

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ISOLAMENTO DE *Candida* spp. DA MUCOSA ORAL DE
GATOS ACOMETIDOS POR RETROVIROSES E/OU GENGIVOESTOMATITE**

Autora: Natália Tomazi Franceschi

PORTO ALEGRE

2016/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

ASSOCIAÇÃO ENTRE ISOLAMENTO DE *Candida* spp. DA MUCOSA ORAL DE
GATOS ACOMETIDOS POR RETROVIROSES E/OU GENGIVOESTOMATITE

Autora: Natália Tomazi Franceschi

Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária

Orientadora: Fernanda Vieira Amorim da Costa

Coorientadora: Andréia Spanamberg Dorneles

PORTO ALEGRE

2016/2

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Enio e Marlova, por me ajudarem sempre.

À minha irmã, Alessandra, por acreditar em mim.

Ao meu namorado, Flávio, por me entender e me incentivar.

Às minhas amigas, Fernanda, Franciele e Mariana, por me ouvirem.

À minha orientadora, Fernanda, por me ensinar tudo o que sei sobre gatos.

À minha coorientadora, Andréia, ao Professor Laerte e à Cibele, pela confiança, pelo apoio e por terem me apresentado à micologia.

À minha gata, Simoa, que despertou minha paixão por gatos, sendo o início de tudo. Aos meus gatos, Gata Véia, Gatok, Gordo, Branquinha e Pom Pom, que foram o motivo de eu ingressar nessa jornada na Medicina Veterinária. À Queri e à Mid, que entraram na minha vida durante o curso e hoje são a razão de eu continuar a cada dia. À Gata Preta e a todos os gatinhos da rua que passaram pela minha vida durante esses anos.

À Fifi e à Brie, a parte canina da minha vida.

Agradeço a todos que me ajudaram nesse caminho.

RESUMO

A gengivoestomatite crônica felina (GECF) é uma afecção frequente na clínica de felinos domésticos, caracterizada por uma inflamação crônica e grave na cavidade oral, com sinais como gengivite, estomatite, periodontite, proliferação gengival, halitose, sialorreia, disfagia e anorexia. A etiologia da doença ainda não é clara, mas parece ter origem multifatorial. Agentes infecciosos suspeitos de estarem associados à GECF incluem o vírus da imunodeficiência felina (FIV), vírus da leucemia felina (FeLV), calicivírus felino (FCV), herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1) e *Bartonella* spp. Outras causas incluem doença periodontal, hipersensibilidade à placa bacteriana e alergia alimentar. *Candida* spp. é uma levedura comensal da microbiota normal de humanos e animais. Porém, em casos de imunodepressão, por ser oportunista, pode causar doença, denominada candidose. Diversos autores estudaram a associação de GECF com as retrovíroses felinas imunodepressoras, e alguns afirmam que o FIV ou o FeLV podem estar envolvidos na etiologia da doença, tornando as lesões de GECF mais graves. Em humanos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), é muito comum a ocorrência de candidose oral. Em gatos, alguns autores avaliaram a associação entre retrovíroses e isolamento de *Candida* spp. da mucosa oral, porém os resultados foram controversos. Além disso, apenas um trabalho estudou a associação entre GECF e o isolamento de *Candida* spp. oral, porém não foi constatada qualquer associação. Este tema ainda necessita de mais pesquisas, para que se investigue o real papel de agentes fúngicos, como as leveduras do gênero *Candida*, como possíveis causadoras de enfermidades orais em animais imunodeprimidos, como a GECF. O objetivo deste trabalho consiste em realizar uma revisão bibliográfica sobre a GECF e, ainda, sobre o FIV e o FeLV como agentes predisponentes para GECF. Além disso, pretende-se investigar o envolvimento de *Candida* spp. como uma possível causa de gengivite e estomatite em gatos.

Palavras-chave: FIV. FeLV. Imunodepressão. Candidose oral. Felinos.

ABSTRACT

Chronic feline gingivostomatitis (CFGs) is a disease often diagnosed in cats, characterized by severe and chronic inflammation in the oral cavity with clinical signs that include gingivitis, stomatitis, periodontal disease, gingival proliferation, halitosis, sialorrhea, dysphagia and anorexia. The etiology of the disease is unknown and seems to be caused by multiple factors. Infectious agents suspected to be associated with CFGs include feline immunodeficiency virus (FIV), feline leukemia virus (FeLV), feline calicivirus (FCV), feline herpesvirus 1 (FHV-1) and Bartonella spp. Other causes include periodontal disease, hypersensitivity to bacterial plaque and food allergy. Candida spp. is a commensal yeast from the normal microbiota of humans and animals; however, in conditions of immunosuppression it may act as an opportunist agent and cause a disease known as candidiasis. Several researchers have investigated the association of CFGs with feline immunosuppressor retroviruses and some assert FIV or FeLV may be involved in the disease etiology and make the CFGs lesions more severe. The occurrence of oral candidiasis is also very common in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV). Some studies performed in cats examined the association between retroviruses and isolation of Candida spp., nonetheless the results were controversial. Furthermore, only one study investigated the association between CFGs and isolation of oral Candida spp., yet no association was verified. Further studies are needed to assess the role of fungal agents, such as the yeasts from the genus Candida, as possible causes of oral illnesses like CFGs in immunosuppressed animals. The aim of this study consists in organizing a literature review on CFGs, as well as on FIV and FeLV as predisposing factors for the disease. In addition, the role of Candida spp. as a possible cause of gingivitis and stomatitis in cats is also investigated.

Keywords: *FIV. FeLV. Immunosuppression. Oral candidiasis. Felines.*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Espécies de <i>Candida</i> citadas como agentes causais de doenças em diferentes sítios anatômico em cães e gatos.....	29
Tabela 2 - Prevalência de isolamento de <i>Candida</i> spp. de gatos positivos e negativos para infecção pelo FIV e/ou FeLV.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida
AZT	azidotimidina
DNA	ácido desoxirribonucleico
ELISA	ensaio de imun absorção enzimática
enFeLV	vírus da leucemia felina endógeno
FAIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida felina
FCoV	coronavírus felino
FCV	calicivírus felino
FeLV	vírus da leucemia felina
FeSV	vírus do sarcoma felino
FHV-1	herpesvírus felino tipo 1
FIV	vírus da imunodeficiência felina
GECF	gengivoestomatite crônica felina
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IFA	ensaio de imunofluorescência indireta
IHC	imunohistoquímica
rHuIFN- α	interferon alfa recombinante humano
rFeIFN- ω	interferon ômega recombinante felino
LA	aglutinação em látex
PCR	reação em cadeia da polimerase
RNA	ácido ribonucleico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	GENGIVOESTOMATITE CRÔNICA FELINA.....	11
2.1	Etiologia.....	11
2.2	Patogenia.....	11
2.3	Sinais clínicos.....	12
2.4	Diagnóstico.....	12
2.5	Tratamento.....	13
2.6	Prognóstico.....	15
3	RETROVIROSES FELINAS.....	16
3.1	Vírus da imunodeficiência felina.....	16
3.1.1	Etiologia.....	16
3.1.2	Epidemiologia.....	16
3.1.3	Patogenia.....	17
3.1.4	Sinais clínicos.....	18
3.1.5	Diagnóstico.....	19
3.1.6	Tratamento.....	20
3.1.7	Prognóstico.....	21
3.1.8	Prevenção.....	21
3.2	Vírus da leucemia felina.....	21
3.2.1	Etiologia.....	21
3.2.2	Epidemiologia.....	22
3.2.3	Patogenia.....	23
3.2.4	Sinais clínicos.....	25
3.2.5	Diagnóstico.....	26
3.2.6	Tratamento.....	27
3.2.7	Prognóstico.....	28
3.2.8	Prevenção.....	28
4	<i>Candida</i> spp.....	29
4.1	<i>Candida</i> spp. como parte da microbiota.....	30
4.2	<i>Candida</i> spp. como patógeno.....	30
4.2.1	Patogenia.....	30

4.2.2	Associação entre candidose e imunodepressão ou desequilíbrio da microbiota.....	31
4.2.3	Sinais clínicos.....	32
4.2.4	<i>Candida</i> spp. como agente causal de estomatite.....	32
4.2.5	Diagnóstico.....	33
4.2.6	Tratamento.....	35
5	ASSOCIAÇÃO ENTRE GENGIVOESTOMATITE CRÔNICA FELINA E RETROVIROSES FELINAS.....	36
6	ASSOCIAÇÃO ENTRE ISOLAMENTO DE <i>Candida</i> spp. DA MUCOSA ORAL E RETROVIROSES FELINAS	39
7	ASSOCIAÇÃO ENTRE ISOLAMENTO DE <i>Candida</i> spp. DA MUCOSA ORAL E GENGIVOESTOMATITE CRÔNICA FELINA.....	42
8	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

As afecções inflamatórias da cavidade oral são muito frequentes na medicina felina e caracterizam-se por sinais clínicos como gengivite, estomatite, periodontite, proliferação gengival, halitose, sialorreia, disfagia e anorexia (GIOSO, 2003; ARZI; ANDERSON; VERSTRAETE, 2008; ROBSON; CRYSTAL, 2011). A gengivoestomatite crônica felina (GECF) se caracteriza por uma inflamação persistente e geralmente grave da cavidade oral, sendo observadas lesões em língua, gengiva e faringe (HEALEY *et al.*, 2007; ROBSON; CRYSTAL, 2011). Apesar da etiologia não estar ainda esclarecida, acredita-se que seja multifatorial e com um componente imunomediado (ROBSON; CRYSTAL, 2011). O envolvimento de agentes como calicivírus felino (FCV, *feline calicivirus*), herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1, *feline herpesvirus 1*), vírus da imunodeficiência felina (FIV, *feline immunodeficiency virus*), vírus da leucemia felina (FeLV, *feline leukemia virus*) e *Bartonella* spp. na etiologia da síndrome é controverso (LOMMER; VERSTRAETE, 2003; QUIMBY *et al.*, 2008; BELGARD *et al.*, 2010; DOWERS *et al.*, 2010; ROBSON; CRYSTAL, 2011).

Ao serem diagnosticadas lesões orais em gatos, é apropriado considerar a possibilidade de doenças sistêmicas subjacentes. Acredita-se que as lesões orais ocorram em gatos infectados por FIV ou FeLV devido ao efeito imunodepressor sistêmico que esses vírus causam, levando à dificuldade em combater patógenos (ARZI; ANDERSON; VERSTRAETE, 2008).

A *Candida* spp. é uma levedura comensal da microbiota normal de humanos e animais, entretanto, em virtude de distúrbios nos mecanismos de defesa do hospedeiro, pode-se tornar patogênica e causar doença (QUINN *et al.*, 2005; BRITO *et al.* 2009a). Alguns autores sugerem que as infecções causadas por FIV ou FeLV podem ser um fator predisponente ao isolamento de *Candida* spp. (MANCIANTI *et al.*, 1992; FERREIRO *et al.*, 2002), e que esta levedura também possa estar associada a quadros de gengivite e estomatite (JADHAV; PAL, 2006, 2013).

O objetivo deste trabalho consiste em realizar uma revisão bibliográfica sobre a GECF e, ainda, sobre o FIV e o FeLV como agentes predisponentes para GECF. Além disso, pretende-se investigar o envolvimento de *Candida* spp. como uma possível causa de gengivite e estomatite em gatos.

2 GENGIVOESTOMATITE CRÔNICA FELINA

2.1 Etiologia

A gengivoestomatite crônica felina (GECF) é uma síndrome inflamatória que afeta a mucosa oral dos gatos, caracterizada por lesões do tipo úlcero-proliferativas com infiltrado de linfócitos e plasmócitos (GIOSO, 2003; NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004).

A GECF também pode ser referida por outros termos como: estomatite-faringite plasmocitária, gengivite-faringite crônica, gengivite-estomatite linfoplasmocitária, estomatite-faringite plasmocitária e estomatite crônica (HEALEY *et al.*, 2007). Outro termo que pode ser usado para se referir à doença é complexo gengivite-estomatite-faringite felina (ROBSON; CRYSTAL, 2011).

A etiologia da GECF ainda é incerta, mas parece ter origem multifatorial (ROBSON; CRYSTAL, 2011). Agentes infecciosos suspeitos de estarem associados à GECF incluem o vírus da imunodeficiência felina (FIV, *feline immunodeficiency virus*), vírus da leucemia felina (FeLV, *feline leukemia virus*), calicivírus felino (FCV, *feline calicivirus*), herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1, *feline herpesvirus 1*) e *Bartonella* spp. (QUIMBY *et al.*, 2008). Outras causas de GECF incluem doença periodontal, hipersensibilidade à placa bacteriana e alergia alimentar (GIOSO, 2003; WINER; ARZI; VERSTRAETE, 2016).

2.2 Patogenia

Gatos com GECF parecem apresentar uma resposta imune exagerada à estimulação de antígenos orais virais e bacterianos (WINER; ARZI; VERSTRAETE, 2016), que promove uma autodestruição do tecido oral envolvido no processo inflamatório (MATILDE *et al.*, 2013). A resposta inflamatória é insuficiente para combater os antígenos, mas suficientemente expressiva para provocar inflamação crônica local (ALLEMAND; RADIGHIEN; BEARL, 2013). Nenhum agente etiológico específico foi comprovado como desencadeador da resposta imune (MATILDE *et al.*, 2013).

Dentre as células envolvidas no processo inflamatório estão os plasmócitos, que são células que produzem imunoglobulinas que desempenham papel na reação de hipersensibilidade e na doença imune (LYON, 2005). O aumento no nível sérico de imunoglobulinas confirma a resposta imunológica exacerbada, sendo a resposta inflamatória semelhante, independente da etiologia (MATILDE *et al.*, 2013).

2.3 Sinais clínicos

Os sinais clínicos variam conforme a gravidade das lesões (ROBSON; CRYSTAL, 2011; ALLEMAND; RADIGHIEN; BEARL, 2013). Os sinais mais frequentes incluem halitose, sialorreia, dor intensa, redução do hábito de auto-lambadura, dificuldade de apreensão dos alimentos, disfagia, anorexia, perda de peso e desidratação (GIOSO, 2003; NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004; ALLEMAND; RADIGHIEN; BEARL, 2013; MATILDE *et al.*, 2013). Os gatos podem ser assintomáticos, sendo detectadas lesões orais através do exame da cavidade oral e linfadenopatia submandibular durante o exame físico (MATILDE *et al.*, 2013).

As lesões orais incluem gengivite, periodontite, estomatite, faringite e ulcerações orais. A inflamação oral é frequentemente extensa e os tecidos afetados encontram-se ulcerados, proliferativos, hiperêmicos e podem sangrar durante a manipulação da boca. Além disso, os animais acometidos podem apresentar reabsorção dental (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004; MILELLA, 2008; MATILDE *et al.*, 2013). Geralmente, a mucosa do palato duro não está envolvida (MILELLA, 2008). O acúmulo de cálculo dentário é variável, podendo ser mínimo (JOHNSTON, 2012). Até mesmo gatos que possuem poucos dentes ou nenhum dente podem apresentar GEFC grave (MILELLA, 2008).

2.4 Diagnóstico

Uma anamnese detalhada e o exame físico da cavidade oral, na maioria das vezes, são suficientes para concluir o diagnóstico. Entretanto, o exame histopatológico das lesões e avaliações laboratoriais devem ser realizados (MATILDE *et al.*, 2013). GEFC, doença periodontal, granuloma eosinofílico, neoplasia oral e doenças auto-imunes podem parecer similares na avaliação da cavidade oral. Portanto, o único meio de estabelecer um diagnóstico definitivo é por biópsia e histopatologia das lesões. O exame histopatológico exhibe hiperplasia do epitélio oral com ulcerações profundas e, abaixo, a presença de infiltrado linfocítico-plasmocítico. Alguns neutrófilos e eosinófilos podem estar presentes (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004; LYON, 2005; ALLEMAND; RADIGHIEN; BEARL, 2013; MATILDE *et al.*, 2013).

O hemograma pode apresentar leucocitose e neutrofilia (ALLEMAND; RADIGHIEN; BEARL, 2013). A hiperproteinemia devida à hiperglobulinemia é observada em quase metade dos gatos com GEFC (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004; ROBSON; CRYSTAL, 2011).

Deve ser realizado exame radiográfico intra-oral para a identificação de lesões de reabsorção odontoclástica que, com frequência, acompanham a GECF (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004; ROBSON; CRYSTAL, 2011). Testes para diagnóstico de FIV e FeLV são indicados a fim de se obter o prognóstico da doença (ROBSON; CRYSTAL, 2011; MATILDE *et al.*, 2013).

Diagnósticos diferenciais para GECF incluem doença periodontal, imunodepressão associada aos retrovírus felino, infecção por FCV, complexo granuloma-eosinofílico felino, neoplasia e doenças sistêmicas como doença renal, *diabetes mellitus* e doenças auto-imunes (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004; ROBSON; CRYSTAL, 2011).

2.5 Tratamento

O tratamento da GECF é complexo, no qual são empregadas várias medidas terapêuticas, sendo que, até o momento, não há tratamento definitivo (MATILDE *et al.*, 2013). Vários protocolos terapêuticos são descritos na literatura, incluindo a abordagem médica, cirúrgica ou a combinação de ambas (WINER; ARZI; VERSTRAETE, 2016). Trata-se de uma doença crônica, com reagudizações frequentes. As respostas ao tratamento são variáveis e o sucesso terapêutico muitas vezes pode ser transitório (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004). O tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida do animal e não necessariamente a remissão completa das lesões (ALLEMAND; RADIGHIEN; BEARL, 2013). Portanto, a estratégia terapêutica deve ser individualizada (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004).

Todos os gatos devem ser submetidos à profilaxia dentária, incluindo a extração de dentes acometidos por lesões, tais como doença periodontal e reabsorção odontoclástica. A esse tratamento, deve estar associada a terapia antimicrobiana a fim de reduzir a presença de antígenos bacterianos. Em casos de recorrência da infecção periodontal, a pulsoterapia pode ser efetiva. Cremes ou soluções contendo antimicrobianos orais podem ser benéficos em alguns casos. Essa terapia objetiva a prevenção da colonização bacteriana (MATILDE *et al.*, 2013). Dietas comerciais que minimizem a formação de cálculos dentários e que sejam simultaneamente hipoalergênicas podem ser benéficas (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004). A abordagem cirúrgica mais agressiva, consistindo na extração de todos os dentes molares e pré-molares, independentemente de estarem acometidos por lesões, tem mostrado sucesso em 80% dos casos durante dois anos. Em casos recidivantes, recomenda-se a extração dentária completa (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004; MATILDE *et al.*, 2013).

A utilização de corticosteroides tem-se mostrado benéfica no alívio dos sinais clínicos da GEFCF, porém sua utilização é controversa, já que diversos vírus podem estar envolvidos na etiologia, o que favoreceria a progressão da infecção. Por outro lado, existe um forte componente imunomediado, e a administração de corticosteroides diminui a exagerada resposta inflamatória do hospedeiro. Portanto, os corticosteroides podem ser utilizados, mas não por tempo prolongado. Outra opção de fármaco imunodepressor é a ciclosporina (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004).

O interferon alfa recombinante humano (rHuIFN- α , *recombinant human interferon alpha*) e o interferon ômega recombinante felino (rFeIFN- ω , *recombinant feline interferon omega*) são citocinas que atuam na regulação das reações inflamatórias e imunomediadas. Em processos virais, assumem a função de defesa antiviral inespecífica. Ambos tem demonstrado ser promissores no tratamento da GEFCF (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004; JOHNSTON, 2012).

A lactoferrina está naturalmente presente em várias secreções do organismo e tem uma reconhecida ação antibacteriana devido a sua capacidade de se ligar ao ferro livre no organismo, tornando-o indisponível para utilização pelas bactérias. Além disso, possui atividade imunorreguladora e anti-viral, diminui citocinas pró-inflamatórias e induz liberação de citocinas anti-inflamatórias e tem a capacidade de neutralizar os efeitos tóxicos dos lipopolissacarídeos das bactérias gram-negativas. A aplicação tópica de lactoferrina na mucosa oral tem-se mostrado benéfica (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004).

Novas terapias vem sendo utilizadas no controle da GEFCF, uma delas é o laser de dióxido de carbono, que pode ser um adjuvante no controle das lesões (JOHNSTON, 2012). Essa técnica remove o tecido inflamatório e hiperplásico das lesões. Pode ser útil nos casos em que a extração dentária não obteve sucesso. Após as sessões de tratamento, os animais podem ficar assintomáticos por semanas a meses, sem necessitar de nenhum outro tratamento. Porém, este tratamento não pode ser usado continuamente (ROBSON; CRYSTAL, 2011).

Outras terapias incluem crisoterapia (sais de ouro), coenzima Q10 (ROBSON; CRYSTAL, 2011), levamizol (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004), talidomida e polaprezinco (NIZA; MESTRINHO; VILELA, 2004; WINER; ARZI; VERSTRAETE, 2016).

2.6 Prognóstico

Alguns gatos conseguem remissão dos sinais clínicos, porém outros continuarão tendo recidivas e deverão ser tratados durante toda a vida. O objetivo do tratamento deve ser conseguir controlar os sinais clínicos e proporcionar conforto ao paciente (ROBSON; CRYSTAL, 2011).

3 RETROVIROSES FELINAS

3.1 Vírus da imunodeficiência felina

3.1.1 Etiologia

O vírus da imunodeficiência felina (FIV, *feline immunodeficiency virus*) é um retrovírus do gênero *Lentivirus*, que compartilha propriedades semelhantes com outros *Lentivirus*, como o da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*) (CRAWFORD, 2010; SELTON; HARTMANN, 2012). Como os outros *Lentivirus*, o FIV é espécie-específico e não apresenta risco a humanos (GRACE, 2011).

Mundialmente, cinco principais subtipos têm sido reconhecidos: A, B, C, D e E. A maioria dos vírus identificados até o momento pertence aos subtipos A e B. Há diferenças regionais na distribuição dos subtipos. Na América do Sul foram identificados os subtipos B e E (HOSIE *et al.*, 2009; SELTON; HARTMANN, 2012). No Brasil foi identificado o subtipo B (CAXITO *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2008). Gatos infectados podem abrigar múltiplos subtipos (SELTON; HARTMANN, 2012).

3.1.2 Epidemiologia

O FIV está distribuído mundialmente e sua prevalência varia conforme a localização geográfica (SELTON; HARTMANN, 2012). Dados compilados por Lara, Taniwaki e Araújo (2007) mostram que no Brasil as taxas de prevalência variam de 3,7% a 37,5%. No Distrito Federal, a prevalência encontrada de FIV foi 3% de 361 gatos, utilizando o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) (MARTINS *et al.*, 2012). Em uma cidade de São Paulo, Araçatuba, a prevalência de FIV encontrada foi 5,63% de 302 animais, através do teste ELISA (SOBRINHO *et al.*, 2011). Em Porto Alegre, um estudo mostrou que a prevalência de gatos positivos para FIV foi 21,5% de 65 amostras analisadas por ELISA e reação em cadeia da polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*) (SILVA, 2007). Outro estudo em Porto Alegre mostrou a prevalência de FIV em 34% de 77 amostras submetidas a análise por PCR (FINOKETTI, 2011). Além disso, a prevalência em gatos saudáveis é menor (1-14%) do que em gatos que apresentam sinais clínicos de doenças (44%) (LARA; TANIWAKI; ARAÚJO, 2007; HOSIE *et al.*, 2009; SELTON; HARTMANN, 2012).

Gatos machos, adultos, não castrados e com acesso à rua formam o principal grupo de risco de infecção por FIV, devido aos seus comportamentos de luta (GRACE, 2011). Já que a principal forma de transmissão do FIV é via mordedura, ocorre a inoculação do vírus presente na saliva do gato infectado na corrente sanguínea de um gato sadio (SELLON; HARTMANN, 2012; HAGIWARA; RECHE; TEIXEIRA, 2016). Mais raramente, uma gata prenhe infectada pode transmitir o FIV aos seus filhotes por via transplacentária, durante o parto ou via colostro (GRACE, 2011; HAGIWARA; RECHE; TEIXEIRA, 2016). Mas apenas alguns filhotes da ninhada serão infectados. Isso depende da carga viral da mãe durante a gestação e o nascimento dos filhotes. Se a mãe for infectada durante a gestação, apresentará uma infecção aguda e até 70% dos filhotes podem ser infectados. Já, se a mãe for assintomática, apenas alguns gatos serão infectados (HOSIE *et al.*, 2009; GRACE, 2011; HAGIWARA; RECHE; TEIXEIRA, 2016). Em situações naturais, as transmissões oro-nasal e venérea não foram documentadas. Durante o acasalamento, as fêmeas podem ser infectadas ao serem mordidas por machos infectados (HOSIE *et al.*, 2009). A transmissão também pode ocorrer de forma iatrogênica através da transfusão de sangue de um doador infectado para um receptor não infectado. Portanto, todos potenciais doadores de sangue devem ser testados para doenças infecciosas antes da doação (REINE, 2004).

Fora do hospedeiro, o vírus sobrevive apenas alguns minutos e, ainda, é susceptível a detergentes e desinfetantes comuns (HOSIE *et al.*, 2009).

3.1.3 Patogenia

O principal alvo do FIV são os linfócitos T ativados CD4+. Essas células tem papel fundamental na resposta imunológica ao promover o desenvolvimento da imunidade humoral e celular. A transcriptase reversa, que realiza a transcrição do genoma do vírus de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) em ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*), chamado provírus, é propensa a erros e não possui sistema de correção. Portanto, o FIV é altamente predisposto a variabilidade genética. Assim, essas variantes virais escapam do sistema imune e dificultam o desenvolvimento de vacinas (HOSIE *et al.*, 2009).

Basicamente, a infecção pelo FIV possui três estágios clínicos: uma fase aguda, uma fase assintomática de duração variável e uma fase terminal. A fase aguda ocorre logo após a infecção pelo FIV, ocorrendo um aumento da carga viral no plasma, que atinge um pico oito a 12 semanas após a infecção. Neste período, podem ocorrer sinais clínicos muitas vezes inespecíficos, que retrocedem rapidamente. Em alguns gatos, a fase aguda é indetectável. O

decréscimo da carga viral no plasma marca o início da fase assintomática, que pode durar muitos anos. Como um portador assintomático, o gato não apresenta doença clínica. Alguns gatos nunca desenvolverão sinais clínicos relacionados ao FIV, entretanto pode ocorrer um declínio progressivo do número de linfócitos T CD4+ até que o gato chegue a um estado de imunodeficiência. A fase terminal é marcada pelo aumento da viremia e pela síndrome da imunodeficiência adquirida felina (FAIDS, *feline acquired immunodeficiency syndrome*). Nesta fase, os sinais clínicos são sobretudo o resultado de infecções oportunistas (HOSIE *et al.*, 2009; GRACE, 2011).

3.1.4 Sinais clínicos

Semanas ou meses após a infecção, durante a fase aguda, podem ocorrer sinais clínicos inespecíficos e moderados, que duram alguns dias a algumas semanas, como febre, letargia, anorexia e linfadenopatia periférica (HOSIE *et al.*, 2009; GRACE, 2011; KENNEDY; LITTLE, 2012).

O FIV é responsável por causar imunodeficiência, fazendo com que o gato seja mais susceptível a infecções oportunistas e neoplasias; ou por imunoestimulação, resultando em doenças imunomediadas. Imunodeficiência e/ou imunoestimulação frequentemente aparecem na forma de GEFC, rinite crônica, dermatopatia, linfadenopatia, glomerulonefrite imunomediada, diarreia persistente e perda de peso (HOSIE *et al.*, 2009). A GEFC é um dos sinais mais comuns presentes em gatos infectados pelo FIV, que acaba por prejudicar sua qualidade de vida. Doenças oculares e doença renal também são vistas em gatos infectados pelo FIV (TEIXEIRA; SOUZA, 2003; GRACE, 2011; KENNEDY; LITTLE, 2012). Infecções oportunistas, que envolvem patógenos de origem viral, bacteriana, fúngica, protozoária e parasitária, tem sido relatadas em gatos infectados por FIV. A doença clínica também pode ser causada por infecções oportunistas em locais que abrigam microbiota endógena (SELLON; HARTMANN, 2012). Sinais neurológicos tem sido relatados na fase aguda e terminal da doença, sendo o sinal mais comum a mudança de comportamento. Muitos gatos na fase terminal apresentam desordens neoplásicas, como linfoma e leucemia, e infecções oportunistas (KENNEDY; LITTLE, 2012; HAGIWARA; RECHE; TEIXEIRA, 2016).

3.1.5 Diagnóstico

Estados de doença crônica, gengivite ou estomatite e infecções que não respondem bem ao tratamento devem alertar o clínico para uma possível infecção por FIV (GRACE, 2011). Uma variedade de anormalidades clínico-patológicas é descrita em gatos infectados por FIV, porém não são específicas dessa enfermidade. Durante a fase aguda da infecção, os gatos podem exibir neutropenia e linfopenia, que se resolvem ao progredir para a fase assintomática da doença. Na fase assintomática, maiores anormalidades não são vistas. Já, o gato doente devido à infecção pelo FIV pode apresentar anormalidades hematológicas, como anemia, leucopenia, neutropenia e linfopenia. Esta última ocorre devido ao decréscimo dos linfócitos T CD4+. Anormalidades no perfil bioquímico são poucas, mas podem ser encontradas hipergamaglobulinemia e azotemia (GRACE, 2011; SELLON; HARTMANN, 2012). É possível determinar a contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ através de citometria de fluxo para avaliar o grau de imunodeficiência. Uma proporção invertida de CD4/CD8 é consistente com a infecção por FIV. Porém, é um teste complexo e não muito útil na rotina clínica (HOSIE *et al.*, 2009; SELLON; HARTMANN, 2012).

Nos métodos diretos para detecção do vírus, encontram-se o isolamento do vírus e a PCR. O isolamento não é um método prático, não sendo usado rotineiramente (SELLON; HARTMANN, 2012). A PCR é capaz de detectar o provírus nas células do hospedeiro, sendo possível distinguir o subtipo do vírus (HOSIE *et al.*, 2009). Porém, testes para detecção do vírus tem sido pouco confiáveis para o diagnóstico de FIV, porque a viremia varia entre os estágios de infecção, às vezes não resultando em antígenos circulantes suficientes para uma detecção confiável (GRACE, 2011). Esses testes podem ser úteis em regiões que possuem a vacina para FIV disponível comercialmente (CRAWFORD, 2010; SELLON; HARTMANN, 2012).

Métodos indiretos para detecção de anticorpos incluem ELISA, *Western Blot* e ensaio de imunofluorescência indireta (IFA, *indirect immunofluorescence assay*). O método diagnóstico mais rotineiramente utilizado é o teste ELISA, que está disponível comercialmente. O teste ELISA detecta a presença de anticorpo específico para FIV no soro dos gatos, sendo altamente sensível e específico (HOSIE *et al.*, 2009). Para um diagnóstico confiável, o teste ELISA deve ser bem interpretado. A maioria dos gatos se torna soropositivo em média 60 dias após a infecção. Se o teste ELISA for negativo, uma recente infecção é possível, assim o teste deve ser repetido 60 dias após a última possível exposição (GRACE, 2011). O *Western Blot* e a IFA são recomendados para confirmação de testes ELISA

inconclusivos (HAGIWARA; RECHE; TEIXEIRA, 2016). Nenhum dos testes disponíveis de anticorpos pode distinguir entre anticorpos induzidos por vacina e os que surgem através de uma infecção natural (CRAWFORD, 2010; GRACE, 2011).

Filhotes que tenham apresentado resultado positivo no teste ELISA podem ter recebido anticorpo no colostro de uma mãe infectada, que pode persistir por várias semanas ou meses. Nem sempre um filhote é infectado pela sua mãe, então um teste ELISA positivo em um filhote deve ser interpretado com cautela. Filhotes positivos devem ser testados novamente depois dos seis meses de idade. Filhotes não infectados voltarão a ter um resultado negativo. Aqueles que ainda são positivos depois dos seis meses de idade estão provavelmente infectados (GRACE, 2011; KENNEDY; LITTLE, 2012; HAGIWARA; RECHE; TEIXEIRA, 2016).

3.1.6 Tratamento

O tratamento para a infecção por FIV é de suporte e é direcionado para o manejo de complicações relacionadas à doença (GRACE, 2011). Terapia com corticosteroides pode trazer benefícios a gatos com GECF, porém deve ser usada com cautela, devido aos seus efeitos colaterais, como imunodepressão. A filgrastina tem sido usado em casos de grave neutropenia por aumentar a contagem de neutrófilos, mas também pode aumentar a carga virêmica (HOSIE *et al.*, 2009; HAGIWARA; RECHE; TEIXEIRA, 2016). A eritropoietina recombinante humana pode ser usada em casos de anemia não regenerativa devido a deficiência de eritropoietina endógena em casos de doença renal crônica (HOSIE *et al.*, 2009).

A terapia antiviral, como a azidotimidina (AZT) ou zidovudina, resulta em uma maior sobrevivência e melhor qualidade de vida para o gato (TEIXEIRA; SOUZA, 2003; PHILLIPS; BARR, 2004; SELTON; HARTMANN, 2012). Os interferons possuem ação anti-viral, imunomodulatória e anti-tumoral. O rHuIFN- α tem sido usado em gatos infectados pelo FIV e, em alguns países, o rFeIFN- ω já está disponível (PHILLIPS; BARR, 2004; HOSIE *et al.*, 2009; SELTON; HARTMANN, 2012; GIL *et al.*, 2013).

Para prolongar a vida dos gatos infectados pelo FIV, situações estressantes devem ser evitadas, uma dieta de boa qualidade deve ser fornecida e antimicrobianos administrados quando necessário. Gatos com possível exposição a parasitos devem ser submetidos a exame coprológico regularmente. Os gatos infectados devem ser castrados para reduzir o estresse gerado pelo estro, gestação, lactação e propagação do vírus para os filhotes por gatas fêmeas, além de reduzir a possibilidade de brigas e propagação do vírus por gatos machos. É

recomendado que gatos positivos para FIV sejam examinados por um veterinário a cada quatro a seis meses para facilitar uma intervenção precoce quando surgem problemas. Atenção especial deve ser dada a doenças periodontais (TEIXEIRA; SOUZA, 2003; GRACE, 2011).

3.1.7 Prognóstico

O prognóstico é variável e depende do estágio clínico no momento do diagnóstico (GRACE, 2011). Com cuidados apropriados, os gatos positivos para FIV podem viver por vários anos com uma boa qualidade de vida (SELLON; HARTMANN, 2012).

3.1.8 Prevenção

Restringir o acesso à rua de gatos não infectados é o método ideal para prevenir uma possível infecção (KENNEDY; LITTLE, 2012). Os gatos infectados devem ser isolados de outros gatos a fim de evitar a transmissão do vírus e também evitar possível exposição a patógenos secundários (TEIXEIRA; SOUZA, 2003; SELLON; HARTMANN, 2012).

Uma vacina está disponível comercialmente em alguns países. Uma grande dificuldade de criar uma vacina largamente efetiva encontra-se na grande variabilidade genética do FIV (SELLON; HARTMANN, 2012; HAGIWARA; RECHE; TEIXEIRA, 2016).

3.2 Vírus da leucemia felina

3.2.1 Etiologia

O vírus da leucemia felina (FeLV, *feline leukemia virus*), um gammaretrovírus dos gatos, é um membro da subfamília *Oncornavirus* dos retrovírus. O genoma do vírus é de RNA, que ao ser transcrito em DNA no hospedeiro torna-se um provírus, que se integra no genoma da célula desse hospedeiro (HARTMANN, 2012).

O FeLV é dividido em quatro subtipos: FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C e FeLV-T (LUTZ *et al.*, 2009), mas apenas o FeLV-A é infeccioso e transmissível. Os outros subtipos não são transmissíveis, mas podem ser gerados através de mutações e recombinações do FeLV-A com genes do gato ou com genes de retrovírus endógenos presentes no genoma do gato. Certos retrovírus endógenos e não patogênicos estão normalmente presentes no genoma do gato,

porém não replicam (HARTMANN, 2012). O gato abriga dois gammaretrovírus que não são transmissíveis horizontalmente: um vírus da leucemia felina endógeno (enFeLV, *endogenous feline leukemia virus*) e o vírus RD114 (LUTZ *et al.*, 2009; HAGIWARA; RECHE, 2016). A relevância desses vírus endógenos está no fato de que eles tem potencial de se recombinar com o DNA do FeLV-A e incrementar a patogenicidade do FeLV-A (HARTMANN, 2012). O genoma do FeLV possui três genes: o gene das proteínas do envelope (*env*), o gene da polimerase (*pol*) e o gene do antígeno específico de grupo (*gag*). O FeLV-B se origina da recombinação do FeLV-A com o enFeLV. O FeLV-C é o resultado de mutações do gene *env*. O FeLV-T é definido pelo seu tropismo por linfócitos T (LUTZ *et al.*, 2009; HAGIWARA; RECHE, 2016).

3.2.2 Epidemiologia

Ao contrário da infecção pelo FIV, na qual a prevalência varia significativamente entre diferentes regiões, a prevalência da infecção pelo FeLV em gatos de vida livre saudáveis é similar em todo o mundo, variando entre 1% a 8% (HARTMANN, 2012). Em Uberlândia, Minas Gerais, a prevalência de gatos infectados pelo FeLV foi de 12,59% do total de 125 gatos testados por ELISA, sendo que a prevalência foi de 20% nas amostras obtidas do Centro de Zoonoses de Uberlândia e de 5,71% nas amostras obtidas do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (BARBOSA; CHRISTIANINE; WALDEMARIN, 2002). Na cidade do Rio de Janeiro, 126 gatos foram testados e a prevalência de positivos para infecção por FeLV foi de 17,46%, utilizando ELISA (SOUZA; TEIXEIRA; GRAÇA, 2002). Já no estado do Rio de Janeiro, do total de 1.094 gatos, foi detectada uma prevalência de 11,52% positivos para infecção por FeLV, utilizando IFA (ALMEIDA *et al.*, 2012). No Distrito Federal, a prevalência de FeLV encontrada foi 12% de 361 gatos, utilizando ELISA (MARTINS *et al.*, 2012). Em Porto Alegre, um estudo mostrou que a prevalência de gatos positivos para FeLV foi 10,8% de 65 amostras analisadas por ELISA (SILVA, 2007).

Fatores de risco associados à infecção por FeLV são acesso à rua, onde há possibilidade de contato com gatos infectados, e gatos habitantes de abrigos ou grandes agregados (HAGIWARA; RECHE, 2016). A susceptibilidade ao FeLV é dependente da idade, e como a sobrevivência é curta, gatos jovens são mais vistos com a doença (HARTMANN, 2012).

A principal forma de transmissão é via saliva. Os gatos se infectam através de interação social, do contato próximo contínuo, dividindo vasilhas de alimento e de água,

caixas de areia ou através de lambeduras mútuas. A mãe virêmica pode transmitir para os filhotes por via transplacentária, pelo leite ou através de lambeduras (COSTA; NORSWORTHY, 2011; HAGIWARA; RECHE, 2016). A transmissão também pode ocorrer via sangue, secreção nasal, lágrima, urina, fezes ou por mordidas (COSTA; NORSWORTHY, 2011; KENNEDY; LITTLE, 2012). A transmissão iatrogênica pode acontecer através de transfusão de sangue (REINE, 2004).

Em climas secos, o vírus não consegue se manter viável mais do que duas a três horas fora do hospedeiro (LEVY, 2004). Por possuir envelope viral, ele é sensível a detergentes e desinfetantes comuns, ao calor e ao ressecamento. Portanto, a transmissão via fômites é improvável. Entretanto, pode manter sua infectividade por vários dias ou semanas se mantido úmido e à temperatura ambiente (COSTA; NORSWORTHY, 2011).

3.2.3 Patogenia

O resultado da infecção por FeLV depende da idade e do estado imune do gato, da concentração e patogenicidade do vírus e da pressão de infecção. Existem quatro possíveis cursos de infecção que podem se seguir após a infecção pelo FeLV: infecção abortiva, infecção regressiva, infecção progressiva e infecção focal ou atípica (HARTMANN, 2012; HAGIWARA; RECHE, 2016).

Ao ocorrer a infecção oronasal pelo FeLV, o vírus primeiramente se replica no tecido linfóide local da orofaringe (HARTMANN, 2012). Na infecção abortiva, gatos imunocompetentes, e expostos a baixas concentrações do FeLV, conseguem combater a replicação do vírus através de uma resposta imune celular e humoral eficiente, e o FeLV é eliminado (HARTMANN, 2012; KENNEDY; LITTLE, 2012). Esses gatos soroconvertem, mas não se tornam virêmicos e não são fontes de infecção para outros gatos. Na infecção abortiva, os gatos desenvolvem uma resposta imune efetiva e estarão protegidos de novas exposições ao vírus pelos próximos anos (HARTMANN, 2012). Aproximadamente 20% a 30% dos gatos respondem à infecção pelo FeLV com a forma abortiva (LUTZ *et al.*, 2009).

Na infecção regressiva, após a infecção inicial na orofaringe, o FeLV consegue infectar linfócitos e monócitos circulantes, assim ocorrendo a primeira viremia. Então, o FeLV se dissemina para tecidos alvo, como timo, baço, linfonodos e glândulas salivares. Na infecção regressiva, a viremia é transitória, durando em média três a seis semanas ou até, no máximo, 16 semanas. Durante esse tempo, os gatos estão disseminando o vírus e podem infectar outros gatos. Muitos gatos conseguem cessar a viremia antes que a medula óssea seja infectada pelo

FeLV. Esses gatos desenvolvem uma resposta imune efetiva e estarão protegidos de futuras exposições ao vírus. Porém, se a viremia persiste por mais de três semanas, é possível que a medula óssea seja infectada. Mesmo com a medula óssea infectada, alguns gatos conseguem cessar a viremia e não permitir que o vírus se replique (HARTMANN, 2012). Quanto mais tempo a viremia persistir, menos provável que o gato consiga cessar a infecção (KENNEDY; LITTLE, 2012). Mas, mesmo cessada a viremia, o FeLV continuará como provírus nas células da medula óssea, estado chamado de “infecção latente” (HARTMANN, 2012). Na infecção latente, os gatos não disseminam o vírus, portanto não são fontes de infecção (CRAWFORD, 2010; KENNEDY; LITTLE, 2012). Porém, se houver imunodepressão, administração de altas doses de corticoides, estresse, gestação ou lactação, o provírus na medula óssea pode ser reativado e novamente produzir viremia (HARTMANN, 2012; KENNEDY; LITTLE, 2012). Além disso, mesmo ao não produzir viremia, o provírus do FeLV é capaz de causar mielossupressão e tumores, pois o provírus é capaz de se inserir em diferentes sítios do genoma do seu hospedeiro e alterar a função da célula infectada (HARTMANN, 2012). Aproximadamente 30% a 40% dos gatos respondem à infecção pelo FeLV com a forma regressiva (LUTZ *et al.*, 2009).

Na infecção progressiva, a viremia não é cessada e ocorre grande replicação viral. A resposta imune não é suficiente e os gatos permanecem persistentemente infectados, sendo fonte de infecção para outros gatos durante a vida (HARTMANN, 2012; KENNEDY; LITTLE, 2012). Esses gatos desenvolvem doenças relacionadas ao FeLV e de 70% a 90% deles morrem entre 18 meses a três anos (LUTZ *et al.*, 2009). Gato jovens e imunodeprimidos são o maior grupo de risco para desenvolver a infecção progressiva. Além disso, quanto mais constante o contato de um gato não infectado com um gato infectado, maiores são as chances do gato não infectado desenvolver a infecção progressiva, pois ele está persistentemente em contato com o FeLV (HARTMANN, 2012). Aproximadamente 30% a 40% dos gatos respondem à infecção pelo FeLV com a forma progressiva (LUTZ *et al.*, 2009).

A infecção focal ou atípica consiste em infecção persistente e replicação viral localizada em certos tecidos, como glândula mamária, bexiga, olhos, baço, linfonodos e intestino (HARTMANN, 2012). Aproximadamente 5% dos gatos respondem à infecção pelo FeLV com a forma focal ou atípica (LUTZ *et al.*, 2009).

3.2.4 Sinais clínicos

Os sinais clínicos são variados, mas frequentemente incluem dispneia, letargia, anorexia, perda de peso, febre, gengivite e estomatite. No exame físico, os achados frequentemente incluem efusão pleural, mucosas pálidas, anormalidades oculares e cutâneas, massas intra-abdominais palpáveis e organomegalia (COSTA; NORSWORTHY, 2011). As doenças mais comuns relacionadas ao FeLV são linfoma, leucemia, anemia, imunodepressão e doenças imunomediadas (HAGIWARA; RECHE, 2016). O FeLV-B geralmente está associado a linfoma e leucemia, o FeLV-C geralmente causa anemia não regenerativa e o FeLV-T é altamente citolítico para os linfócitos T e causa grave imunodepressão (COSTA; NORSWORTHY, 2011). Múltiplos fibrossarcomas em jovens gatos virêmicos tem sido associados com a infecção pelo vírus do sarcoma felino (FeSV, *feline sarcoma virus*), que é o resultado da recombinação entre oncogenes celulares e o FeLV-A (LUTZ *et al.*, 2009).

A imunodepressão causada pelo FeLV é mais grave do que a causada pelo FIV. No hemograma é encontrado linfopenia e neutropenia. A imunodepressão favorece infecções oportunistas e exacerba doenças causadas por agentes patogênicos. Rinites e abscessos podem ser de difícil resolução (LUTZ *et al.*, 2009). O FeLV causa anemia não regenerativa, além de trombocitopenia e outras alterações relacionadas a distúrbios da medula óssea (COSTA; NORSWORTHY, 2011). Linfomas induzidos pelo FeLV são os tumores mais frequentes em gatos e são classificados conforme sua localização: linfoma tímico ou mediastinal; linfoma alimentar, quando há tumores no trato gastrointestinal; linfoma multicêntrico ou periférico, que afeta linfonodos, baço, fígado e medula óssea; e linfoma atípico ou extranodal, que envolve rins, sistema nervoso central ou pele. Diferentes tipos de leucemias agudas são classificadas conforme o tipo de célula afetada (LUTZ *et al.*, 2009). Outras doenças causadas pela infecção pelo FeLV incluem doenças imunomediadas (anemia hemolítica, glomerulonefrite e poliartrites), linfadenopatia periférica, enterite crônica, doença hepática, doenças neurológicas e desordens reprodutivas (LUTZ *et al.*, 2009).

A maioria dos filhotes de uma ninhada nascida de uma mãe infectada pelo FeLV nascem progressivamente infectados e morrem precocemente, devido a síndrome de definhamento do filhote, caracterizada por falha na ingestão de leite, desidratação, hipotermia, atrofia do timo e morte entre as duas primeiras semanas de vida (HARTMANN, 2012; HAGIWARA; RECHE, 2016).

3.2.5 Diagnóstico

Devido ao FeLV causar uma grande variedade de doenças, qualquer gato seriamente doente deve ser testado para FeLV. Gatos que apresentem anemia, leucopenia, trombocitopenia ou alterações relacionadas a distúrbios da medula óssea devem também ser testados. A contagem de reticulócitos deve ser requerida para identificar uma resposta regenerativa nos gatos anêmicos. No perfil bioquímico pode haver azotemia, aumento da atividade sérica das enzimas hepáticas e aumento de bilirrubina (COSTA; NORSWORTHY, 2011).

Na análise citológica de órgãos aumentados de tamanho e massas abdominais não identificáveis podem haver linfoblastos. No fluido pleural causado por linfomas mediastinais é comum encontrar linfoblastos, alta concentração de proteína e alta contagem de células totais. A medula óssea pode revelar displasia, mesmo quando o esfregaço do sangue periférico está normal (COSTA; NORSWORTHY, 2011).

Dentre os testes diretos para detecção do FeLV, encontram-se: isolamento do vírus, IFA, ELISA, PCR para detecção do provírus e PCR para detecção de RNA viral (LUTZ *et al.*, 2009). O isolamento do FeLV é possível de ser realizado em cultura celular, porém a complexidade desse teste o impede que seja usado rotineiramente (LUTZ *et al.*, 2009). A IFA detecta o antígeno intracelular em leucócitos e plaquetas, indicando envolvimento da medula óssea (CRAWFORD, 2010). A IFA consegue detectar apenas grandes quantidades do antígeno intracelular (HARTMANN, 2012). Portanto, gatos positivos para IFA geralmente são persistentemente virêmicos (LUTZ *et al.*, 2009).

O teste ELISA, que identifica o antígeno livre do FeLV no plasma, é o teste mais utilizado rotineiramente. Possui uma alta sensibilidade e especificidade, conseguindo detectar baixas concentrações de antígeno (COSTA; NORSWORTHY, 2011; HARTMANN, 2012). Porém, varia na incidência de positividade dependendo do tipo de infecção (abortiva, regressiva, progressiva e focal ou atípica); por isso, o teste necessita ser bem interpretado. Um teste positivo significa que o vírus está presente, entretanto a presença não necessariamente significa que a infecção será persistente ou que seja a causa da doença atual do gato (COSTA; NORSWORTHY, 2011). Se a infecção for abortiva, na qual não há antígenos do FeLV circulantes, o teste ELISA será negativo. Na infecção regressiva, o teste ELISA será positivo para detecção do antígeno do FeLV apenas durante a primeira viremia. A maioria dos gatos desenvolve testes positivos entre duas a três semanas após a exposição ao vírus. No caso da infecção regressiva, os gatos desenvolvem resultados negativos em média duas a oito semanas

depois. Gatos com infecção latente podem voltar a se tornar virêmicos e mostrar novamente resultados positivos no teste ELISA. Na infecção progressiva, o gato sempre apresentará resultados positivos no teste ELISA. A infecção regressiva e a infecção progressiva podem ser distinguidas através da repetição do teste ELISA com intervalo de 16 semanas entre eles. A infecção focal ou atípica pode levar a uma produção intermitente do antígeno do FeLV, portanto o teste ELISA pode produzir um resultado fracamente positivo ou alternar resultados positivos e negativos (HARTMANN, 2012). O teste ELISA tem resultado negativo em gatos com a infecção latente, pois nenhum vírus é ativamente produzido. Então, esses gatos podem ser diagnosticados através da realização de PCR para detecção do provírus em células da medula óssea (COSTA; NORSWORTHY, 2011; HARTMANN, 2012; KENNEDY; LITTLE, 2012).

Na PCR para detecção do RNA viral do FeLV, podem ser utilizados sangue total, soro, plasma, saliva ou fezes. Essa técnica permite a detecção e a quantificação do vírus livre, sem a presença de células. Pequenas quantidades de RNA viral podem ser detectadas, mesmo quando o teste ELISA for negativo (LUTZ *et al.*, 2009). A PCR para detecção do RNA viral não fornece a mesma informação do que a PCR para detecção do provírus: gatos não virêmicos, mas positivos na PCR de medula óssea para detecção do provírus, são negativos na PCR para detecção de RNA viral (LUTZ *et al.*, 2009).

3.2.6 Tratamento

O tratamento de doenças relacionadas ao FeLV inclui quimioterapia para o tratamento de linfoma e transfusão de sangue devido à anemia não regenerativa. Terapias antibióticas mais longas ou mais agressivas podem ser necessárias (COSTA; NORSWORTHY, 2011).

O fármaco AZT é um inibidor da replicação viral e pode reduzir a carga viral, melhorar a condição imunológica, os sinais clínicos e a qualidade de vida, e prolongar a expectativa de vida. Porém, deve ser usado com cautela, já que efeitos adversos são comuns (SOUZA; TEIXEIRA, 2003; LEVY, 2004; LUTZ *et al.*, 2009; KENNEDY; LITTLE, 2012). Agente imunomoduladores são utilizados para prevenir ou tratar a imunodepressão. O rFeIFN- ω parece diminuir a excreção viral e melhorar os sinais clínicos (GIL *et al.*, 2013). Corticosteroides ou outras terapias imunodepressivas devem ser evitadas, a menos que sejam utilizadas como tratamento de doenças relacionadas ao FeLV ou doenças imunomediadas (LUTZ *et al.*, 2009). A prednisolona alivia a dor e a inflamação associadas com GECF e

reduz em curto prazo as massas linfomatosas. No entanto, doses imunodepressoras são prejudiciais (COSTA; NORSWORTHY, 2011).

Os gatos infectados devem ser confinados dentro de casa e separados de gatos negativos. Boa nutrição e criação são essenciais para manter boa saúde. Visitas periódicas ao veterinário devem ser feitas para detectar doenças precocemente e realizar exames laboratoriais de rotina, que devem incluir hemograma, perfil bioquímico, urinálise, cultura de urina e exame de fezes. Parasitos gastrointestinais e ectoparasitos devem ser controlados. O gato deve ser vacinado com vacinas inativadas para prevenir doenças infecciosas (SOUZA; TEIXEIRA, 2003; COSTA; NORSWORTHY, 2011).

3.2.7 Prognóstico

Gatos com nenhuma doença relacionada ao FeLV tem prognóstico reservado. O tratamento do linfoma e da anemia não regenerativa podem resultar em remissão, mas a cura é improvável e recaídas futuras são comuns. Aqueles pacientes com doença proliferativa tem uma sobrevida média de seis meses quando uma quimioterapia agressiva é usada (COSTA; NORSWORTHY, 2011).

3.2.8 Prevenção

Como o contato direto e a transmissão via fômites são as principais formas de transmissão, os gatos persistentemente infectados devem ser separados de outros gatos para evitar disseminar o vírus e para evitar o contato com doenças infecciosas (HARTMANN, 2012).

A vacinação contra FeLV deve fazer parte do programa de vacinas para os gatos. Se a possibilidade de exposição ao FeLV é excluída, a vacinação pode não ser necessária. A prevalência da doença na região influencia a tomada de decisão de vacinar ou não (LUTZ *et al.*, 2009). Aparentemente nenhuma vacina é 100% eficaz, portanto não é seguro introduzir um gato portador do FeLV em um ambiente, mesmo que todos os gatos tenham sido vacinados (HAGIWARA; RECHE, 2016). A vacina não interfere no resultado dos testes (CRAWFORD, 2010).

4 *Candida* spp.

A *Candida* spp. é uma levedura, que, durante sua reprodução assexuada, produz blastoconídios, também chamados brotamentos celulares ou células-filha. Os blastoconídios, produzidos linearmente e sem separação, podem alongar-se para formar pseudo-hifas nos tecidos animais ou quando crescem em meios de cultura (QUINN *et al.*, 2005).

Espécies de *Candida* vivem como comensais na microbiota de homens e animais, sendo associadas à superfície mucosa da cavidade oral, do trato gastrointestinal, da vagina e prepúcio e, em geral, não trazem nenhum dano ao hospedeiro. Entretanto, em virtude de distúrbios nos mecanismos de defesa do hospedeiro, essa levedura pode se tornar patogênica e causar enfermidade, denominada candidose (QUINN *et al.*, 2005; BRITO *et al.*, 2009a). Há mais de 200 espécies do gênero *Candida*. A espécie *Candida albicans* é a mais frequentemente encontrada causando doença em animais, uma vez que possui uma maior adaptação à existência parasítica em vez de saprofítica (QUINN *et al.*, 2005). Entretanto, estudos indicam a participação de espécies não-*albicans* cada vez mais associadas a doenças em cães e gatos (Tabela 1).

Tabela 1 – Espécies de *Candida* citadas como agentes causais de doenças em diferentes sítios anatômicos em cães e gatos.

Doença	<i>Candida</i> spp.
Infecções cutâneas	<i>C. albicans</i>
	<i>C. guilliermondii</i>
	<i>C. parapsilosis</i>
Infecções do trato urinário	<i>C. albicans</i>
	<i>C. glabrata</i>
	<i>C. guilliermondii</i>
	<i>C. krusei</i>
	<i>C. parapsilosis</i>
Crescimento gastrointestinal excessivo	<i>C. rugosa</i>
	<i>C. tropicalis</i>
	<i>C. albicans</i>
Doença sistêmica	<i>C. famata</i>
	<i>C. albicans</i>

Fonte: PRESSLER, 2012, p. 668

4.1 *Candida* spp. como parte da microbiota

Partindo do princípio de que o isolamento de *Candida* spp. da mucosa vaginal de mulheres é frequente, Cleff *et al.* (2005) isolaram *Candida* spp. de 37% das amostras de fêmeas caninas hígdas, concluindo que a *Candida* spp. faz parte da microbiota vaginal desses animais, e que o isolamento é influenciado pelo ciclo reprodutivo.

Brito *et al.* (2009b) isolaram *Candida* spp. de diversos sítios anatômicos de caninos fêmeas e machos. O estudo sugeriu que *Candida* spp. é comensal da região perineal, da mucosa vaginal, da mucosa oral e do prepúcio.

Santos *et al.* (2009) avaliaram a microbiota conjuntival de cães hígdos e encontraram a *Candida* spp. como o agente fúngico de maior ocorrência nesses cães, sendo isolada em 8,58% das amostras.

Bentubo *et al.* (2010) obtiveram uma alta porcentagem de isolamento de *C. albicans* do pelame de cães sadios que viviam em regime domiciliar. A levedura foi isolada de 95,2% das amostras, assim concluindo que a *C. albicans* é uma levedura que compõe a microbiota do pelame de cães sadios que vivem em regime domiciliar e que frequentam serviço de estética canina com regularidade.

4.2 *Candida* spp. como patógeno

4.2.1 Patogenia

A *C. albicans* pode causar infecção oportunista endógena, resultante do crescimento excessivo dessas leveduras comensais no organismo. O potencial patogênico da *C. albicans* pode se manifestar em decorrência de um desequilíbrio do binômio parasita-hospedeiro, resultante de alterações nos mecanismos de defesa do portador ou por comprometimento das barreiras anatômicas de proteção. Esse desequilíbrio altera a microbiota residente na superfície das mucosas, podendo facilitar o crescimento excessivo de *C. albicans*, levando à invasão tecidual (QUINN *et al.*, 2005; BRITO *et al.*, 2009a).

Fatores que levam a *C. albicans* ser mais adaptada a uma existência parasítica e, assim, ter maior potencial de patogenicidade são: capacidade de crescer a 37°C; pleomorfismo, fator importante para invasão tecidual; produção de metabólitos, que podem desencadear processos alérgicos; e produção de fatores de virulência, como proteinases e fosfolipases (QUINN *et al.*, 2005; BRITO *et al.*, 2009a).

4.2.2 Associação entre candidose e imunodepressão ou desequilíbrio da microbiota

Terapia antibacteriana, terapia com fármacos imunodepressores, doenças que causam imunodepressão, doenças sistêmicas debilitantes, desnutrição, condições precárias de manejo e de higiene, estresse (CABAÑES, 2010), cateterismo venoso e urinário e administração de nutrição parenteral (HESELTINE; PANCIERA; SAUNDERS, 2003) são fatores predisponentes à candidose. Os sítios anatômicos mais frequentemente acometidos são pele, unhas, ouvido, trato urinário, trato gastrointestinal e sistema reprodutor (BRITO *et al.*, 2009a).

Candidose ocular e disseminada foi diagnosticada em um gato de 12 anos de idade e diabético, que apresentava sinais de doença do trato urinário. Ainda, o gato foi diagnosticado com toxoplasmose e com hiperadrenocorticismismo pituitário dependente (GERDING; MORTON; DYE, 1994).

Foram relatados casos de candidose cutânea em caninos causada por *C. albicans*, no qual os animais tinham o histórico de ter recebido terapia antibacteriana e/ou corticosteroides (RAPOSO *et al.*, 1995/1996; MORETTI *et al.*, 2004; CLEFF *et al.*, 2007).

Ochiai, Valentine e Altschul (2000) relataram o caso de candidose intestinal em um cão de cinco meses de idade, que provavelmente estava previamente infectado por parvovírus.

Ferreiro *et al.* (2002) verificaram que a administração prévia de antimicrobianos ou de corticosteroides influenciou significativamente no isolamento de *C. albicans* tanto da mucosa oral como da pele de gatos.

A *C. albicans* foi o agente fúngico mais frequentemente isolado da urina de cães e gatos com infecção urinária, sendo que a maioria deles estava acometido por outras doenças concomitantes. As doenças mais encontradas foram doenças do trato urinário inferior, *diabetes mellitus*, neoplasia e doença renal (JIN; LIN, 2005). Pressler *et al.* (2003) também analisaram, em um estudo retrospectivo, casos de cães e gatos com infecção urinária devido à *Candida* spp. e encontraram a *C. albicans* como a espécie mais frequentemente isolada. Foram encontrados fatores predisponentes à infecção, como administração de antibacterianos, terapia com corticosteroides, *diabetes mellitus*, neoplasia e doenças urogenitais.

Heseltine, Panciera e Saunders (2003) relataram um caso de septicemia por *C. albicans* em um cão acometido por *diabetes mellitus*, hipoadrenocorticismismo iatrogênico devido ao tratamento de hiperadrenocorticismismo com mitotano e doença renal crônica. Além disso, o cão recebia terapia com corticosteroides e antibacterianos, possuía cateterismo venoso e uretral e recebia administração de nutrição parenteral.

Em pacientes oncológicos, a *C. albicans* foi encontrada colonizando a cavidade oral e o reto de vários cães e gatos. De um cão com hiperadrenocorticismo também foi isolado *C. albicans* da cavidade oral e do reto. A presença de estruturas dessa levedura vistas ao microscópio sugere infecção por *C. albicans* (BIEGAŃSKA; DARDZIŃSKA; DWORECKA-KASZAK, 2014).

4.2.3 Sinais clínicos

Candida spp. já foi isolada de estomatites, otites, enterites, peritonites, septicemias, entre outros, e os sinais clínicos irão refletir o sistema afetado. Além disso, febre, leucocitose e choque septicêmico podem ser observados (PRESSLER, 2012).

As lesões de candidose cutânea podem ser difusas, alopecicas, de contornos irregulares, pustulares, ulcerativas, úmidas, eritematosas, descamativas e estão preferencialmente localizadas em áreas de dobras cutâneas (RAPOSO *et al.*, 1995/1996; MORETTI *et al.*, 2004; CLEFF *et al.*, 2007). Em casos de infecção do trato urinário, é observado em cães e gatos quadro de disúria, hematúria, polaquiúria, anorexia, depressão e febre (JIN; LIN, 2005).

4.2.4 *Candida* spp. como agente causal de estomatite

Jadhav & Pal (2006) coletaram amostras de lesões orais de 34 cães que mostravam sinais clínicos de gengivite e estomatite, como anorexia, halitose, sangramento da cavidade oral, disfagia, salivação e linfadenopatia submandibular. A mucosa oral desses cães era frequentemente eritematosa, friável, ulcerada, necrótica, proliferativa ou coberta por uma pseudomembrana. Em quatro (11,76%) amostras, *C. albicans* foi encontrada diretamente na lesão através de exame direto e as colônias cresceram numerosas e puras na cultura, indicando *C. albicans* atuando como patógeno na estomatite desses cães.

Jadhav & Pal (2013) coletaram amostras de 317 pacientes (humanos e animais) suspeitos de estarem acometidos por infecção fúngica, e 31 (9,77%) foram positivos para *C. albicans*. Desses, foi isolada *C. albicans* de 10 (32,25%) pacientes com estomatite, sendo cinco amostras de humanos, quatro de cães e uma de búfalo. A partir de *swabs* orais de duas mulheres infectadas por HIV, cresceram numerosas colônias puras de *C. albicans*. A levedura também foi isolada de lesões de três pacientes humanos que não apresentavam doenças

imunodepressoras. Os cães e o búfalo apresentavam sinais de estomatite, sialorreia, halitose e anorexia.

4.2.5 Diagnóstico

Inicialmente, recomenda-se realizar o exame direto, que consiste em coletar uma amostra diretamente da lesão, através de raspado ou *swab*, e confeccionar lâminas para examiná-las diretamente ao microscópio. São observados blastoconídios de forma ovoide e pseudo-hifas (FERREIRO *et al.*, 2016). Exames diretos também podem ser confeccionados para análise de esfregaço fecal e de sedimento de urina (PRESSLER, 2012).

O cultivo é necessário para confirmar microscopicamente elementos de *Candida* spp. e para identificar a espécie (PRESSLER, 2012). Os meios de cultivos básicos utilizados rotineiramente são Ágar *Sabouraud* adicionado de cloranfenicol e *Yeast Medium*, incubados na temperatura de 30°C durante 48 horas. As colônias de *Candida* spp. apresentam textura cremosa, coloração branco-amareladas, reverso de mesmo matiz do anverso e pigmento não difusível no meio. Ao serem preparadas lâminas com um fragmento da colônia, observam-se células de tamanho e forma característicos, pseudo-hifas com ramificações e produção de blastoconídios nos pontos de constricção (FERREIRO *et al.*, 2016). Como a *Candida* spp. faz parte da microbiota normal das mucosas dos animais, cultivos positivos devem ser interpretados de acordo com o contexto dos sinais clínicos e a concentração de leveduras observadas no exame direto (PRESSLER, 2012).

Como a *Candida* spp. ocorre normalmente na microbiota oral, gastrointestinal, vaginal e na pele de humanos e animais saudáveis, o simples isolamento desta levedura de amostras clínicas não pode confirmar conclusivamente o diagnóstico de candidose. A ênfase deve ser dada na demonstração direta da levedura na lesão (JADHAV; PAL, 2006).

A técnica de formação de tubo germinativo e a técnica de microcultivo para o desenvolvimento de clamidósporos terminais sugerem um diagnóstico presuntivo de *C. albicans* (CARREGARO, 2006).

Testes fisiológicos são provas nas quais se procuram observar a formação de tubo germinativo e a produção de clamidioconídios, estruturas que sugerem um diagnóstico presuntivo de *C. albicans* (FERREIRO *et al.*, 2016).

Meios cromogênicos são sistemas comerciais de identificação de espécies patogênicas de *Candida*. Cada espécie apresenta-se de uma coloração diferente no meio de cultivo

cromogênico. Porém, este método diagnóstico não é utilizado rotineiramente devido ao seu alto custo (FERREIRO *et al.*, 2016).

O teste de assimilação de carboidratos consiste na visualização de halos de crescimento que se formam em volta do carboidrato assimilado, já que as espécies do gênero *Candida* apresentam um perfil de assimilação de carboidratos diferentes (BRITO *et al.*, 2009a).

A capacidade da levedura em fermentar açúcares em baixas tensões de oxigênio é dada como positiva quando há produção de gás carbônico. Cada espécie de *Candida* é melhor fermentadora de alguns açúcares (BRITO *et al.*, 2009a).

Como testes sorológicos para detecção de anticorpos são utilizados testes de imunodifusão em gel, imunoelektroforese quantitativa, teste ELISA e teste de aglutinação em látex (LA, *latex agglutination*). Porém, sua utilização é limitada, já que a colonização normal por *Candida* spp. pode levar a uma falsa resposta em indivíduos não infectados e indivíduos imunocomprometidos podem não apresentar uma resposta detectável. Nos testes para detecção de antígenos são utilizados LA e ELISA, sendo alguns comercialmente disponíveis (FERREIRO *et al.*, 2016).

Técnicas moleculares para detecção de RNA e DNA são feitas principalmente por PCR, sendo altamente sensíveis. Entretanto, essas técnicas ainda estão em fase investigatória, não sendo usados rotineiramente (FERREIRO *et al.*, 2016).

O arabinitol é um metabólito liberado pela maioria das espécies patogênicas de *Candida* e pode ser detectado por técnicas como cromatografia gás-líquido e medição fluorométrica-enzimática (FERREIRO *et al.*, 2016).

Nos casos de candidose sistêmica, os achados patológicos incluem placas caseosas esbranquiçadas ou amareladas na superfície mucosa do trato gastrointestinal ou na serosa de órgãos. As superfícies mucosas podem apresentar formação de biofilmes visíveis. No exame histopatológico, há graus variados de inflamação granulomatosa associada a necrose dos tecidos (PRESSLER, 2012). Blastocônídios e pseudo-hifas podem ser visualizados em cortes histológicos (PRESSLER, 2012; FERREIRO *et al.*, 2016).

O diagnóstico definitivo de *Candida* spp. requer cultura, uma vez que o aspecto citológico e histológico não é suficiente para diferenciação de outros agentes fúngicos oportunistas ou patogênicos (PRESSLER, 2012).

4.2.6 Tratamento

O fluconazol e o itraconazol são fármacos que possuem largo espectro de ação e efeitos tóxicos reduzidos. Entretanto, devido sua frequente utilização, tem-se observado resistência fúngica, especialmente por espécies de *Candida*. A atividade desses medicamentos dependerá da sensibilidade da cepa (BRITO *et al.*, 2009a).

O tratamento de infecções cutâneas deve combinar tratamento tópico e sistêmico. Topicamente, podem ser utilizados shampoos que contenham agentes antifúngicos e antissépticos, como a nistatina e a violeta genciana, e loções contendo anfotericina B, combinados com a administração oral de cetoconazol ou itraconazol ou, ainda, lufenuron (PRESSLER, 2012). A solução de clotrimazol a 1% é indicada para o tratamento de otites fúngicas externas, como aquelas causadas por *C. albicans* (BRITO *et al.*, 2009a).

No tratamento para candidúria, é recomendada a utilização de antifúngicos que são amplamente excretados pela urina, como o fluconazol. Algumas espécies de *Candida* são resistentes ao fluconazol, então um teste de sensibilidade a antifúngicos é recomendado. O tratamento para candidúria deve ser continuado por no mínimo quatro a seis semanas, com exames diretos e culturas de urina para confirmar o sucesso do tratamento. A infusão intravesical de clotrimazol a 1% pode ser usada quando o tratamento com fluconazol oral não obteve sucesso. A chance de cura aumenta quando há remoção da causa predisponente. (PRESSLER, 2012).

5 ASSOCIAÇÃO ENTRE GENGIVOESTOMATITE CRÔNICA FELINA E RETROVIROSES FELINAS

Knowles *et al.* (1989) estimaram a prevalência de FIV e FeLV em gatos com estomatite crônica. A prevalência geral de FeLV foi baixa tanto em gatos britânicos como em gatos norte-americanos. Nos gatos britânicos, foi encontrada uma significativa maior prevalência (81%) quando comparada com gatos controle (16%). Em gatos norte-americanos, a prevalência de FeLV em gatos acometidos por estomatite crônica e nos casos controles foram similares: 54% e 50%, respectivamente.

Tenorio *et al.* (1991) pesquisaram a presença de lesões orais crônicas e sua relação com FCV, FIV e/ou FeLV. Dos gatos analisados, 169 de 226 (75%) possuíam lesões orais de graus variados, 26 de 226 (11,5%) estavam infectados por FIV e 46 de 226 (20%) infectados por FeLV, sendo que quatro desses 72 gatos estavam coinfectados por FIV e FeLV. Dos 26 gatos infectados por FIV, 24 (92%) possuíam lesões orais. Desses 26 gatos, 16 deles estavam infectados apenas por FIV (não estando coinfectados por FeLV ou FCV), sendo que, 15 (94%) apresentavam lesões orais. Gatos infectados apenas por FIV foram propensos a ter mais lesões orais, sendo lesões mais graves, do que os gatos não infectados que possuíam lesões orais (92 de 129 = 71%) ou infectados apenas por FeLV, FCV ou ambos. Ainda, gatos com FIV coinfectados por FeLV e/ou FCV tinham lesões mais graves do que gatos infectados apenas por FIV. Dos 46 gatos infectados por FeLV, 35 (76%) possuíam lesões orais. Desses 46 gatos, 33 deles estavam infectados apenas por FeLV, sendo que 24 (73%) apresentavam lesões orais. Gatos infectados apenas por FeLV tiveram prevalência similar de lesões orais comparados com gatos não infectados (71%). Também não houve diferença na gravidade das lesões de gatos infectados por FeLV e gatos não infectados. Ainda, a coinfeção por FCV não aumentou a gravidade das lesões. Porém, gatos coinfectados por FIV, FeLV e FCV tendem a ter lesões orais mais graves do que gatos infectados apenas por FeLV, mostrando um sinergismo entre esses agentes aumentando a gravidade das lesões orais.

Ueno *et al.* (1996) encontraram incidência de gengivite maior em gatos positivos para *B. henselae* e para FIV (71,4%) do que em gatos negativos para ambos (25,5%). A incidência de estomatite foi maior em gatos positivos apenas para FIV (35,5%) e também maior em gatos positivos para *B. henselae* e para FIV (42,9%) do que em gatos negativos para ambos (17,3%). Não foi observada relação entre as características clínicas e cada padrão diagnóstico de *B. henselae* e FeLV.

Quimby *et al.* (2008) avaliaram a associação entre GEFC com possíveis agentes etiológicos da doença (*Bartonella* spp., FHV-1, FCV) e FIV e FeLV. Foram coletadas amostras de 45 gatos; 36 não afetados e nove com GEFC. Todos os gatos foram soronegativos para FeLV. A prevalência de anticorpos de *Bartonella* spp. por ELISA, de *Bartonella* spp. por *Western Blot*, de FHV-1, de FCV e de FIV foram 44%, 57,8%, 95,6%, 100% e 10,9%, respectivamente. Neste estudo, nenhum desses agentes foi associado a GEFC.

Collado *et al.* (2012) procuraram correlacionar doenças em gatos naturalmente infectados por FIV e/ou FeLV. Dentre o total de infectados, 32% apresentavam lesão oral, sendo o quarto sinal clínico mais prevalente do estudo dentre 14 sinais clínicos listados, ficando atrás apenas da perda de apetite, prostração e alteração de coloração de mucosa. Dos gatos infectados por FIV, FeLV e ambas retrovíroses, 41,9%, 40,7% e 11,1% apresentavam lesões orais, respectivamente.

Kornya *et al.* (2014) pesquisaram a associação entre saúde oral e soropositividade para FIV ou FeLV. A soroprevalência de FeLV foi de 5,3% em gatos com gengivite, 8,1% em gatos com periodontite, 10,2% em gatos com estomatite, 4,1% em gatos com outras doenças orais e 2,2% em gatos com boa saúde oral. A presença de qualquer doença inflamatória oral, mas principalmente estomatite, foi associada com um risco significativamente maior de gatos serem soropositivos para FeLV do que gatos com boa saúde oral. A soroprevalência de FIV foi de 2,1% em gatos com gengivite, 10,8% em gatos com periodontite, 12,3% em gatos com estomatite, 4,9% em gatos com outras doenças orais e 1,3% em gatos com boa saúde oral. Gatos com periodontite e, principalmente, estomatite, tiveram um risco significativamente maior de serem soropositivos para FIV do que gatos com boa saúde oral.

Dokuzeylul, Kayar e Or (2016) pesquisaram a prevalência de desordens sistêmicas em gatos com lesões orais. Os principais sinais clínicos apresentados pelos gatos desde estudo foram gengivite (70%), periodontite (60%), sialorreia (100%), estomatite (80%), halitose (90%) e aumento de linfonodos mandibulares (60%). O agente viral encontrado em maior prevalência (16%) foi o coronavírus felino (FCoV, *feline coronavirus*). A prevalência de FIV, FeLV, FIV + FeLV, FIV + FCoV e FIV + FeLV + FCoV nesses gatos foi de 8%, 7%, 10%, 9% e 7%, respectivamente. Neste estudo, 70% dos gatos foram diagnosticados com infecções virais e, ainda, gatos com combinações de infecções virais tiveram lesões orais mais graves e as ulcerações eram profundas.

Rolim *et al.* (2016) coletou *swabs* orais e amostras de tecido de lesões orais de gatos para avaliar a presença de FIV e FeLV. As amostras dos *swabs* foram analisadas por meio de PCR e as amostras de tecido por meio de imunohistoquímica (IHC, *immunohistochemistry*).

Na PCR, 15,4% foram positivos para FIV, 34,6% positivos para FeLV e 7,7% coinfectados. Nas amostras de tecido, antígenos de FeLV foram marcadas pela IHC (30,8%), mas antígenos de FIV não foram marcados. Neste estudo, o FeLV foi o agente infeccioso mais prevalente, portanto é possível que o FeLV desempenhe um papel na etiologia da GECE.

6 ASSOCIAÇÃO ENTRE ISOLAMENTO DE *Candida* spp. DA MUCOSA ORAL E RETROVIROSES FELINAS

Estudos mostram o isolamento de *Candida* spp. de infecções em animais imunodeprimidos (GERDING; MORTON; DYE, 1994; RAPOSO *et al.*, 1995/1996; OCHIAI; VALENTINE; ALTSCHUL, 2000; HESELTINE; PANCIERA; SAUNDERS, 2003; PRESSLER *et al.*, 2003; MORETTI *et al.*, 2004; JIN; LIN, 2005; CLEFF *et al.*, 2007; BIEGAŃSKA; DARDZIŃSKA; DWORECKA-KASZAK, 2014). As retroviroses felinas são doenças imunodepressoras (SYKES, 2010; HARTMANN, 2011). Animais imunodeprimidos, inclusive gatos acometidos por retroviroses, podem desenvolver lesões associadas a agentes comensais da sua microbiota, inclusive da cavidade oral, entre eles a *Candida* spp. (AJELLO, 1968; QUINN *et al.*, 2005; PRESSLER, 2012).

Em humanos, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), causada pelo HIV, um vírus do gênero *Lentivirus*, assim como o FIV, deixa seu hospedeiro mais susceptível à candidose, sendo as aftas orais a manifestação clínica mais comum de infecção oportunista em pacientes com AIDS. A *C. albicans* é a espécie mais isolada da cavidade oral, sugerindo infecção endógena (AMPEL, 1996; BARADKAR; KUMAR, 2009; ANWAR; MALIK; SUBHAN, 2012; MAURYA *et al.*, 2013).

Na medicina veterinária, ainda poucos estudos relacionam o isolamento de *Candida* spp. da mucosa oral de gatos acometidos por retroviroses e os resultados são contraditórios. Mancianti *et al.* (1992) realizaram coletas da mucosa oral para pesquisa de agentes fúngicos de 35 gatos infectados por FIV e de 55 gatos não infectados. No estudo, todos os gatos soronegativos para FIV estavam saudáveis, entretanto 26 dos 35 gatos soropositivos apresentavam manifestações clínicas comuns associadas ao FIV, tais como desordens respiratórias, tonsilite e emagrecimento. *C. albicans* foi isolada de dois dos 55 (4%) gatos soronegativos, enquanto que foi isolada de oito dos 35 (23%) gatos soropositivos, sendo que todos eram sintomáticos. Assim sendo, *C. albicans* foi isolada de oito dos 26 (30,8%) gatos sintomáticos e de nenhum gato assintomático. Este estudo mostrou que o isolamento de *C. albicans* da mucosa oral de gatos infectados por FIV é maior do que em gatos não infectados.

Sierra *et al.* (2000) pesquisaram a microbiota fúngica de gatos infectados por FIV e FeLV e de gatos não infectados. Analisando todas as amostras de gatos infectados e não infectados, a *C. albicans* foi o nono (19,7%) agente fúngico mais isolado, sendo que 5,9% (cinco de 85) dos gatos tiveram *C. albicans* isolada da mucosa oral. Neste estudo, a infecção

por retrovírus não influenciou o isolamento de *C. albicans*, porém gatos infectados por retrovírus abrigaram uma maior diversidade de agentes fúngicos no pelame e nas mucosas do que gatos não infectados. Isso pode ser atribuído ao estado de comprometimento imunológico desses gatos ou ao fato de que os fatores de risco de contrair retrovírus (acesso à rua) aumentam a exposição a uma maior diversidade de agentes fúngicos. Além disso, em relação aos isolados da mucosa oral, a frequência de isolamento de agentes fúngicos foi maior em gatos que apresentavam sinais clínicos de doenças variadas não ligadas à condição retroviral (doença renal, hepatopatia, otite externa, diarreia, rinite, neoplasias e anemia) do que em gatos que não apresentavam sinais clínicos. Ou seja, a microbiota fúngica da mucosa orofaríngea de gatos doentes foi mais diversificada.

Ferreiro *et al.* (2002) isolaram *C. albicans* da mucosa oral de 13 de 150 (8,7%) gatos, sendo 24,3% de gatos infectados por FeLV e de somente 3,5% dos não infectados. As chances de ocorrer isolamento de *C. albicans* de amostras obtidas da mucosa oral de gatos soropositivos para FeLV foram 8,8 vezes maiores do que a partir de animais soronegativos. Dentre os gatos soropositivos que apresentaram sintomatologia relacionada com a virose, como lesões de pele, mucosas pálidas, diarreia, apatia, lesões na mucosa oral e linfonodos aumentados, 31% deles albergavam *C. albicans* na mucosa oral. Este estudo sugeriu que o isolamento de *C. albicans* está relacionado com imunodepressão, pois, gatos FeLV positivos e com sintomatologia relacionada à doença foram mais susceptíveis à colonização pela *C. albicans* na mucosa oral.

Portanto, de acordo com esses estudos, que se encontram compilados na Tabela 2, agentes fúngicos oportunistas devem ser investigados em gatos infectados por retrovírus ou em gatos que apresentem sinais clínicos de doenças, tanto àquelas associadas ou não às retrovírus felinas.

Tabela 2 – Prevalência de isolamento de *Candida* spp. de gatos positivos e negativos para infecção pelo FIV e/ou FeLV.

Referência	Vírus	Resultado	Animais testados			Isolamento de <i>Candida</i> spp.		
			Saudáveis	Doentes*	Total	Saudáveis	Doentes*	Total
MANCI- ANTI <i>et al.</i> , 1992	FIV	positivo	9	26	35	0	8 (30,8%)	8 (23%)
		negativo	55	0	55	2 (4%)	0	2 (4%)
		total			90			10 (11%)
SIERRA <i>et al.</i> , 2000	Retro- vírus**	positivo	12	23	35	-	-	-
		negativo	18	32	50	-	-	-
		total			85			5 (5,9%)
FERREIRO <i>et al.</i> , 2002	FeLV	positivo	-	-	37	0	31%	9 (24,3%)
		negativo	-	-	113	-	-	4 (3,5%)
		total			150			13 (8,7%)

*Gatos que apresentavam sinais clínicos variados de doenças associadas ou não à FIV ou FeLV.

**Não houve distinção quanto ao retrovírus felino testado.

7 ASSOCIAÇÃO ENTRE ISOLAMENTO DE *Candida* spp. DA MUCOSA ORAL E GENGIVOESTOMATITE CRÔNICA FELINA

Apenas um estudo foi encontrado associando isolamento de *Candida* spp. da mucosa oral de gatos e GECE. Rodrigues (2012) pesquisou uma possível associação entre *Candida* spp. e sinais clínicos associados à GECE, e encontrou cinco casos de isolamento de *Candida* spp. oral nesses gatos.

Um gato apresentava uma leve gengivite, e nele foi detectada a presença de *Candida parapsilosis* e FHV-1 na mucosa oral, porém esses agentes parecem não ter tido um efeito patógeno relevante neste caso.

Já em outros três gatos, foi detectada a presença de *Candida silvicola*. Um deles apresentou estomatite e gengivite leves e úlcera lingual. Considerando que este gato estava infectado com FHV-1 e FIV, há a possibilidade da infecção dever-se à *C. silvicola*, ao FHV-1 ou a outros agentes não pesquisados, devido à eventual imunodepressão induzida pelo FIV. No entanto, um desses gatos, também coinfestado por FHV-1 e FIV, apresentava apenas gengivite leve, desprovida de importância clínica. Portanto, gatos infectados por retrovírus podem nem sempre desenvolver lesões associadas a agentes comensais da microbiota da sua cavidade oral.

Por fim, o gato em que foi detectada a presença de *Candida valida*, exibia inflamação posterior da cavidade oral e gengivite leve. Uma vez que o gato estava coinfestado por FHV-1 e FeLV, não se sabe qual/quais os agentes, incluindo outros não pesquisados, que, associados à possível imunodepressão causada pelo FeLV, podem ter sido responsáveis pelo aparecimento de sinais de GECE.

Neste estudo, nenhum dos sinais clínicos associados à GECE revelou ter uma associação estatisticamente significativa com a infecção por *Candida* spp.

8 CONCLUSÃO

O exame da cavidade oral de gatos deve fazer parte do exame físico de todos pacientes na rotina clínica. Ainda, quando lesões orais são encontradas, deve-se investigar doenças sistêmicas imunodepressoras, entre elas FIV e FeLV.

Está bem elucidado em humanos que a *Candida* spp. faz parte da microbiota e que imunodepressão é um fator predisponente à candidose. Já, a colonização e as enfermidades produzidas pela microbiota não são ainda bem conhecidas em medicina veterinária. O conhecimento a respeito das espécies que constituem a microbiota animal pode trazer futuros esclarecimentos a respeito do significado do isolamento de um agente microbiano comensal a partir de uma lesão, especialmente no caso de pacientes imunodeprimidos. Em gatos, o conhecimento acerca da microbiota é ainda mais limitado. Ainda, FIV e FeLV são importantes doenças imunodepressoras felinas; então, em gatos, é especialmente importante pesquisar a microbiota comensal e possíveis enfermidades causadas por ela em caso de imunodepressão, entre elas a candidose.

Até o momento, apenas um trabalho procurou associar GECE e *Candida* spp. Essa associação ainda carece de mais pesquisas, o que seria de grande valia para elucidar a etiologia da GECE.

REFERÊNCIAS

- AJELLO, L. The ecology and epidemiology of the deep mycoses: transmission mechanisms. *In: WOLSTENHOLME, G. E. W.; PORTER, R. (Ed.). Systemic mycoses: a Ciba Foundation Symposium in commemoration of William Balfour Baikie.* London: J. & A. Churchill Ltd., 1968. p. 130-143.
- ALLEMAND, V. C. D.; RADIGHIEN, R.; BEARL, C. A. Gengivite-estomatite linfoplasmocitária felina: relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, v. 11, n. 3, p. 24-29, 2013.
- ALMEIDA, N. R. *et al.* Prevalence of feline leukemia virus infection in domestic cats in Rio de Janeiro. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 14, n. 8, p. 583-586, Aug. 2012.
- AMPEL, N. M. Emerging disease issues and fungal pathogens associated with HIV infection. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 2, n. 2, p. 109-116, Apr.-June 1996.
- ANWAR, K. P.; MALIK, A.; SUBHAN, K. H. Profile of candidiasis in HIV infected patients. **Iranian Journal of Microbiology**, Tehran, v. 4, n. 4, p. 204-209, Dec. 2012.
- ARZI, B.; ANDERSON, J. G.; VERSTRAETE, F. J. M. Oral manifestations of systemic disorders in dogs and cats. **J Vet Clin Sci**, v. 1, n. 4, p. 112-124, Oct. 2008.
- BARADKAR, V. P.; KUMAR, S. Species identification of *Candida* isolates obtained from oral lesions of HIV infected patients. **Indian Journal of Dermatology**, Mumbai, v. 54, n. 4, p. 385-386, Oct.-Dec. 2009.
- BARBOSA, F. C.; CHRISTIANINE, M. P. T.; WALDEMARIN, K. C. A. Prevalência de leucemia felina em gatos domésticos de Uberlândia-MG. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v. 5, n. 2, p. 207-211, jul.-dez. 2002.
- BELGARD, S. *et al.* Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and *Bartonella henselae* in cats with chronic gingivostomatitis. **Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift**, Hannover, v. 123, n. 9-10, p. 369-376, Sept.-Oct. 2010.
- BENTUBO, H. D. L. *et al.* Leveduras isoladas do pelame de cães sadios que vivem em regime domiciliar. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 62, n. 4, p. 1018-1021, ago. 2010.
- BIEGAŃSKA, M.; DARDZIŃSKA, W.; DWORECKA-KASZAK, B. Fungal colonization - an additional risk factor for diseased dogs and cats? **Annals of Parasitology**, Warszawa, v. 60, n. 3, p. 139-146, 2014.
- BRITO, E. H. S. *et al.* Candidose na medicina veterinária: um enfoque micológico, clínico e terapêutico. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 9, p. 2655-2664, dez. 2009.

BRITO, E. H. S. *et al.* The anatomical distribution and antimicrobial susceptibility of yeast species isolated from healthy dogs. **The Veterinary Journal**, London, v. 182, n. 2, p. 320-326, Nov. 2009.

CABAÑES, F. J. Yeast pathogens of domestic animals. *In*: BIGNELL, E. M.; ASHBEE, R. (Ed.). **Pathogenic yeasts**. Berlin and Heidelberg: Springer, 2010. ch. 12, p. 253-279.

CARREGARO, F. B. **Microbiota fúngica isolada da pele de suínos hígidos procedentes de diversos municípios do Estado do Rio Grande do Sul**. 2006. 47 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

CAXITO, F. A. *et al.* Phylogenetic analysis of feline immunodeficiency virus strains from State of Minas Gerais, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 58, n. 6, p. 1222-1225, dec. 2006.

CLEFF, M. B. *et al.* Infecção cutânea em cão por *Candida albicans*. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 14, n. 2, p. 164-168, dez. 2007.

CLEFF, M. B. *et al.* Isolation of *Candida* spp. from vaginal microbiota of healthy canine females during estrous cycle. **Brazilian Journal of Microbiology**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, p. 201-204, Apr.-June 2005.

COLLADO, V. M. *et al.* Epidemiological aspects and clinicopathological findings in cats naturally infected with feline leukemia virus (FeLV) and/or feline immunodeficiency virus (FIV). **Open Journal of Veterinary Medicine**, Irvine, v. 2, n. 1, p. 13-20, Mar. 2012.

COSTA, F. V. A.; NORSWORTHY, G. D. Feline leukemia virus diseases. *In*: NORSWORTHY, G. D. *et al.* (Ed.). **The feline patient**. 4th ed. Ames: Blackwell Publishing Ltd., 2011. ch. 77, p. 184-186.

CRAWFORD, C. Progress on diagnosis of retroviral infections. *In*: AUGUST, J. R. (Ed.). **Consultations in feline internal medicine**. Saint Louis: Elsevier, 2010. v. 6, ch. 6, p. 53-61.

DOKUZEYLUL, B.; KAYAR, A.; OR M. E. Prevalence of systemic disorders in cats with oral lesions. **Veterinární Medicina**, Prague, v. 61, n. 4, p. 219-223, 2016.

DOWERS, K. L. *et al.* Association of *Bartonella* species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 12, n. 4, p. 314-321, Apr. 2010.

FERREIRO, L. *et al.* Associações entre o isolamento de *Candida albicans* com a infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV), tratamentos com corticosteróides ou antimicrobianos em gatos. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 30, n. 3, p. 179-183, 2002.

FERREIRO, L. *et al.* Diagnóstico micológico. *In*: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. (Ed.). **Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária**. São Caetano do Sul: Interbook, 2016. cap. 2, p. 17-74.

- FINOKETTI, F. **Ocorrência dos vírus da imunodeficiência felina (FIV) e leucemia felina (FeLV) em felinos no município de Porto Alegre**. 2011. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Biomedicina - Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- GERDING, P. A. JR.; MORTON, L. D.; DYE, J. A. Ocular and disseminated candidiasis in an immunosuppressed cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 204, n. 10, p. 1635-1638, May 1994.
- GIL, S. *et al.* Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. **Research in Veterinary Science**, London, v. 94, n. 3, p. 753-763, June 2013.
- GIOSO, M. A. Emergências na cavidade oral. *In*: SOUZA, H. J. M. (Ed.). **Coletâneas em medicina e cirurgia felina**. Rio de Janeiro: L. F. Livros de Veterinária, 2003. cap. 15, p. 181-197.
- GRACE, S. F. Feline immunodeficiency virus infection. *In*: NORSWORTHY, G. D. *et al.* (Ed.). **The feline patient**. 4thed. Ames: Blackwell Publishing Ltd., 2011. ch. 75, p. 179-180.
- HAGIWARA, M. K.; RECHE, A. JR. Retrovírus dos felinos: leucemia viral felina. *In*: MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. (Ed.). **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 76, p. 825-835.
- HAGIWARA, M. K.; RECHE, A. JR.; TEIXEIRA, B. M. Retrovírus dos felinos: síndrome da imunodeficiência dos felinos. *In*: MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. (Ed.). **Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 77, p. 836-843.
- HARTMANN, K. Feline leukemia virus infection. *In*: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4thed. Saint Louis: Elsevier, 2012. ch. 11, p. 108-136.
- HARTMANN, K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 143, n. 3-4, p. 190-201, Oct. 2011.
- HEALEY, K. A. E. *et al.* Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 9, n. 5, p. 373-381, Oct. 2007.
- HESELTINE, J. C.; PANCIERA, D. L.; SAUNDERS, G. K. Systemic candidiasis in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 223, n. 6, p. 821-824, Sept. 2003.
- HOSIE, M. J. *et al.* Feline immunodeficiency ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, n. 7, p. 575-584, July 2009.

JADHAV, V. J.; PAL M. Human and domestic animal infections caused by *Candida albicans*. **Journal of Mycopathological Research**, Kolkata, v. 51, n. 2, p. 243-249, Jan. 2013.

JADHAV, V. J.; PAL, M. Canine mycotic stomatitis due to *Candida albicans*. **Revista Iberoamericana de Micología**, Barcelona, v. 23, n. 4, p. 233-234, Dec. 2006.

JIN, Y.; LIN, D. Fungal urinary tract infections in the dog and cat: a retrospective study (2001–2004). **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 41, n. 6, p. 373-381, Nov.-Dec. 2005.

JOHNSTON, N. An updated approach to chronic feline gingivitis stomatitis syndrome. **Veterinary Practice**, Evanston, v. 44, p. 34-38, July 2012.

KENNEDY, M.; LITTLE, S. E. Infectious diseases: feline retroviruses. *In*: LITTLE, S. E. (Ed.). **The cat: clinical medicine and management**. Saint Louis: Elsevier, 2012. ch. 33, p. 1048-1061.

KNOWLES, J. O. *et al.* Prevalence of feline calicivirus, feline leukaemia virus and antibodies to FIV in cats with chronic stomatitis. **The Veterinary Record**, London, v. 124, n. 13, p. 336-338, Apr. 1989.

KORNYA, M. R. *et al.* Association between oral health status and retrovirus test results in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 245, n. 8, p. 916-922, Oct. 2014.

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

LEVY, J. K. VLF e doença não-neoplásica relacionada. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 1, cap. 89, p. 446-455.

LOMMER, M. J.; VERSTRAETE, F. J. M. Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. **Oral Microbiology and Immunology**, Copenhagen, v. 18, n. 2, p. 131-134, Apr. 2003.

LUTZ, H. *et al.* Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, n. 7, p. 565-574, July 2009.

LYON, K. F. Gingivostomatitis. **The Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, Philadelphia, v. 35, n. 4, p. 891-911, July 2005.

MANCIANTI, F. *et al.* Mycological findings in feline immunodeficiency virus-infected cats. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, Abingdon, v. 30, n. 3, p. 257-259, 1992.

MARTINS, A. N. *et al.* Phylogenetic and genetic analysis of feline immunodeficiency virus gag, pol, and env genes from domestic cats undergoing nucleoside reverse transcriptase

inhibitor treatment or treatment-naïve cats in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Virology**, Washington, v. 82, n. 16, p. 7863-7874, Aug. 2008.

MARTINS, E. S. *et al.* Prevalência de imunodeficiência viral felina e leucemia viral felina no Distrito Federal. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 17, n. S1, p. 274-276, abr. 2012.

MATILDE, K. S. *et al.* Complexo gengivite estomatite felina: revisão de literatura. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 20, n. 2, p. 160-170, jun. 2013.

MAURYA, V. *et al.* Oropharyngeal candidiasis and *Candida* colonization in HIV positive patients in northern India. **The Journal of Infection in Developing Countries**, Alghero, v. 7, n. 8, p. 608-613, Aug. 2013.

MILELLA, L. Chronic gingivostomatitis in cats. **UK Vet Companion Animal**, London, v. 13, n. 2, p. 77-81, Mar. 2008.

MORETTI, A. *et al.* Diffuse cutaneous candidiasis in a dog. Diagnosis by PCR-REA. **Revista Iberoamericana de Micología**, Barcelona, v. 21, n. 3, p. 139-142, Sept. 2004.

NIZA, M. M. R. E.; MESTRINHO, L. A.; VILELA, C. L. Gengivo-estomatite crônica felina: um desafio clínico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, Lisboa, v. 99, n. 551, p. 127-135, jul.-set. 2004.

OCHIAI, K.; VALENTINE, B. A.; ALTSCHUL, M. Intestinal candidiasis in a dog. **Veterinary Record**, London, v. 146, n. 8, p. 228-229, Feb. 2000.

PHILLIPS, T. R.; BARR, M. C. VIF e doença relacionada. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 1, cap. 90, p. 456-461.

PRESSLER, B. M. Candidiasis and rhodotorulosis. *In*: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4thed. Saint Louis: Elsevier, 2012. ch. 63, p. 666-672.

PRESSLER, B. M. *et al.* *Candida* spp. urinary tract infections in 13 dogs and seven cats: predisposing factors, treatment, and outcome. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 39, n. 3, p. 263-270, May-June 2003.

QUIMBY, J. M. *et al.* Evaluation of the association of *Bartonella* species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 10, n. 1, p. 66-72, Feb. 2008.

QUINN, P. J. *et al.* Leveduras e produção de doenças. *In*: _____. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre: Artmed Editora S. A. 2005. cap. 40, p. 233-239.

RAPOSO, J. B. *et al.* Candidíase cutânea em um canino. **Revista da FZVA**, Uruguaiana, v. 2/3, n. 1, p. 11-17, 1995/1996.

REINE, N. J. Infection and blood transfusion: a guide to donor screening. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 19, n. 2, p. 68-74, May 2004.

ROBSON, M.; CRYSTAL M. A. Gingivitis-stomatitis-pharyngitis. *In*: NORSWORTHY, G. D. *et al.* (Ed.). **The feline patient**. 4thed. Ames: Blackwell Publishing Ltd., 2011. ch. 84, p. 179-180.

RODRIGUES, C. V. B. **Prevalência de vírus da imunodeficiência felina, vírus da leucemia felina, calicivírus felino, herpesvírus felino tipo 1 e *Candida* spp. em felinos errantes e possível associação a gengivo-estomatite crônica felina e a doença respiratória felina**. 2012. 159 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2012.

ROLIM, V. M. *et al.* Clinical, pathological, immunohistochemical and molecular characterization of feline chronic gingivostomatitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, Feb. 2016. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1098612X16628578>>. Acesso em: 22 set. 2016.

SANTOS, L. G. F. *et al.* Microbiota conjuntival de cães hípidos e com afecções oftálmicas. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 37, n. 2, p. 165-169, 2009.

SELLON, R. K.; HARTMANN, K. Feline immunodeficiency virus infection. *In*: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4thed. Saint Louis: Elsevier, 2012. ch. 12, p. 136-149.

SIERRA, P. *et al.* Fungal flora on cutaneous and mucosal surfaces of cats infected with feline immunodeficiency virus or feline leukemia virus. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 61, n. 2, p. 158-161, Feb. 2000.

SILVA, F. R. C. **Prevalência das infecções pelos vírus da leucemia felina e da imunodeficiência viral felina na cidade de Porto Alegre**. 2007. 57 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

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

SOUZA, H. J. M.; TEIXEIRA, C. H. R. Leucemia viral felina. *In*: SOUZA, H. J. M. (Ed.). **Coletâneas em medicina e cirurgia felina**. Rio de Janeiro: L. F. Livros de Veterinária, 2003. cap. 22, p. 251-271.

SOUZA, H. J. M.; TEIXEIRA, C. H. R.; GRAÇA, R. F. S. Estudo epidemiológico de infecção pelo vírus da leucemia felina e/ou imunodeficiência felina, em gatos domésticos do município do Rio de Janeiro. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 36, p. 14-21, jan-fev. 2002.

SYKES, J. E. Immunodeficiencies caused by infectious diseases. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 40, n. 3, p. 409-423, May 2010.

TEIXEIRA, C. H. R.; SOUZA, H. J. M. Manifestações clínicas associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência felina. *In*: SOUZA, H. J. M. (Ed.). **Coletâneas em medicina e cirurgia felina**. Rio de Janeiro: L. F. Livros de Veterinária, 2003. cap. 25, p. 301-321.

TENORIO, A. P. *et al.* Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 29, n. 1-2, p. 1-14, Aug. 1991.

UENO, H. *et al.* Does coinfection of *Bartonella henselae* and FIV induce clinical disorders in cats? **Microbiology and Immunology**, Tokyo, v. 40, n. 9, p. 617-620, 1996.

WINER, J. N.; ARZI, B.; VERSTRAETE, F. J. M. Therapeutic Management of Feline Chronic Gingivostomatitis: A Systematic Review of the Literature. **Frontiers in Veterinary Science**, Lausanne, v. 3, n. 54, July 2016.