utilizados.

<b>Anticorpo Monoclonal</b>	<b>Código</b>	<b>Recuperação Antigênica</b>	<b>Diluição</b>	<b>Método de detecção</b>	<b>Cromógeno</b>
anti-FeHV-1 (FHV7-5)	FHV7-5 <sup>a</sup>	10 min/25°C Proteinase K <sup>c</sup>	1:100	MACH4 <sup>e</sup>	AEC <sup>c</sup>
anti-FCV (FCV2-16)	FCV2-16 <sup>a</sup>	10 min/37°C Protease XIV <sup>d</sup>	1:50	MACH4	AEC
anti-FIV (p24 gag)	MCA 2278	40 min/100°C, 0,01M, tampão citrato pH 6,0	1:100	LSAB-AP <sup>c</sup>	Permanent Red <sup>c</sup>
anti-FeLV (gp70)	MCA 1897	40 min/100°C, tampão Tris-EDTA pH 9,0	1:500	LSAB-AP <sup>c</sup>	Permanent Red <sup>c</sup>

Fontes de aquisição: <sup>a</sup>Custom Monoclonals International, <sup>b</sup>Serotec, <sup>c</sup>Dako, <sup>d</sup>Sigma, <sup>e</sup>Biocare Medical