



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais

Rafael Guerreiro Veiga

Orientador da Universidade de Évora: Dr. ^a Sandra
Maria da Silva Branco

Orientador externo: Dr. ^a María Magdalena Garijo
Toledo

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Évora, 2016



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais

Rafael Guerreiro Veiga

Orientador da Universidade de Évora: Dr. ^a Sandra
Maria da Silva Branco

Orientador externo: Dr. ^a María Magdalena Garijo
Toledo

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

Évora, 2016

Agradecimentos

Sendo este relatório de estágio o culminar de vários anos de trabalho, esforço e dedicação, não poderia deixar de agradecer aqueles que, de alguma forma, contribuíram para o sucesso desta fase da minha vida.

Aos meus pais, por todos os esforços feitos, toda a dedicação e toda a força que sempre me deram para lutar pelos meus objetivos.

À minha irmã, pelo apoio incondicional durante todos estes anos.

A toda a minha família, por de tantas formas, contribuírem para o meu crescimento como pessoa.

A todos os meus amigos, com um agradecimento especial aos meus dois grandes amigos Diogo e Ivo, por todos os momentos partilhados, todo o companheirismo, apoio e amizade. À Marta, Rui, Sara Neto, Sara Nunes, Tamara e Vanda por estarem sempre disponíveis e por tornarem esta percurso num caminho mais fácil de percorrer. A todos aqueles que contribuíram para fazer desta, uma experiência extraordinária e inigualável.

À Doutora Sandra Branco, minha orientadora, por todo o suporte, disponibilidade, apoio e boa disposição desde sempre demonstrados.

À Dra. Maria López por toda a confiança, sabedoria transmitida e por se ter disponibilizado prontamente a ajudar-me no que fosse preciso, sempre com uma enorme boa disposição.

À Dra. Magdalena Garijo, pela disponibilidade e por ter tornado possível a realização deste estágio curricular no Hospital Clínico Veterinario de la Universidad CEU Cardenal Herrera.

A todo o pessoal do Hospital Clínico Veterinario de la Universidad CEU Cardenal Herrera por todo o conhecimento transmitido, toda a confiança depositada e por me fazerem crescer tanto profissionalmente como pessoalmente.

Resumo

Este relatório foi elaborado na sequência do estágio curricular realizado pelo autor, entre 28 de setembro de 2015 e 28 de março de 2016, no Hospital Clínico Veterinario de la Universidad CEU Cardenal Herrera (HCV CEU-UCH), em Alfara del Patriarca, Valência, Espanha. A infectologia foi a área da clínica médica mais representativa (28%), sendo o vírus da imunodeficiência felina (FIV) o agente infeccioso registrado mais frequentemente (19%). É importante reconhecer e diagnosticar esta infecção de forma a aplicar um manejo adequado aos pacientes infetados, melhorando a sua qualidade de vida e prevenindo a propagação do vírus. A infecção provocada pelo FIV raramente provoca uma síndrome severa, porém, várias alterações podem decorrer. Apesar do FIV provocar uma infecção crônica, com os cuidados adequados, os pacientes infetados poderão viver vidas longas, com uma boa qualidade de vida, e eventualmente acabar por morrer de causas não relacionadas com o FIV.

Palavras-chaves: vírus, imunodeficiência, felina, relatório, estágio

Abstract

Small Animal Medicine and Surgery

This report was elaborated following the externship performed by the author, between September 28th 2015 and March 28th 2016, at the Hospital Clínico Veterinario de la Universidad CEU Cardenal Herrera (HCV CEU-UCH), in Alfara del Patriarca, Valencia, Spain. The most frequent specialty field within the area of internal medicine was infectiology (28%), with feline immunodeficiency virus (FIV) being the infectious agent most frequently registered (19%). It is important to recognize and diagnose the infection caused by this agent accurately, so that the right measures of management can be applied, improving the life's quality of the patient and reducing the risk of viral spreading. The infection by FIV rarely produces a severe syndrome, however many clinicopathologic disorders may occur. FIV causes a chronic infection, however, with the proper care, the infected cats may live long lives, with a fair quality, eventually ending up dying from causes unrelated to FIV.

Keywords: feline, immunodeficiency, virus, report, externship

Índice

Agradecimentos.....	I
Resumo.....	II
Asbtract.....	III
Índice de gráficos.....	VIII
Índice de tabelas.....	IX
Índice de figuras.....	XII
Lista de abreviaturas e siglas.....	XIII
I. Introdução.....	1
II. Relatório de casuística.....	2
1. Organização da casuística.....	2
1.1 Áreas clínicas e espécies.....	2
1.2 Medicina preventiva.....	3
1.3 Clínica médica.....	6
1.3.1 Cardiologia.....	6
1.3.2 Dermatologia.....	8
1.3.3 Infeciologia.....	9
1.3.4 Endocrinologia.....	11
1.3.5 Estomatologia.....	13
1.3.6 Gastroenterologia.....	14
1.3.7 Hematologia e imunologia.....	15
1.3.8 Neurologia.....	15
1.3.9 Oftalmologia.....	17
1.3.10 Oncologia.....	18
1.3.11 Pneumologia.....	21
1.3.12 Teriogenologia e neonatologia.....	22
1.3.13 Traumatologia.....	24
1.3.14 Urologia e nefrologia.....	26
1.4 Clínica cirúrgica.....	27
1.4.1 Cirurgia de tecidos moles.....	28
1.4.2 Odontologia.....	29
1.4.3 Cirurgia ortopédica.....	29
1.4.4 Outros procedimentos cirúrgicos.....	29
1.5 Exames complementares de diagnostico.....	30
1.5.1 Hematologia e sorologia.....	30
1.5.2 Imagiologia.....	31
1.5.3 Outros exames complementares de diagnóstico.....	32
1.6 Outros procedimentos.....	33

III. Monografia: Manifestações clínicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV).....	34
1. Introdução.....	34
2. Noções gerais sobre a fisiologia do sistema imunitário.....	34
2.1 Mecanismos de defesa.....	35
2.1.1 Barreiras físicas.....	35
2.1.2 Imunidade inata.....	35
2.1.3 Imunidade adquirida.....	36
2.2 Componentes do sistema imunitário.....	37
2.2.1 Granulócitos.....	38
2.2.1.1 Eosinófilos.....	38
2.2.1.2 Neutrófilos.....	38
2.2.1.3 Basófilos.....	38
2.2.2 Monócitos e macrófagos.....	39
2.2.3 Células dendríticas.....	39
2.2.4 Linfócitos.....	39
2.2.4.1 Linfócitos <i>T helper</i> (Th).....	40
2.2.4.2 Linfócitos T citotóxicos.....	41
2.2.4.3 Linfócitos B.....	41
2.2.4.3.1 Plasmócitos.....	41
2.2.4.3.2 Células de memória.....	42
2.2.4.4 Linfócitos <i>natural killer</i> (NK).....	42
2.2.5 Moléculas da superfície dos linfócitos.....	42
2.2.5.1 Recetores CD4 e CD8.....	43
2.2.6 Complexo principal de histocompatibilidade (MHC).....	43
2.2.7 Citoquinas.....	43
2.2.7.1 Interleucinas (IL).....	44
2.2.7.1.1 Interleucina 4.....	44
2.2.7.1.2 Interleucina 5.....	44
2.2.7.1.3 Interleucina 6.....	44
2.2.7.1.4 Interleucina 10.....	44
2.2.7.1.5 Interleucina 12.....	45
2.2.7.1.6 Interleucina 13.....	45
2.2.7.2 Interferões (IFN).....	45
2.2.7.3 Fatores de necrose tumoral (TNF).....	45
2.2.7.3.1 Fator de necrose tumoral alfa.....	45
2.2.7.3.2 Fator de necrose tumoral beta.....	46
2.2.7.4 Fatores de crescimento.....	46

2.2.7.5 Quimiocinas.....	46
3. Epizootologia.....	46
3.1 Distribuição geográfica.....	46
3.2 Vias de transmissão e fatores de risco.....	47
4. Etiopatogenia.....	47
5. Fisiopatogenia.....	51
5.1 Imunodeficiência e infecções secundárias.....	52
5.2 Alterações hematológicas e bioquímicas.....	54
5.3 Tumores.....	55
5.4 Alterações neurológicas.....	56
5.5 Afeções imunomediadas.....	57
5.6 Alterações oftalmológicas.....	58
5.7 Alterações urológicas e nefrológicas.....	58
5.8 Estomatite.....	59
6. Estadiamento da infecção.....	59
7. Sinais clínicos.....	60
8. Diagnóstico.....	62
9. Tratamento.....	64
9.1 Quimioterapia antiviral.....	64
9.2 Terapias imunomoduladoras.....	65
9.3 Maneio dos animais infetados.....	66
10. Profilaxia.....	68
11. Prognóstico.....	69
12. Casos clínicos.....	70
12.1 Estudo geral de 14 casos.....	70
12.1.1 Resultados.....	71
12.1.1.1 Hemograma.....	71
12.1.1.2 Bioquímica sérica.....	72
12.1.1.3 Urianálise.....	73
12.1.1.4 Exame oftalmológico.....	75
12.2 Avaliação clínica, a título demonstrativo, de um paciente.....	75
12.2.1 Anamnese.....	75
12.2.2 Exame físico e oftalmológico.....	75
12.2.3 Exames complementares.....	76
12.2.4 Diagnóstico.....	76
12.2.5 Tratamento.....	77
12.2.6 Seguimento.....	77
12.3 Discussão.....	77

IV. Conclusão.....	83
V. Bibliografia.....	84

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Distribuição dos animais acompanhados consoante a espécie (Fr (%)). n=348...	2
Gráfico 2 – Distribuição dos casos clínicos e procedimentos médico-veterinários segundo a área clínica onde se inserem (Fr (%)). n=455.....	3
Gráfico 3 – Distribuição das especialidades inseridas na área da clínica médica (Fr (%)). n=300.....	6

Índice de tabelas

Tabela 1 – Distribuição dos casos da área de medicina preventiva, consoante os procedimentos realizados e a espécie (Fi, Fr (%)). n=21.....	3
Tabela 2 – Distribuição dos casos de cardiologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=10.....	7
Tabela 3 – Distribuição dos casos de dermatologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=20.....	8
Tabela 4 – Distribuição dos casos de infeciologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=85.....	10
Tabela 5 – Distribuição dos casos de endocrinologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=6.....	11
Tabela 6 – Distribuição dos casos de estomatologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=31.....	13
Tabela 7 – Distribuição dos casos de gastroenterologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=16.....	14
Tabela 8 – Distribuição dos casos de neurologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=17.....	16
Tabela 9 – Distribuição dos casos de oftalmologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=23.....	17
Tabela 10 – Distribuição dos casos de oncologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=22.....	19
Tabela 11 – Distribuição dos casos de pneumologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=8.....	21
Tabela 12 – Distribuição dos casos de teriogenologia e neonatologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=10.....	23
Tabela 13 – Distribuição dos casos de traumatologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=35.....	25
Tabela 14 – Distribuição dos casos de urologia e nefrologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=15.....	26
Tabela 15 – Distribuição da casuística da área da clínica cirúrgica (Fi, Fr (%)). n=133.....	28
Tabela 16 – Distribuição da casuística das cirurgias de tecidos moles, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=68.....	28

Tabela 17 – Distribuição da casuística das cirurgias ortopédicas, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=8.....	29
Tabela 18 – Distribuição da casuística de procedimentos cirúrgicos inespecíficos, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=9.....	30
Tabela 19 – Distribuição dos exames complementares de diagnóstico hematológicos e sorológicos, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=261.....	30
Tabela 20 – Distribuição dos exames complementares de diagnóstico imagiológicos, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=173.....	31
Tabela 21 – Distribuição dos exames complementares de diagnóstico de várias áreas, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=156.....	32
Tabela 22 – Distribuição dos procedimentos variados, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=7.....	33
Tabela 23 – Valores de referência dos leucócitos em felídeos, segundo o estudo publicado por Moritz <i>et al</i> (2004) ⁽⁷⁴⁾ . O valor mínimo apresentado na tabela equivale ao 2.5º percentil e o valor máximo corresponde ao 97.5º percentil dos dados obtidos no estudo referido anteriormente.....	37
Tabela 24 – Produtos resultantes da expressão dos genes do FIV e suas principais funções. (Adaptado de Kenyon e Lever (2011) ⁽⁶⁶⁾).....	50
Tabela 25 – Sistema de classificação sugerido por Ishida et al (1990) ⁽¹⁴¹⁾	60
Tabela 26 – Principais sinais clínicos segundo as fases clínicas da doença provocada pelo FIV, baseado em Ishida et al (1990) ⁽¹⁴¹⁾	61
Tabela 27 – Resultados dos hemogramas realizados aos 14 animais examinados no âmbito do estudo. Os limites mínimos (Min) e máximos (Max) estão de acordo com os indicados pelos instrumentos utilizados para aferir os respetivos parâmetros. O “ * “ representa a presença de aglomerados plaquetários.....	71
Tabela 28 – Resultados das análises bioquímicas séricas realizadas aos 14 animais examinados no âmbito do estudo. Os limites mínimos (Min) e máximos (Max) estão de acordo com os indicados pelos instrumentos utilizados para aferir o respetivo parâmetro..	72
Tabela 29 – Resultados das urianálises realizadas aos 14 animais examinados no âmbito do estudo, nomeadamente os parâmetros cor, aspeto, densidade, pH, glucose, bilirrubina, cetonas, corpos cetónicos, eritrócitos, proteínas, urobilinogénio, nitritos e leucócitos. No que diz respeito ao aspeto, a abreviatura “Trans” significa transparente.....	73
Tabela 30 – – Resultados das urianálises realizadas aos 14 animais examinados no âmbito do estudo, nomeadamente a concentração de creatinina e proteínas na urina, e o rácio proteína/creatinina urinária (UPC, na sigla inglesa). Os limites mínimos (Min) e máximos (Max) estão de acordo com os indicados pelos instrumentos utilizados para aferir os respetivos parâmetros.....	74

Tabela 31 – Resultados dos exames de sedimento urinário realizados aos 14 animais examinados no âmbito do estudo.....	74
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Índice de figuras

Figura 1 – Organização do genoma do FIV. Os genes e as longas repetições terminais (LTR, na sigla inglesa) estão expostos aproximadamente à escala. Estão também esquematizados os produtos funcionais codificados pelos genes, nomeadamente a matriz (MA), cápside (CA), nucleocápside (NC), protéase (PR), transcriptase reversa (RT, na sigla inglesa), deoxiuridina trifosfatase (DU) e a integrase (IN). (Adaptado de Kenyon e Lever (2011) ⁽⁶⁶⁾).....	48
Figura 2 – Ciclo de replicação do FIV. (Adaptado de Kenyon e Lever (2011) ⁽⁶⁶⁾).....	48

Lista de abreviaturas e siglas

A/G – Rácio albumina/globulinas

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica (*Adrenocorticotropic hormone*)

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

ALT – Alanina aminotransferase

ARN – Ácido ribonucleico

AST – Aspartato aminotransferase

AZT – Zidovudina

CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média

CRF – Complexo respiratório felino

CRS – Complexo relacionado com a SIDA

DAPP – Dermatite alérgica à picada da pulga

CAD – Cetoacidose diabética

Can – Canídeos

CD – Grupo de diferenciação (*Cluster of differentiation*)

CRS – Complexo relacionado com a SIDA

DM – Diabetes *mellitus*

DP – Doença periodontal

ELISA – Ensaio de imunoadsorção enzimática (*Enzyme linked immunosorbent assay*)

Env – Envelope

EO% – Percentagem de eosinófilos

FA – Fosfatase alcalina

FCV – Calicivírus felino

Fel – Felídeos

FeLV – Vírus da leucemia felina

FHV-1 – Herpesvírus felino tipo 1

Fi – Frequência relativa

FIV – Vírus da imunodeficiência felina

FLUTD – Doença do trato urinário inferior felino (*Feline Lower Urinary Tract Disease*)

Fr – Frequência absoluta

Gag – Antígeno específico de grupo

GR% – Percentagem de granulócitos

HCM – Hemoglobina corpuscular média

HCT – Hematócrito

HCV CEU-UCH – Hospital Clínico Veterinario de la Universidad CEU Cardenal Herrera

HGB – Hemoglobina

HQE – Hiperplasia quística do endométrio

IECAs – Inibidores da enzima conversora da angiotensina

IFN - Interferão

Ig - Imunoglobulina

IL – Interleucina

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LGP – Linfadenopatia generalizada persistente

LY% – Percentagem de linfócitos (*Lymphocyte's percentage*)

Max - Máximo

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade (*Major histocompatibility complex*)

Min – Mínimo

MO% – Percentagem de monócitos

NK – *Natural killer*

OVH – Ovariohisterectomia

PCR – Reação em cadeia da polimerase (*Polimerase chain reaction*)

PIF – Peritonite infecciosa felina

PIO – Pressão intraocular

PLT – Plaquetas

Pol – Poliproteína

PTs – Proteínas totais

RBC – Eritrócitos (*Red blood cells*)

Rev – Regulador da expressão de proteínas virais

SCE – Síndrome da cauda equina

SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida

SNC – Sistema nervoso central

SPF – Livres de patógenos específicos (*Specific pathogen free*)

Th – T *helper*

TNF – Fator de necrose tumoral (*Tumor necrosis factor*)

Treg – T reguladores

UPC – Rácio proteína/creatinina urinária (*Urine protein/creatinine ratio*)

VCM – Volume corpuscular médio

VGG – Grupo de Diretrizes de Vacinação (*Vaccination Guidelines Group*)

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

WBC – Leucócitos (*White blood cells*)

I. Introdução

Este relatório foi elaborado na sequência do estágio curricular realizado pelo autor, no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, da Universidade de Évora. É constituído por duas partes distintas. A primeira parte, designada “Relatório de casuística”, destina-se a expor, de forma organizada e esquematizada, os casos assistidos pelo aluno durante o estágio curricular, decorrido ente 28 de setembro de 2015 e 28 de março de 2016, no Hospital Clínico Veterinario de la Universidad CEU Cardenal Herrera (HCV CEU-UCH), em Alfara del Patriarca, Valência, Espanha. Neste segmento do relatório serão também abordadas, de forma generalizada e sumária, algumas das afeções que, por alguma razão, mereceram algum destaque.

A segunda parte, denominada “Monografia: Manifestações clínicas da infeção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV)” tem como objetivo explorar os vários aspetos da infeção provocada pelo FIV, incluindo também uma breve introdução ao sistema imunitário e seus constituintes, de forma a tornar mais claros todos os tópicos abordados. Por fim, será apresentado um estudo realizado no HCV CEU-UCH envolvendo 14 animais infetados pelo FIV e, será também relatado o caso clínico de um paciente FIV positivo, também ele acompanhado no HCV CEU-UCH.

II. Relatório de casuística

1. Organização da casuística

A presente secção destina-se à exposição dos casos clínicos acompanhados, bem como dos procedimentos médico-veterinários, desenvolvidos durante a realização do estágio curricular.

Por uma questão de organização, a casuística encontra-se dividida em três áreas clínicas principais, definidas como medicina preventiva, clínica médica e clínica cirúrgica, sendo que estas se encontram posteriormente divididas segundo as diferentes categorias que as integram, para que seja mais pormenorizado e explícito o tratamento estatístico dos casos acompanhados. A finalizar esta secção, encontram-se descritos outros procedimentos efetuados, nomeadamente exames complementares de diagnóstico e procedimentos que, por não se inserirem em nenhuma das outras áreas, receberam tratamento estatístico independente.

É importante referir que o mesmo animal pode ser contabilizado mais do que uma vez sempre que este tiver apresentado duas ou mais afeções distintas ou tenha sido submetido a mais do que um procedimento médico-veterinário. Justifica-se assim a disparidade entre o número de animais acompanhados, o número de casos e os procedimentos observados.

Em cada uma das tabelas que se seguem são apresentadas as frequências absolutas (Fi) e as frequências relativas (Fr) de acordo com a espécie animal ou grupo de espécies (no caso dos animais exóticos), sendo n o valor correspondente ao número total de casos a que o respetivo estudo se refere.

1.1 Áreas clínicas e espécies

De acordo com os dados relativos à distribuição dos animais acompanhados durante o estágio curricular consoante a espécie, verifica-se que os canídeos (*Canis lupus familiaris*) foram a os mais representativos, com uma Fr de 54%, seguindo-se os felídeos (*Felis silvestris catus*) com 44%. Os restantes 2% correspondem aos animais exóticos (Gráfico 1), onde estão inseridos dois porquinhos-da-índia (*Cavia porcellus*), um coelho doméstico (*Oryctolagus cuniculus*), uma tartaruga-de-ouvido-vermelho (*Trachemys scripta elegans*), uma piton-real (*Python Regius*) e um pato doméstico (*Anas platyrhynchos domesticus*).

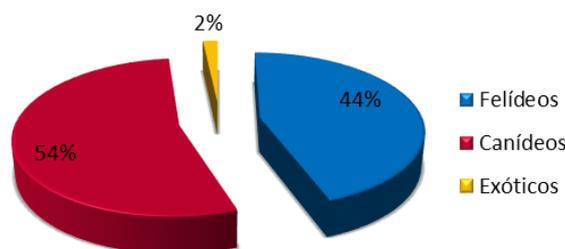


Gráfico 1 – Distribuição dos animais acompanhados consoante a espécie (Fr (%)). n=348

Como se pode constatar pelos dados do Gráfico 2, onde é feita uma distribuição dos 468 casos e procedimentos médico-veterinários observados segundo a área clínica, verifica-se que a maioria se inseriu na área da clínica médica (64,1%), seguindo-se a clínica cirúrgica (31,4%) e, por fim, os casos afetos à medicina preventiva (4,5%).

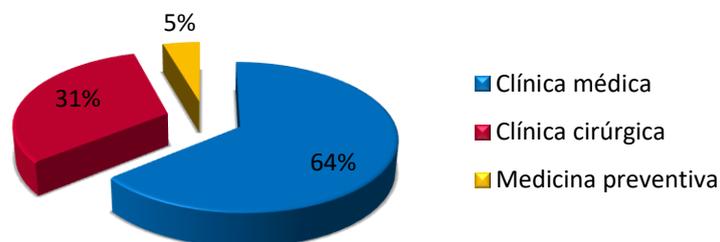


Gráfico 2 – Distribuição dos casos clínicos e procedimentos médico-veterinários segundo a área clínica onde se inserem (Fr (%)). n=468

1.2 Medicina preventiva

Nesta categoria incluem-se as vacinações, desparasitações, identificação eletrónica e as consultas de esclarecimentos acerca da esterilização. As consultas na área da medicina preventiva, apesar de terem como principal objetivo os procedimentos anteriormente referidos, permitem também ao médico veterinário controlar o estado de saúde do animal, assim como sugerir estratégias sobre o manejo alimentar, ambiental, reprodutivo, etc. Constituem também uma excelente oportunidade para os proprietários poderem esclarecer qualquer dúvida que possuam.

Através da análise da Tabela 1, constata-se que a vacinação foi o procedimento predominante, contabilizando 42,9% dos casos e com maior representatividade nos canídeos (can). Já a desparasitação, tanto interna como externa, contabilizou 33,3% dos procedimentos realizados e, teve maior incidência nos felídeos (fel). A identificação eletrónica somou 19% dos casos, sendo os restantes 4,8% atribuídos às consultas de esclarecimentos acerca da esterilização, que neste caso foi apenas uma e relativo a uma gata.

Tabela 1 – Distribuição dos casos da área de medicina preventiva, consoante os procedimentos realizados e a espécie (Fi, Fr (%)). n=21

Medicina Preventiva	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Vacinação	9	42,9	7	77,8	2	22,2
Desparasitação	7	33,3	2	28,6	5	71,4
Identificação eletrónica	4	19	2	50	2	50
Consulta de esclarecimentos acerca da esterilização	1	4,8	0	0	1	100
Total	21	100	11	52,4	10	47,6

No caso dos canídeos, o protocolo vacinal normalmente utilizado no HCV CEU-UCH iniciava-se com uma vacina trivalente que conferia imunidade contra adenovírus (vírus da hepatite infecciosa canina), parvovírus (vírus da parvovirose canina) e *Morbillivirus* (vírus da esgana canina). Em cachorros, com idades inferiores a 16 semanas, a primovacinação consistia na aplicação de uma primeira dose preferencialmente às oito semanas de idade, uma segunda dose quatro semanas depois, uma terceira duas a quatro semanas após a anterior e, por fim, um reforço passado 12 meses. Em animais com idades superiores a 16 semanas, eram aplicadas duas doses, separadas por quatro semanas. Posteriormente, em ambos os casos, seriam feitos reforços intervalados por um período nunca inferior a 3 anos, ao longo de toda a vida do animal.

Sendo a vacina contra o vírus da raiva obrigatória na Comunidade Valenciana, e de acordo com a *ORDEN de 1 de junio de 1996*, a primovacinação era feita com uma única dose, aplicada entre as 14 e as 16 semanas, seguindo-se um reforço a cada dois anos.

Em animais com elevado risco de contrair leptospirose, era aconselhada a administração de uma vacina contra as espécies *Leptospira interrogans*, *L. canicola* e *L. icterohaе*. No caso dos cachorros com idades inferiores a 16 semanas, a série de vacinação primária consistia numa primeira dose administrada entre as 14 e as 16 semanas, uma segunda às 18 e um reforço 12 meses depois. Nos animais com idades superiores a 16 semanas, a primovacinação realizava-se com apenas 2 doses, intervaladas por 4 semanas. Posteriormente em ambos os casos eram feitos reforços anuais.

Nos felídeos, iniciava-se o protocolo vacinal com a vacina contra o parvovírus felino (vírus da panleucopenia felina), calicivírus e herpesvírus. Em animais com menos de 16 semanas, a primovacinação era iniciada com uma primeira dose às oito semanas, uma segunda às 12 semanas e uma terceira entre as 14 e as 16 semanas, fazendo posteriormente um reforço passados 12 meses. Nos gatos com mais de 16 semanas, a primovacinação era feita com apenas duas doses, com um intervalo de duas semanas entre cada administração.

A vacinação contra o vírus da leucemia felina (FeLV) era feita em animais em risco de contrair esta doença, sendo que nos animais com menos de 16 semanas, era feita uma série primária de vacinação com duas doses, administradas às oito e 12 semanas respetivamente, e depois um reforço ao fim de 12 meses. Em animais com mais de 16 semanas, eram aplicadas somente duas doses intervaladas por duas semanas.

Após a primovacinação, tanto no caso da vacina contra o parvovírus felino, calicivírus e herpesvírus, como no caso da vacina contra o FeLV, era feito um reforço a cada três anos.

De acordo com as diretrizes publicadas pelo Grupo de Diretrizes de Vacinação (VGG, na sigla inglesa), as vacinas disponíveis no mercado podem ser separadas em três categorias:

- Vacinas essenciais - são aquelas que devem ser administradas a todos os animais, protegendo contra doenças graves e potencialmente letais. Dirigidas aos canídeos, estão neste grupo as vacinas contra o *Morbillivirus*, o adenovírus e as variantes do parvovírus canino tipo 2. No caso dos felídeos as que protegem contra o parvovírus

felino, herpesvírus e calicivírus. Para ambas as espécies, a antirrábica é considerada essencial em países onde a infeção é endémica ⁽¹⁾;

- Vacinas não essenciais - necessárias aos animais cuja localização geográfica, ambiente local ou estilo de vida os coloca em risco de contrair infeções específicas. São exemplos as vacinas para a leucose felina ou para a leptospirose ⁽¹⁾.
- Vacinas não recomendadas – aquelas cujas evidências científicas não são suficientes para justificar o seu uso ⁽¹⁾.

Aquando da primovacinação dos animais jovens, é importante ter em consideração a prevalência de imunidade passiva conferida pelos anticorpos maternos. Na maioria dos gatos e cães, o nível de anticorpos maternos às 8-12 semanas já terá baixado para valores que permitam a imunização ativa. Não obstante, podem existir animais com baixos níveis de anticorpos que fiquem vulneráveis mais precocemente, assim como outros poderão ter níveis tão elevados que se tornam incapazes de responder à vacinação às 12 semanas ou mais tarde ^(1, 2). De forma a tentar abranger todas as situações, o VGG aconselha a iniciar o protocolo de vacinação essencial às 6 – 8 semanas, repetindo a cada 2-4 semanas, até às 16 semanas. A vacinação de reforço tradicionalmente administrada aos 12 meses ou 12 meses após a anterior, tem como função desenvolver a resposta imune de alguma vacina da série essencial primária que não tenha respondido ⁽¹⁾. De forma a reduzir esta janela de suscetibilidade, a VGG sugere adiantar esta vacina dos 12 para os seis meses ⁽¹⁾. Após a administração desta última, os reforços deverão ser feitos em intervalos não inferiores a três anos ⁽¹⁾. É importante enfatizar que as vacinas não essenciais, as essenciais inativadas (exceto a antirrábica) e as contendo antigénios bacterianos requerem uma revacinação mais frequente ⁽¹⁾. De forma geral, as vacinas essenciais são atualmente administradas trienalmente e as não essenciais anualmente ⁽¹⁾.

Atualmente em Portugal, de acordo com a Portaria nº 264/2013, de 16 de agosto e no âmbito do Programa Nacional de Luta e Vigilância Epidemiológica da Raiva Animal e outras Zoonoses, é obrigatório vacinar todos os canídeos com mais de três meses contra o vírus da raiva ⁽³⁾. Segundo o Aviso nº 7957/2013 de 4 de junho, todos os cães com mais de três meses deverão dispor da vacinação antirrábica válida, ou seja, que esteja dentro do prazo de imunidade descrito pelo fabricante ⁽⁴⁾, não podendo ser aplicada em nenhum canídeo que não esteja eletronicamente identificado ⁽⁵⁾, tal como consta no Decreto-Lei 313/2003, de 17 de dezembro.

Nos felinos, algumas vacinas têm sido vinculadas ao aparecimento de sarcoma do local da injeção em felinos, principalmente as vacinas contra o FeLV e as antirrábicas com adjuvantes ⁽⁶⁾. Segundo as diretrizes da *American Association of Feline Practitioners*, a vacina contra o FeLV deve ser dada o mais distal possível no membro posterior esquerdo, a antirrábica o mais distal possível no membro posterior direito e, as vacinas contra a panleucopenia, herpesvírus e calicivírus, distal ao cotovelo direito, de forma a facilitar a excisão de algum sarcoma do local da injeção que se possa formar ⁽⁷⁾. Outra alternativa proposta pela *World Small Animal Veterinary Association* em 2010, consiste na administração das vacinas na parte lateral do tórax ou abdómen ⁽⁸⁾. O local de administração deve então ser eleito tendo em conta a facilidade de

recessão cirúrgica de qualquer sarcoma do local da injeção, assim como a segurança para o profissional que irá aplicar a vacina, tendo sempre em conta que nenhum injetável deve ser aplicado na zona interescapular ⁽¹⁾.

1.3 Clínica médica

Esta área foi subdividida segundo as especialidades que a constituem e de acordo com a casuística observada durante o estágio. Como é possível constatar através da análise do Gráfico 3, a especialidade de infeciologia foi a mais representativa (28%), muito provavelmente por englobar um alargado número de doenças, uma vez que nesta se incluem todas as afeções provocadas por bactérias, fungos, vírus e parasitas. As especialidades de hematologia e imunologia, endocrinologia, cardiologia, pneumologia, teriogenologia e neonatologia, foram as que tiveram menos representatividade.

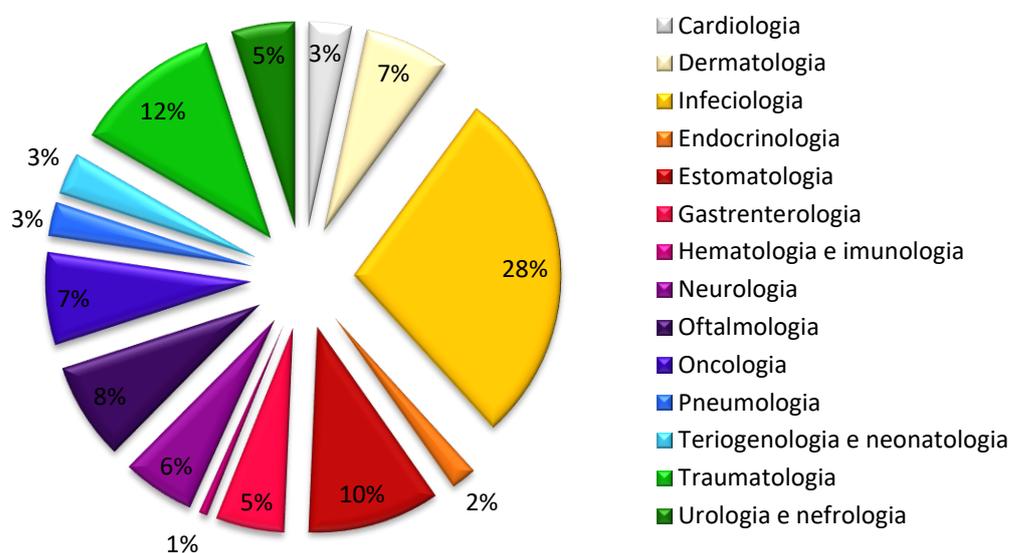


Gráfico 3 – Distribuição das especialidades inseridas na área da clínica médica (Fr (%)).
n=300

1.3.1 Cardiologia

A cardiologia foi uma das áreas com menor número de ocorrências, tendo tido um total de dez em 300 casos, 8 dos quais em canídeos (Tabela 2). A patologia mais frequente nesta área de especialidade foi a doença degenerativa valvular, com uma Fr de 50%, deste modo, segue-se uma breve explanação sobre esta patologia.

Estima-se que cerca de 10% dos canídeos que se apresentam aos serviços de saúde veterinária tenham algum tipo de patologia cardíaca, sendo a doença degenerativa valvular a mais comum em muitas partes do globo ⁽⁹⁾. Esta doença afeta mais frequentemente a válvula mitral, principalmente em cães machos e na maioria dos casos em raças pequenas ⁽⁹⁾. É usual

haver progressão das alterações patológicas de degenerescência valvular à medida que os animais envelhecem ⁽¹⁰⁾. As causas desta patologia são ainda desconhecidas havendo, no entanto, alguma predisposição genética em algumas raças ⁽¹⁰⁾.

Tabela 2 – Distribuição dos casos de cardiologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=10

Cardiologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Paragem cardiorrespiratória	3	30	2	66,7	1	33,3
Aumento do tónus vagal	1	10	1	100	0	0
Persistência do ducto arterioso	1	10	1	100	0	0
Doença degenerativa valvular	5	50	4	80	1	20
Total	10	100	8	80	2	20

A doença degenerativa valvular caracteriza-se por alterações nos constituintes celulares assim como na matriz extracelular das válvulas, incluindo as cúspides e as cordas tendinosas ^(11,12). As alterações mais características são a degenerescência e desorganização do colagénio, fragmentação da elastina valvular e excesso de deposição de proteoglicanos e glucosaminoglicanos, que levam ao enfraquecimento e espessamento da válvula ⁽¹⁰⁾. Uma vez que as válvulas deixam de se coadortar corretamente, ocorre refluxo sanguíneo do ventrículo para o átrio ⁽¹⁰⁾. As alterações fisiopatológicas ocorrem devido à sobrecarga do lado afetado do coração ⁽¹⁰⁾.

Os sinais clínicos normalmente presentes incluem intolerância ao exercício, manifestações de congestão pulmonar e edema. A tosse é muitas vezes um dos primeiros sinais referidos pelos proprietários e, tende a ocorrer durante a noite, cedo pela manhã, ou associada ao exercício. Em pacientes com regurgitação na mitral, é comum ouvir-se um sopro holossistólico, sendo a zona de maior intensidade a região apical do lado esquerdo. O edema pulmonar pode desenvolver-se gradualmente ou de forma aguda e resulta em claro stress respiratório e tosse húmida ⁽¹⁰⁾. A doença tende a evoluir para a insuficiência cardíaca congestiva, ocorrendo hipertensão pulmonar secundária ao aumento crónico da pressão no átrio esquerdo, levando em casos avançados à ocorrência de regurgitação na válvula tricúspide e, havendo então manifestação de sinais clínicos como pulso na veia jugular, ascite ou efusão pleural ⁽¹⁰⁾.

Para o diagnóstico, podem ser feitas radiografias torácicas que normalmente evidenciam a existência de algum aumento do ventrículo ou átrio esquerdo, contudo a ecocardiografia é o método preferencial para detetar dilatações atriais ou ventriculares secundárias a insuficiência valvular crónica ⁽¹⁰⁾.

O tratamento é usado para controlar os sinais de insuficiência cardíaca congestiva, dar suporte à função cardíaca e modular a ativação neuro-hormonal que contribui para o desenvolvimento da doença ⁽¹⁰⁾. Em animais sem refluxo mitral ou com refluxo hemodinamicamente insignificante nenhum tratamento médico é recomendado ⁽⁹⁾. Nos casos em

que o refluxo da válvula mitral está acompanhado por remodelação cardíaca, apesar de não haver consenso, a recomendação de muitos autores é que se inicie a terapia com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), como por exemplo o enalapril. Em casos mais avançados, mais medicação pode ser adicionada, nomeadamente a furosemida (diurético de ansa), pimobendan, β -bloqueadores, espirolactona (antagonista dos recetores da aldosterona) e a digoxina (antiarrítmico) ⁽⁹⁾.

O prognóstico é variável, no entanto com terapia e cuidados adequados, muitos animais vivem com qualidade por mais de quatro anos após o aparecimento dos primeiros sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ⁽¹⁰⁾.

1.3.2 Dermatologia

Foram assistidos 20 casos afetos a esta especialidade, dos quais se destacaram os abscessos subcutâneos com uma Fr de 30% e as otites externas com 25%. As restantes doenças assistidas foram casos singulares, à exceção da dermatofitose e da dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP), onde foram registadas duas ocorrências respetivamente (Tabela 3). Algumas destas afeções, como por exemplo a dermatofitose, são provocadas por agentes infecciosos, contudo estão afetas à especialidade de dermatologia uma vez que normalmente apenas produzem alterações dermatológicas.

Tabela 3 – Distribuição dos casos de dermatologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=20

Dermatologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Abcesso subcutâneo	6	30	3	50	3	50
Dermatite pruriginosa	1	5	1	100	0	0
Dermatite acral por lambedura	1	5	1	100	0	0
DAPP	2	10	2	100	0	0
Otite externa	5	25	4	80	1	20
Otite interna	1	5	0	0	1	100
Dermatite atópica	1	5	1	100	0	0
Dermatofitose	2	10	0	0	2	100
Dermatite alérgica alimentar	1	5	0	0	1	100
Total	20	100	12	60	8	40

Os abscessos subcutâneos foram a patologia mais frequentemente observada e por esse motivo, segue-se uma breve explicação sobre os mesmos. Os abscessos subcutâneos são mais comuns em gatos do que em cães, podendo ocorrer devido a mordeduras, corpos estranhos ou como abscessos dentários ⁽¹³⁾. A mordedura é a causa mais comum nos gatos ⁽¹³⁾, sendo a área do pescoço, membros, cabeça, peito, ombros, abdómen e zona perineal, as normalmente

afetadas⁽¹⁴⁾. A ferida é então contaminada com a flora bacteriana oral do atacante, pelos, detritos ambientais e de pele⁽¹⁴⁾. A bactéria *Pasteurella multocida* é a mais comum nas culturas de feridas provocadas por mordeduras^(15 e 16 referidos em 13), tendo-se também encontrado outros organismos como o *Staphylococcus intermedius*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp*, entre outros^(17 e 18 referidos em 13). As bactérias presentes nos dentes e garras são injetadas debaixo da pele, deixando uma solução de continuidade de dimensões reduzidas que se encerra rapidamente⁽¹³⁾. O tecido desvitalizado, presença de espaço morto, compromisso da perfusão sanguínea e a acumulação de exsudado, criam as condições ideais para que a infecção se desenvolva⁽¹⁴⁾, normalmente num período entre os dois e os quatro dias⁽¹³⁾.

O tratamento de eleição passa por fazer tricotomia da área tumefacta e prepara-la assepticamente. Depois usando uma técnica asséptica puncionar o abscesso ou alargar a sua abertura e, eventualmente, recolher material para cultura. De seguida, fazer lavagem com *flushings* de soro fisiológico ou solução de clorexidina e desbridar o tecido necrosado. Por fim, colocar sistema de drenagem ou deixar a solução de continuidade aberta, aplicar penso e antibioterapia durante cinco a sete dias^(13,14). Os antibióticos mais usados são as penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas se se identificarem microrganismos gram-negativos e metronidazole se forem isolados anaeróbios⁽¹⁴⁾. Se não receber tratamento, pode ocorrer rutura do abscesso, permitindo a sua drenagem e cura ao fim de duas ou três semanas⁽¹³⁾.

A castração dos gatos pode ser considerada uma boa medida preventiva, uma vez que reduz significativamente os comportamentos territoriais e de luta⁽¹⁹⁾.

1.3.3 Infeciologia

Esta foi a especialidade com maior expressão na área da medicina interna, muito provavelmente por englobar um alargado número de doenças, incluindo todas aquelas que são provocadas por agentes infecciosos como bactérias, vírus e parasitas. A infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o complexo respiratório felino (CRF) foram as doenças com maior expressão, com uma Fr de 22,4% e de 16,5% respetivamente. As patologias infecciosas menos frequentes foram a demodecose, dirofilariose, giardíase, otite por *Malassezia spp*, oftalmia neonatal e a traqueobronquite infecciosa canina, tendo sido registado apenas um caso de cada uma delas. Dos 85 casos assistidos 64% foram felídeos (Tabela 4).

Apesar da infecção pelo FIV ter sido a mais frequente nesta área de especialidade, uma vez que esta doença será abordada posteriormente na monografia deste relatório, segue-se de seguida um breve resumo acerca do complexo respiratório felino, que foi a segunda doença com maior número de casos registados em infeciologia.

O complexo respiratório felino é uma síndrome que está normalmente associado à infecção pelo herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1) e por calicivírus felino (FCV), podendo também estar envolvidos agentes como a *Bordetella bronchiseptica*, *Chlamydophila felis*, *Mycoplasmas spp*. e mesmo outros agentes virais^(20,21). A doença transmite-se através do contacto entre animais

infetados, animais portadores ou fomites, e pode manifestar-se de forma aguda (a mais usual), crónica intermitente ou crónica persistente ⁽²⁰⁾. Os sinais clínicos normalmente presentes são púrexia, letargia, anorexia, conjuntivite, queratite, corrimento nasal e ocular, rinite ^(22,23), estomatite vesicular com glossite, faringite, amigdalite, palatite, sendo que muitas das vezes, devido à rápida rutura das vesículas, é mais comum encontrar pequenas erosões eritematosas e dolorosas ⁽²¹⁾. Podem surgir complicações como infeções do trato respiratório inferior associadas ao FCV e a outros agentes secundários bacterianos ⁽²¹⁾. Também pode surgir poliarterite e estomatite ulcerativa crónica, que podem estar relacionadas com complicações imunomediadas da infeção por FCV ⁽²¹⁾. Os casos de corrimento nasal crónico podem ter origem em infeção viral ativa, ou derivarem do dano irreversível da mucosa e dos ossos turbinados pelo FHV ⁽²⁰⁾. O FIV também tem vindo a ser relacionado com o agravamento da sintomatologia do CRF ⁽²⁴⁾.

Tabela 4 – Distribuição dos casos de infeciologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=85

Infeciologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Complexo respiratório felino	14	16,5	0	0	14	100
Demodecose	1	1,2	1	100	0	0
Dirofilariose	1	1,2	1	100	0	0
Erlichiose	3	3,5	3	100	0	0
FeLV	7	8,2	0	0	7	100
FIV	19	22,4	0	0	19	100
Giardíase	1	1,2	1	100	0	0
Leishmaniose	11	12,9	11	100	0	0
Otite por <i>Malassezia spp.</i>	1	1,2	1	100	0	0
Oftalmia neonatal	1	1,2	0	0	1	100
Otodecose	3	3,5	2	66,7	1	33,3
Panleucopénia felina	8	9,4	0	0	8	100
Parvovirose canina	7	8,2	7	100	0	0
Peritonite infecciosa felina	3	3,5	0	0	3	100
Queratite herpética	2	2,4	1	50	1	50
Sarna sarcótica	2	2,4	2	100	0	0
Traqueobronquite infecciosa canina	1	1,2	1	100	0	0
Total	85	100	31	36	54	64

Relativamente ao diagnóstico, este é normalmente feito com base nos achados do exame físico e na história clínica do paciente ⁽²⁰⁾. Existem algumas técnicas que permitem identificar os principais agentes infecciosos envolvidos, como por exemplo a Reação em cadeia da polimerase (PCR, na sigla inglesa), a coloração imuno-histoquímica, e a cultura, que pode ser realizada a partir de zarcatoas oculares, nasais, orais, ou a partir de tecidos infetados ⁽²¹⁾. A identificação

do agente é principalmente importante em situações de surtos em gatis, onde é necessário instituir medidas preventivas. Em situações singulares, não tem tanta relevância uma vez que, regra geral, não altera o tratamento a instituir, à exceção de suspeita de *Chlamydophila felis*, onde uma terapia mais adequada pode ser adotada ⁽²⁰⁾.

O tratamento passa por cuidados de suporte adequados, como a manutenção da hidratação e das necessidades nutricionais do animal, sendo que em caso de congestão nasal, afeção dolorosa da boca ou sinais de inapetência, os pacientes podem necessitar de ser encorajados a comer. A limpeza do muco e exsudado das narinas e face podem ajudar nesta tarefa ^(20,21). A antibioterapia deve ser instaurada aquando da presença de rinorreia de cor esverdeada, risco de septicémia ou infeção bacteriana secundária ⁽²¹⁾. Os antibióticos de primeira linha são a amoxicilina ou ampicilina, usando-se doxiciclina em caso de *Bordetella bronchiseptica*, *Chlamydophila felis* ou *Mycoplasma spp* ⁽²⁰⁾. Animais com complicações imunomediadas devem fazer terapia imunossupressora, havendo o risco de agravar a infeção respiratória. O tratamento da estomatite crónica é muito complicado, sendo necessários antibióticos de largo espectro com eficácia contra anaeróbios, limpezas orais com soluções antissépticas, administração de corticosteroides e extração de todas as peças dentárias ⁽²¹⁾.

A vacinação contra o FCV não inibe completamente o risco de infeção, contudo reduz o risco dos gatos desenvolverem um estado severo da doença ⁽²¹⁾.

1.3.4 Endocrinologia

Esta foi uma das especialidades com menor número de casos observados durante o estágio, somando um total de seis ocorrências, todas elas em canídeos. A cetoacidose diabética (CAD) e o hipotiroidismo foram as afeções mais expressivas, com uma Fr de 33,3% respetivamente (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos casos de endocrinologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=6

Endocrinologia	Fi	Fr (%)	Can	
			Fi	Fr (%)
Cetoacidose diabética	2	33,3	2	100
Diabetes mellitus	1	16,7	1	100
Hiperadrenocorticism adrenal	1	16,7	1	100
Hipotiroidismo	2	33,3	2	100
Total	6	100	6	100

Uma vez que a cetoacidose diabética foi uma das doenças mais frequentes nesta especialidade e, como é uma situação de urgência e potencialmente letal, segue-se uma breve

explicação sobre a mesma. A maioria dos casos de CAD desenvolve-se em pacientes recém diagnosticados com diabetes *mellitus* (DM) ou em pacientes já em tratamento com insulina, mas de forma inadequada ⁽²⁵⁾. Esta complicação da DM desenvolve-se normalmente quando existe algum tipo de insulinoresistência, relativa ou absoluta, geralmente derivada de outras afeções como a pancreatite aguda, hiperadrenocorticismo, infecção urinária ou insuficiência renal crônica ^(25,26,27). Associada a esta insulinoresistência, decorre um excesso de hormonas contrarreguladoras da insulina (glucagon, hormona do crescimento, cortisol e epinefrina) que levam a estimulação da gliconeogénese e da lipólise, com consequente formação de corpos cetónicos ^(25,27). O aumento dos cetóácidos e da glucose no sangue, provocam hiperglicemia, hípercetonemia, acidose metabólica e diurese osmótica com perdas de eletrólitos, tudo isto contribuindo para o aumento da osmolaridade plasmática ⁽²⁷⁾. A hipofosfatemia e a hipocalcemia também estão normalmente presentes ⁽²⁵⁾. Com o aumento da diurese, ocorre desidratação, hipovolemia, redução da perfusão sanguínea e azotemia pré-renal. A desidratação pode ser agravada por vômitos e deficiência de reidratação ⁽²⁷⁾. O aumento da osmolaridade plasmática, provoca a saída de água do citoplasma das células, com consequente desidratação celular, podendo desenvolver-se um estado de coma ^(26,27).

O diagnóstico de DM baseia-se na presença de sinais clínicos característicos (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso), hiperglicemia persistente em jejum e glicosúria ⁽²⁷⁾. Gatos stressados podem apresentar hiperglicemia, porém normalmente não apresentam glicosúria, apesar de poder ocorrer, podendo ser necessário medir a glicémia em ambiente não stressante para o animal. Em caso de dúvida, é possível analisar os níveis de frutamina no sangue que, caso estejam aumentados, indicam a presença de hiperglicemia continuada ⁽²⁷⁾. Adicionalmente, a ocorrência de cetonúria e de acidose metabólica definem o diagnóstico de CAD ⁽²⁶⁾. A cetonúria implica cetonemia, sendo muitas vezes testada com tiras reagentes para exame de urina, contudo estes testes não reagem com a cetona nem com o β -hidroxibutirato, o que significa que uma tira negativa não exclui a existência de cetonúria ⁽²⁸⁾. Como alternativas pode-se usar plasma heparinizado em tiras reagentes para exame de urina ⁽²⁹⁾, ou adicionar uma gota de peróxido de hidrogénio à urina a analisar, pois aumenta a sensibilidade do reagente da tira para exame de urina ⁽³⁰⁾. Deve-se também realizar cultura de urina para descartar infecção urinária ⁽³¹⁾.

O tratamento consiste em disponibilizar as quantidades adequadas de insulina para que se normalize o metabolismo celular da glucose, corrigir os desequilíbrios hídricos e eletrolíticos, corrigir a acidose, fornecer os hidratos de carbono necessários para que sejam utilizados durante o tratamento com insulina e, identificar e tratar qualquer patologia concomitante ^(27,31). Após normalização da sintomatologia institui-se o tratamento para uma DM não complicada ⁽³¹⁾.

1.3.5 Estomatologia

As afeções mais assistidas nesta área de especialidade foram a doença periodontal (67,7%) e a gengivoestomatite (22,6%). Relativamente às restantes três doenças, foram acompanhados apenas um caso de cada. A percentagem de felídeos e canídeos que se apresentaram à consulta de estomatologia têm valores semelhantes (Tabela 6), com uma diferença de apenas 6,4%. A estes, soma-se um leporídeo ao qual lhe foi diagnosticado sobrecrecimento dentário.

Tabela 6 – Distribuição dos casos de estomatologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=31

Estomatologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel		Exóticos	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Doença periodontal	21	67,7	12	57,1	9	42,9	0	0
Gengivoestomatite	7	22,6	0	0	7	100	0	0
Lábio leporino	1	3,2	1	100	0	0	0	0
Sobrecrecimento dentário	1	3,2	0	0	0	0	1	100
Traumatismo por corpo estranho	1	3,2	1	100	0	0	0	0
Total	31	100,0	14	45,2	16	51,6	1	3,2

A doença periodontal (DP) foi a patologia mais assistida nesta área de especialidade e é a patologia mais frequente nos pequenos carnívoros, afetando cerca de 70% dos gatos e 80% dos cães com mais de 2 anos ⁽³²⁾, sendo a causa mais comum de perda de peças dentárias ⁽³³⁾. Por estes motivos segue-se um breve resumo sobre esta doença.

A DP consiste num conjunto de doenças inflamatórias provocadas pela existência de placa bacteriana no periodonto ⁽³³⁾, sendo este formado pelas estruturas que dão suporte ao dente, nomeadamente a gengiva, o osso alveolar, o ligamento periodontal e o cimento dentário. A etiologia é multifatorial e está relacionada com fatores ambientais, comportamentais, genéticos e microbiológicos. Adicionalmente podem ocorrer situações de baixa resistência a bactérias, ou fatores que contribuam para a acumulação de placa bacteriana, como a hiperdontia, mal oclusão, alimentos moles e fraca higiene oral ⁽³⁴⁾. A placa bacteriana trata-se de um aglomerado de bactérias orais envolvidas por uma matriz de glicoproteínas salivares e polissacáridos extracelulares ⁽³⁴⁾. O tártaro consiste numa mistura de carbonato de cálcio e fosfato de cálcio, que fornece uma superfície rugosa que facilita o desenvolvimento de placa bacteriana, não sendo patogénico por si só ⁽³⁴⁾. A acumulação de placa bacteriana provoca gengivite, que progride para periodontite com progressiva perda dos tecidos que sustentam o dente e do osso adjacente ⁽³²⁾.

Os principais sinais clínicos são a halitose, tártaro, ptialismo, anorexia, alteração da coloração da gengiva, hemorragia gengival, abscesso periodontal ou periapical, corrimento nasal, espirros, osteomielite, úlceras de contacto, migração dentária intranasal, fistulas oronasais ou oroantrais, alterações comportamentais e dentes móveis ^(32,33). Pequenos traumas nas zonas

afetadas podem levar a estados de bacteriemias que, juntamente com as toxinas produzidas pelas bactérias, têm vindo a relacionar a DP com alterações renais, cardíacas e hepáticas ⁽³⁵⁾. O diagnóstico é realizado através da interpretação de sinais clínicos, exame completo da cavidade oral e radiografias da cavidade oral ⁽³⁶⁾.

Como tratamento, deve-se proceder à remoção da placa bacteriana da coroa dentária, sulco gengival e superfície radicular, instruir comportamentos que possam ser realizadas em casa e que permitam a redução química e mecânica da placa bacteriana, alteração da dieta e cuidados periodontais profissionais regulares. Em última instância pode-se proceder à extração dentária ⁽³⁷⁾.

1.3.6 Gastroenterologia

A maioria dos diagnósticos desta área de especialidade, mais concretamente 68,75%, foram realizados em felídeos. Os restantes 31,25% foram feitos em canídeos. Das 16 doenças observadas, 10 foram casos de gastroenterite inespecífica aguda (Tabela 7). Todas as outras afeções registadas foram observadas apenas uma vez. Dado que a gastroenterite inespecífica aguda foi a condição clínica mais observada, segue-se um breve resumo acerca da mesma.

Tabela 7 – Distribuição dos casos de gastroenterologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=16

Gastroenterologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Ingestão de corpo estranho	1	6,3	1	100	0	0
Drenagem das glândulas anais	1	6,3	1	100	0	0
Gastroenterite inespecífica aguda	10	62,5	2	20	8	80
Gastroenterite hemorrágica	1	6,3	1	100	0	0
Megaesófago	1	6,3	0	0	1	100
Lipidose hepática	1	6,3	0	0	1	100
Doença inflamatória intestinal crónica	1	6,3	0	0	1	100
Total	16	100	5	31,25	11	68,75

A gastroenterite aguda pode ser provocada por produtos químicos, fármacos, corpos estranhos, tumores, indiscrição alimentar (nomeadamente ingestão de comida estragada ou contaminada com produtos químicos ou microrganismos nefastos), plantas tóxicas e doenças infecciosas ou parasitárias ^(38,39). Os sinais clínicos normalmente associados são vómitos, com ou sem hematémese, anorexia ou diminuição do apetite, diarreia e, em casos severos, desidratação ^(39,40,41). O diagnóstico é normalmente presuntivo e baseado na história clínica e no exame físico. Animais apenas com sinais moderados de gastroenterite não são normalmente submetidos a um conjunto muito alargado de exames complementares ^(39,40), pois tendem a responder muito bem

ao tratamento sintomático e de suporte e, geralmente, os sintomas tendem a desaparecer após um breve período de jejum ^(38,39,40). O tratamento para a gastroenterite aguda simples, consiste em fluidoterapia, no caso de desidratação, reposição dos eletrólitos, jejum de comida (podendo beber água) durante 24-48h, e se os episódios de vômito forem excessivos ou persistentes, antieméticos ^(38,39,40). Caso a sintomatologia persista ou piore durante o período de repouso gástrico, ou após retomar a alimentação, deverá ser realizado um exame mais extensivo, nomeadamente através da utilização de técnicas de imagiologia abdominal, hemograma e bioquímica sérica completa ^(38,40), uma vez que uma alteração gastrointestinal mais grave poderá estar na origem do problema.

1.3.7 Hematologia e imunologia

Nesta área de especialidade estão inseridos os casos de alterações sanguíneas e linfáticas, tendo sido observadas apenas duas situações, uma linfadenite num canídeo e uma hipercalemia num felídeo (Tabela 8). Uma vez que as doenças afetam a esta especialidade correspondem a apenas 1% da casuística da clínica médica, tratando-se, portanto, de situações pouco comuns, nenhuma das afeições será desenvolvida neste segmento.

1.3.8 Neurologia

Na especialidade de neurologia foram observados 17 casos afetos à especialidade de neurologia, dos quais 64,7% diagnosticados em canídeos e os restantes 35,3% em felídeos (Tabela 8). A alteração patológica mais comum foi a síndrome da cauda equina, com uma Fr de 23,5%. Os casos de discoespondilite, fratura vertebral e lesão medular foram registados com uma Fr de 11,8% respetivamente. Todas as restantes alterações foram observadas apenas uma vez.

Tendo em conta que a síndrome da cauda equina (SCE) foi a patologia com mais representatividade, segue-se um breve resumo acerca desta condição. A síndrome da cauda equina tem origem degenerativa multifatorial e resulta em alterações como a degenerescência do disco intervertebral e a proliferação óssea ou de tecidos moles. Estas alterações provocam compressão da cauda equina, compromisso do suprimento sanguíneo ou estenose do canal intervertebral, levando ao aparecimento dos sinais clínicos ⁽⁴²⁾. Algumas lesões contribuem para esta síndrome, nomeadamente a herniação do disco intervertebral, subluxação ventral da S1, anomalias vertebrais congénitas e osteocondrose sacral ⁽⁴²⁾.

Os canídeos de raças de maior porte e, principalmente, a raça Pastor Alemão e os cães de trabalho, estão mais predispostos a desenvolver SCE ⁽⁴²⁾.

Os sinais clínicos geralmente são dor lombar ou lombo-sagrada, claudicação dos membros pélvicos, hiperestesia, automutilação dos membros pélvicos ou da zona lombo-sacra, relutância em saltar, dificuldade em se levantar, subir escadas, sentar ou deitar, cauda caída, arrastamento

dos dedos, incontinência urinária ou fecal ^(43,44). Os défices neurológicos incluem síndrome de neurónio motor inferior ⁽⁴²⁾.

Tabela 8 – Distribuição dos casos de neurologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=17

Neurologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Síndrome vestibular periférica	1	5,9	1	100	0	0
Anisocória	1	5,9	1	100	0	0
Discoespondilite	2	11,8	2	100	0	0
Espondiloartrite	1	5,9	1	100	0	0
Síndrome da cauda equina	4	23,5	4	100	0	0
Fratura vertebral	2	11,8	1	50	1	50
Lesão medular	2	11,8	1	50	1	50
Síndrome de Horner	1	5,9	0	0	1	100
Luxação vertebral	1	5,9	0	0	1	100
Hipoplasia cerebelar	1	5,9	0	0	1	100
Monoparesia	1	5,9	0	0	1	100
Total	17	100	11	64,7	6	35,3

O diagnóstico de SCE é estabelecido através da história clínica, exame físico, exame neurológico e ortopédico e confirmado através de técnicas de imagiologia ⁽⁴²⁾. A radiografia convencional, radiografia de stress, mielografia, epidurografia e discografia têm vindo a ser usadas para diagnosticar SCE, contudo a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são as técnicas de referência ⁽⁴⁵⁾. Não obstante, de acordo com um estudo publicado por Mathew *et al* (2002), a severidade da compressão da cauda equina não se correlaciona com os sinais clínicos ⁽⁴³⁾. Este facto pode em parte ser explicado pela grande capacidade anatómica de reserva do canal vertebral lombo-sagrado, mas também se suspeita que outros mecanismos fisiopatológicos ainda desconhecidos estejam associados. Por este motivo, não se deve definir o diagnóstico de SCE nem optar pelo tratamento cirúrgico descompressivo sem ter em consideração os sinais clínicos ⁽⁴⁶⁾.

O tratamento da SCE pode ser cirúrgico ou não cirúrgico. O tratamento não cirúrgico consiste na administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou analgésicos orais, restrição da atividade física e redução do peso corporal ^(42,43). Outra opção de terapia não cirúrgica são as infiltrações epidurais com corticosteroides de longa ação ⁽⁴³⁾. Estas terapias mais conservativas não curam a doença, estando mais dirigidas para o controlo da dor ⁽⁴²⁾. O tratamento cirúrgico está indicado para os pacientes com dor moderada ou severa e que não respondem às terapias conservativas, ou para os animais com défices neurológicos. O objetivo principal do tratamento cirúrgico é descomprimir a cauda equina e aliviar as raízes nervosas. A técnica normalmente usada é a laminectomia dorsal, podendo-se adicionar outras técnicas, como a fenestração

dorsal, discectomia, foraminotomia e a facetectomia, se for necessária uma maior descompressão medular ⁽⁴²⁾. A estabilização por fixação e fusão está indicada nos casos de subluxação ventral da S1 ou para assegurar a estabilidade lombo-sagrada ⁽⁴²⁾.

1.3.9 Oftalmologia

As afeções associadas à área de oftalmologia observadas com maior frequência foram as ulcerações da córnea (17,4%), uveíte anterior (13%), *phtisis bulbi* (8,7%) e hifema (8,7%). As restantes alterações patológicas acompanhadas nesta área de especialidade foram observadas apenas uma vez (Tabela 9). Catorze dos 23 casos assistidos foram diagnosticados em canídeos e nove em felídeos.

Tabela 9 – Distribuição dos casos de oftalmologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=23

Oftalmologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Conjuntivite	1	4,3	1	100	0	0
Distrofia corneal lipídica	1	4,3	1	100	0	0
Edema da córnea	1	4,3	0	0	1	100
Glaucoma	1	4,3	1	100	0	0
Hifema	2	8,7	1	50	1	50
Pan-uveíte	1	4,3	0	0	1	100
Perfuração da córnea	1	4,3	0	0	1	100
<i>Phtisis bulbi</i>	2	8,7	1	50	1	50
Protusão do globo ocular	1	4,3	1	100	0	0
Queratoconjuntivite seca	1	4,3	1	100	0	0
Subluxação de cristalino (câmara posterior)	1	4,3	1	100	0	0
Úlcera indolente	1	4,3	1	100	0	0
Ulceração da córnea	4	17,4	1	25	3	75
Uveíte anterior	3	13,0	3	100	0	0
Uveíte imunomediada	1	4,3	1	100	0	0
Uveíte fibrinosa	1	4,3	0	0	1	100
Total	23	100	14	60,9	9	39,1

Visto que as ulcerações de córnea foram a patologia com maior expressividade, segue-se um breve resumo sobre as mesmas. A córnea é uma estrutura avascular constituída por quatro camadas, sendo a mais superficial composta por epitélio estratificado e a sua membrana basal, seguindo-se o estroma, a membrana de *Descemet* e, por fim, o endotélio ^(47,48). Uma úlcera corneal é o nome que se atribui a qualquer queratopatia em que ocorra perda do epitélio corneal. O epitélio corneal sofre normalmente uma abrasão constante derivada dos movimentos palpebrais e da dessecação a que está exposto, contudo o *turnover* celular é geralmente

suficiente para impedir que ocorram ulcerações. Desta forma, as úlceras corneais formam-se quando este sistema fica descompensado, ou seja, ocorre disfunção dos mecanismos de proteção epitelial ou aumenta a abrasão da córnea ⁽⁴⁷⁾. A lágrima tem um importante papel na proteção da córnea, juntamente com as pálpebras, sendo a deficiente produção, retenção ou dispersão lacrimal muitas vezes associada a úlceras corneais ⁽⁴⁷⁾. A abrasão também pode aumentar devido a entrópion, agenesia palpebral, tumores palpebrais, quistos dermóides, distiquíase, trauma, trauma químico, corpo estranho, neuropatia craniana ou agentes infecciosos como os herpesvírus ^(47,48).

Para se realizar o diagnóstico deve-se fazer uma inspeção visual completa da conjuntiva, pálpebras e córnea, avaliar a produção de lágrima e a sua composição através do teste de Schirmer e da análise do tempo de rutura do filme lacrimal, coloração da superfície ocular com rosa bengala (reservado a pacientes onde os défices lacrimais não podem ser identificados de outra forma), avaliação dos reflexos palpebrais e corneais, citologia e cultura e, coloração com fluoresceína ^(47,48). A fluoresceína não tingem a membrana de *Descemet*, por isso úlceras muito profundas que atinjam esta membrana, denominadas descemetocel, não são coradas no seu leito, mas sim nas suas margens ⁽⁴⁸⁾.

As úlceras corneais podem ser divididas em úlceras simples, que são aquelas que se curam em sete dias e não envolvem estroma; e complicadas, quando tardam mais de sete dias a recuperar e/ou têm envolvimento do estroma. A ausência de regeneração das úlceras corneais, pode estar relacionado com infeções secundárias, úlcera indolente (úlceras epitelial revestida por uma fina camada de epitélio corneal não aderente) ou a não identificação ou tratamento da causa ⁽⁴⁷⁾.

A parte mais importante do tratamento médico é a identificação e a terapêutica dirigida especificamente para a etiologia da úlcera. O uso de antibiótico tópico, agentes midriáticos, prevenção da automutilação e, em alguns casos, anti-inflamatórios e analgésicos é também muito importante ⁽⁴⁷⁾. Casos severos de infeções por herpesvirus podem necessitar de terapia antiviral específica ⁽⁴⁹⁾. Em úlceras complicadas deve-se assumir que estão infetadas, recolher material para cultura e antibiograma e escolher o antibiótico mais adequado ⁽⁴⁷⁾. Úlceras muito profundas (que envolvam mais de metade do estroma), que não respondam ao tratamento médico ou que demonstrem uma progressão muito rápida, podem beneficiar do tratamento cirúrgico ⁽⁵⁰⁾, nomeadamente *flaps* conjuntivais, *flap* da terceira pálpebra ou tarsorrafia lateral temporária ⁽⁴⁷⁾.

1.3.10 Oncologia

Os diagnósticos realizados com maior frequência na especialidade clínica de oncologia foram os tumores mamários (18,2%), lipomas (13,6%), osteossarcoma (9,1%) e os tumores palpebrais (9,1%). Todas as restantes neoplasias foram observadas apenas uma vez. Nesta área, 72,7% dos 23 pacientes foram canídeos e os restantes 27,3% felídeos (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição dos casos de oncologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=22

Oncologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Adenoma das glândulas hepatoides	1	4,5	1	100	0	0
Carcinoma das células escamosas	1	4,5	0	0	1	100
Hemangiossarcoma cutâneo	1	4,5	1	100	0	0
Linfoma	1	4,5	0	0	1	100
Lipoma	3	13,6	3	100	0	0
Metástases pulmonares	1	4,5	1	100	0	0
Neoplasia intranasal	1	4,5	1	100	0	0
Neoplasia intraocular	1	4,5	1	100	0	0
Neoplasia prostática	1	4,5	1	100	0	0
Neoplasia testicular	1	4,5	1	100	0	0
Osteossarcoma	2	9,1	2	100	0	0
Pólipo na glote	1	4,5	0	0	1	100
Quimiodectoma	1	4,5	0	0	1	100
Tumor palpebral	2	9,1	2	100	0	0
Tumores mamários	4	18,2	2	50	2	50
Total	22	100	16	72,7	6	27,3

Tendo em conta que os tumores mamários foram a neoplasia mais frequente na área de especialidade de oncologia, segue-se uma breve abordagem aos mesmos.

Os tumores mamários são mais comuns nos canídeos que nos felídeos, sendo a neoplasia com maior expressividade em cadelas não castradas ⁽⁵¹⁾. A raça, a idade e a exposição hormonal parecem ser os principais fatores de risco para o desenvolvimento deste tipo de tumores. Nos canídeos de forma menos relevante, a dieta, o peso corporal e a obesidade também podem ser considerados fatores de risco ⁽⁵¹⁾. Os tumores mamários malignos são mais raros em cadelas com menos de cinco anos. O risco de tumor aumenta com a idade, tornando-se significativo por volta dos sete ou oito anos e continuando a aumentar até aos 11-13 anos ⁽⁵¹⁾. De forma semelhante, nos gatos, o risco também aumenta com a idade, tornando-se significativo entre os sete e os nove anos, e aumentando até aos 12-14 anos ⁽⁵¹⁾. Grande parte dos tumores podem ser prevenidos através da esterilização, que caso seja realizada antes do primeiro estro, reduz para 0,5% o risco de se desenvolverem tumores mamários nas cadelas ⁽⁵¹⁾. O efeito protetor da esterilização diminui progressivamente após alguns ciclos éstricos, sendo que a maior parte dos estudos apontam para a ausência de benefícios, relativamente à prevenção de tumores, da esterilização de canídeos com mais de quatro anos de idade ⁽⁵¹⁾. Nos felídeos, a diminuição do risco de desenvolvimento de tumores mamários através da esterilização é de cerca de 91% se esta for realizada antes dos seis meses de idade, decrescendo para os 86% se for feita entre os 7 e os 12 meses e diminuindo até aos 11% se for realizada entre os 13 e os 24 meses, deixando de apresentar benefícios a partir dessa idade ⁽⁵²⁾. A exposição a hormonas exógenas também

aumenta de forma severa o risco de desenvolvimento de tumores mamários, tanto em canídeos como em felídeos ⁽⁵¹⁾.

Os tumores mamários são normalmente fáceis de detetar durante o exame físico. O tamanho dos tumores depende da precocidade e agressividade dos mesmos, podendo também aparecer inflamados, ulcerados ou infetados e os linfonodos regionais podem ou não estar aumentados ⁽⁵¹⁾. O estadio e a presença de sinais clínicos sistémicos apresentam grande variabilidade. De forma geral, quando são diagnosticados em cadelas, não se observam sinais sistémicos e restringem-se às glândulas mamárias ⁽⁵¹⁾.

Devido ao risco de metastização dos tumores mamários, antes de instituir uma terapia, é conveniente realizar um estadiamento clínico através da realização de um hemograma, bioquímica sérica completa, radiografias torácicas (três vistas) e punção aspirativa por agulha fina (PAAF) dos linfonodos regionais ⁽⁵¹⁾. Adicionalmente, em gatas, pode-se realizar também uma ecografia abdominal, urianálise e análise da T4 sérica para verificar a existência de afeções concomitantes ⁽⁵¹⁾. A drenagem linfática das glândulas mamárias é muito complexa, ocorrendo drenagem para vários linfonodos ipsilaterais e contra laterais. Esta variabilidade aumenta em glândulas mamárias neoplásicas ⁽⁵³⁾. Por estes motivos, a colheita de amostra exclusivamente do linfonodo regional mais próximo da glândula afetada não é muito precisa ⁽⁵⁴⁾. O estadiamento clínico dos tumores pode ser feito segundo a versão modificada do sistema publicado por Owens (1970) ⁽⁵⁵⁾ e baseia-se no seu tamanho, envolvimento dos linfonodos e presença de metástases. Nos canídeos, os estadios I, II e III correspondem a tumores com dimensões menores a três centímetros, entre três e cinco centímetros e maiores que cinco centímetros, respetivamente. De forma semelhante, nos felídeos correspondem a tumores com dimensões inferiores a dois centímetros, entre dois e três centímetros e superiores a três centímetros. Em ambas as espécies, o estadio IV corresponde a tumores com metastização nos linfonodos e o estadio V é atribuído a tumores com metastização em tecidos mais distantes, sendo que para a atribuição destes dois estadios, o tamanho do tumor é irrelevante ⁽⁵¹⁾. Este método de estadiamento deve ser usado apenas para tumores epiteliais não inflamatórios e não em sarcomas ⁽⁵¹⁾.

O estadiamento patológico, o tipo de tumor e a invasão vascular, linfática, dos tecidos envolventes e dos linfonodos, fornecem também informação importante para a atribuição de um prognostico ⁽⁵¹⁾.

O tratamento consiste muitas vezes na excisão cirúrgica dos tumores. As atuais recomendações para os canídeos são que para tumores únicos, uma excisão suficientemente abrangente para retirar todo o tumor é adequada ⁽⁵¹⁾. No caso de tumores que se encontrem ulcerados ou aderidos aos tecidos envolventes e com menos de um centímetro, uma mastectomia é suficiente ⁽⁵¹⁾. Em tumores de maiores dimensões é aconselhável a excisão com uma margem lateral de dois centímetros (podendo variar consoante o tamanho do paciente e o tumor) e, uma margem em profundidade que pode incluir a fáscia muscular abdominal e/ou porções da parede abdominal, consoante o tamanho e nível de adesão do tumor ⁽⁵¹⁾. A mastectomia unilateral ou bilateral está indicada para cadelas não esterilizadas com múltiplos

tumores ⁽⁵¹⁾. Já nos felídeos, a mastectomia de toda a cadeia mamária (unilateral ou bilateral consoante as cadeias afetadas) parece ser o mais adequado ⁽⁵¹⁾.

As terapias sistêmicas, como por exemplo a quimioterapia ou a esterilização, são também muitas vezes recomendadas em pacientes com tumores de elevado risco, uma vez que animais com tumores de grandes dimensões com infiltração dos linfonodos e, histologicamente agressivos, não respondem bem ao tratamento exclusivamente cirúrgico ⁽⁵¹⁾. Nos gatos, a terapia cirúrgica juntamente com quimioterapia adjuvante com doxorubicina parece permitir períodos de sobrevivência significativamente maiores ⁽⁵¹⁾.

1.3.11 Pneumologia

Na área de pneumologia foram acompanhados oito casos, dos quais quatro foram diagnosticados em felídeos, três em canídeos e um numa piton-real. A patologia mais frequentemente observado foi o edema pulmonar e a broncopneumonia, ambos com uma Fr de 25% (Tabela 11). Todas as restantes afeções foram observadas apenas uma vez.

Tabela 11 – Distribuição dos casos de pneumologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=8

Pneumologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel		Exóticos	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Broncopneumonia	2	25	1	50	1	50	0	0
Edema pulmonar	2	25	1	50	1	50	0	0
Enfisema subcutâneo	1	12,5	0	0	1	100	0	0
Pneumonia	1	12,5	0	0	0	0	1	100
Pneumonia verminosa	1	12,5	0	0	1	100	0	0
Pneumotórax	1	12,5	1	100	0	0	0	0
Total	8	100	3	37,5	4	50	1	12,5

Tendo em conta que o edema pulmonar é muitas vezes uma situação de emergência e que foi uma das lesões mais vistas nesta área de especialidade, segue-se um breve resumo acerca desta condição. O edema pulmonar consiste na acumulação de fluído extravascular no parênquima pulmonar ou nos alvéolos ⁽⁵⁶⁾ e pode surgir principalmente devido a dois mecanismos fisiopatológicos, a elevação da pressão hidrostática nos capilares pulmonares, ou devido a lesões na barreira microvascular ou no epitélio alveolar, surgindo edema devido ao aumento permeabilidade ⁽⁵⁶⁾. O edema por hipertensão surge normalmente associado a falha cardíaca congestiva do coração esquerdo, ou à administração excessiva de fluidos ⁽⁵⁶⁾. Outras causas em que a fisiopatologia não está ainda bem definida podem também estar na origem de alguns edemas pulmonares ⁽⁵⁶⁾.

O edema pulmonar é relativamente comum em medicina veterinária e pode rapidamente colocar em risco a vida dos animais. O primeiro passo no diagnóstico desta condição patológica é diferenciar entre edema cardiogénico e não cardiogénico ⁽⁵⁶⁾. Em muitos dos casos de edema cardiogénico em canídeos, o aumento da pressão ocorre de forma progressiva, demorando vários meses até que ocorra edemaciação evidente, contudo caso ocorra um aumento agudo na pressão hidrostática, o edema pode também surgir de forma aguda ⁽⁵⁶⁾. Os edemas pulmonares por aumento da permeabilidade tendem a ser mais graves e com cursos mais fulminantes que os edemas por hipertensão ⁽⁵⁶⁾.

Uma vez que o edema pulmonar em última instância diminui a oxigenação, a sintomatologia mais comum está associada a hipoxia e dispneia. A apreciação inicial deve ter como objetivo determinar a gravidade do stresse respiratório e localizar as regiões afetadas, através da avaliação da frequência respiratória, esforço, padrão respiratório, sons respiratórios, auscultação e presença ou ausência de respiração paradoxal ⁽⁵⁶⁾. Geralmente, à auscultação pode-se ouvir crepitação ou sons intensos. A história clínica poderá também dar indicação de causas subadjacentes, como inalação de fumo, vômitos (e consequente pneumonia por aspiração) ou insuficiência cardíaca esquerda ⁽⁵⁶⁾. As técnicas de ultrassonografia podem ajudar a descartar efusão pleural e a avaliar as dimensões do átrio esquerdo. As radiografias torácicas são úteis para encontrar a causa do stresse respiratório e a medição dos gases arteriais ou a pulsioximetria podem dar informação acerca do estado de hipoxia ⁽⁵⁶⁾.

A oxigenoterapia é recomendada e preferencialmente administrada da forma menos stressante possível. A posição do animal é também importante, sendo que o decúbito esternal beneficia as trocas gasosas ⁽⁵⁶⁾. Em casos de lesão pulmonar unilateral, o decúbito esternal ou lateral com o lado afetado no plano inferior são as posições recomendadas ⁽⁵⁶⁾. A fluidoterapia deve ser balanceada de forma a controlar a pressão hidrostática, sem comprometer a perfusão dos órgãos e diminuindo o risco de hipovolemia ⁽⁵⁶⁾. O tratamento médico para edema pulmonar cardiogénico consiste na administração de diuréticos como a furosemida e vasodilatadores como o nitroprussiato de sódio ou a nitroglicerina ⁽⁵⁶⁾.

1.3.12 Teriogenologia e neonatologia

Foram acompanhados 10 casos afetos à especialidade de teriogenologia e neonatologia, sendo que a grande maioria (90%) foram diagnosticados em canídeos. De entre as afeções observadas, a piómetra foi a mais comum constituindo 40% dos casos. Apesar de, em condições normais, não se tratar de uma alteração patológica, os partos foram integrados também nesta análise estatística, tendo sido acompanhados dois. Todos os restantes casos foram observados apenas uma vez (Tabela 12).

Uma vez que a piómetra foi a patologia mais frequente nesta área de especialidade, segue-se um breve resumo sobre a mesma. A piómetra consiste na acumulação de conteúdo purulento no lúmen uterino. Ocorre geralmente nas doze semanas após o estro, contudo pode surgir em

qualquer fase do ciclo éstrico ou mesmo durante a gestação ⁽⁵⁷⁾. É muitas vezes precedida por hiperplasia quística do endométrio (HQE), porém pode-se desenvolver autonomamente ⁽⁵⁸⁾. Pode ser classificada em piómetra aberta, caso exista corrimento vaginal, ou fechada caso isso não se verifique ⁽⁵⁹⁾. As piómetras fechadas devem ser consideradas uma emergência médica devido ao risco de endotoxemia e morte do animal ⁽⁵⁷⁾.

Tabela 12 – Distribuição dos casos de teriogenologia e neonatologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=10

Teriogenologia e neonatologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Fimose	1	10	0	0	1	100
Gestação	1	10	1	100	0	0
Parafimose	1	10	1	100	0	0
Parto	2	20	2	100	0	0
Piómetra	4	40	4	100	0	0
Prolapso vaginal	1	10	1	100	0	0
Total	10	100	9	90	1	10

Esta condição parece afetar principalmente cadelas adultas, que tenham desenvolvido vários ciclos éstricos, nulíparas ou com idades superiores aos quatro anos ⁽⁵⁷⁾. As terapias hormonais com progestagénios ou estrogénios e anomalias anatómicas da vagina ou do vestíbulo, também podem predispor para o desenvolvimento de piómetra ⁽⁵⁷⁾.

A progesterona tem um papel importante na patogénese da doença uma vez que produz imunossupressão, estimula a produção de secreções pelas glândulas do endométrio, leva ao encerramento da cérvix e atua como mediadora da HQE ⁽⁶⁰⁾. A hiperplasia quística do endométrio provoca alterações degenerativas do útero, conferindo condições oportunas para o desenvolvimento de microrganismos. O útero é então invadido por agentes patogénicos oportunistas (a *Escherichia coli* é o agente mais comumente isolado) que vão proliferar dada a existência de condições favoráveis para o seu desenvolvimento ⁽⁶⁰⁾.

O sinal clínico mais comum em casos de piómetra aberta é a existência de corrimento vaginal nauseabundo, que pode ser de sanguinolento a mucopurulento ^(57,60), letargia, depressão, anorexia, poliúria, vómitos e diarreia ⁽⁵⁷⁾, sendo que geralmente apresentam menos sintomatologia sistémica que os casos de piómetra fechada ⁽⁵⁷⁾. Nesta última, as pacientes encontram-se geralmente muito afetadas, com sinais muito marcados de depressão, letargia, polidipsia, poliúria, vómitos, diarreia, desidratação e possivelmente, distensão abdominal ^(57,60). Estados febris podem estar presentes, contudo animais com toxemia apresentam-se normalmente hipotérmicos ⁽⁵⁷⁾. Uma citologia ao corrimento vaginal pode ser muito útil para o diagnóstico. As piómetras estão normalmente associadas a leucocitose, com neutrofilia e desvio à esquerda, monocitose, anemia normocítica e normocrómica, azotemia, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia e acidose metabólica ^(57,60).

A ecografia é uma ferramenta muito útil para o diagnóstico de piómetra, detetando-se o espessamento da parede uterina, a distensão do lúmen e a presença de conteúdo fluido heterogêneo com possível floculação ⁽⁶⁰⁾. A radiografia é geralmente inconclusiva ⁽⁵⁷⁾.

O tratamento indicado para fêmeas sem interesse reprodutivo é a ovariosterectomia (OVH). A paciente deve ser devidamente estabilizada antes da cirurgia, através de fluidoterapia, antibióticos de largo espectro, avaliação renal e hepática e tratamento apropriado das alterações encontradas ⁽⁶⁰⁾. Vários protocolos de terapias médicas têm sido descritos, assentando todos nos mesmos princípios, ou seja, primeiramente deve-se inibir os efeitos da progesterona provocando a luteólise ou evitando que a progesterona se ligue aos seus recetores, promover a dilatação da cérvix, induzir a contração uterina e o seu esvaziamento, inibir o crescimento bacteriano e facilitar a regeneração uterina ⁽⁶⁰⁾. Se a terapia médica não revelar melhorias nas 48h seguintes ao início do tratamento ou ocorrer deterioramento da situação clínica da paciente, então a OVH deve ser realizada assim que possível ⁽⁵⁸⁾.

1.3.13 Traumatologia

A traumatologia foi a segunda área de especialidade mais representativa, com um total de 35 casos observados. A grande maioria das afeções foram diagnosticadas em canídeos (80%). Dois dos casos acompanhados ocorreram em animais exóticos, mais concretamente foi observada uma fratura de carapaça numa tartaruga-de-ouvido-vermelho e um caso de deformação das articulações dos membros posteriores num pato doméstico. A patologia mais frequentemente observada foi a displasia da anca, contabilizando 25,7% do total de casos observados nesta área (Tabela 13).

Uma vez que a displasia de anca foi a patologia mais frequente, segue-se um breve resumo acerca da mesma. A displasia da anca é uma doença hereditária e não congénita, que afeta principalmente cães de raças grandes ou gigantes ⁽⁶¹⁾ e pode ser condicionada por vários fatores ambientais ⁽⁶²⁾. De forma genérica, pode-se dizer que existem dois tipos de pacientes que se apresentam à consulta com sinais clínicos evidentes de displasia da anca, os cães jovens com instabilidade da articulação da anca e dor e os animais adultos com dor crónica derivada da osteoartrite ⁽⁶²⁾. Os sinais clínicos mais comuns são as alterações na marcha como a rigidez dos membros, redução da amplitude dos passos, redução da resistência nas caminhadas, claudicação, dificuldade em se levantar, subir escadas ou saltar ⁽⁶¹⁾. Um exame físico completo é muito importante para estabelecer o diagnóstico e, deve incluir, observação do paciente em repouso, em marcha, em trote e após exercício intenso ⁽⁶²⁾. Outros testes devem ser realizados para obter mais informações sobre a articulação da anca, nomeadamente os testes de Ortolani, Bardens e Barlow que dão indicação sobre a laxitude da articulação da anca (importante avaliar principalmente em animais jovens) e a verificação da amplitude de movimento e a palpação para verificar a existência de osteoartrite ⁽⁶²⁾. O estudo radiológico da articulação com o animal posicionado em decúbito dorsal, os membros posteriores em extensão, paralelos um ao outro e

com os joelhos rodados internamente, fornece dados importantes para avaliar a congruência articular e detetar sinais de osteoartrite ⁽⁶³⁾. Pode recorrer-se a radiografias de stresse que permitem verificar a existência de laxitude da articulação ⁽⁶³⁾.

Tabela 13 – Distribuição dos casos de traumatologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=35

Traumatologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel		Exóticos	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Artrite infecciosa	1	3	1	100	0	0	0	0
Artrose do carpo	2	5,7	1	50	1	50	0	0
Artrose do cotovelo	1	3	1	100	0	0	0	0
Artrose da articulação femorotibiopatelar	1	3	1	100	0	0	0	0
Bursite	1	3	1	100	0	0	0	0
Deformação articular	1	3	0	0	0	0	1	100
Displasia de anca	9	25,7	9	100	0	0	0	0
Fratura de carapaça	1	3	0	0	0	0	1	100
Fratura de mandíbula	1	3	0	0	1	100	0	0
Fratura de fémur	1	3	1	100	0	0	0	0
Fratura pélvica	2	5,7	1	50	1	50	0	0
Fratura de rádio e ulna	2	5,7	2	100	0	0	0	0
Fratura de escápula	1	3	1	100	0	0	0	0
Hérnia abdominal externa	2	6	1	50	1	50	0	0
Luxação sacro-pélvica	1	3	0	0	1	100	0	0
Miosite	3	8,6	3	100	0	0,0	0	0
Osteomielite	2	5,7	2	100	0	0	0	0
Rutura de ligamento cruzado anterior	2	5,7	2	100	0	0	0	0
Subluxação do ombro	1	3	1	100	0	0	0	0
Total	35	100	28	80,0	5	14,3	2	5,7

O tratamento depende da idade do animal, grau de desconforto, achados do exame físico e do estudo radiológico, intenção do proprietário e disponibilidade económica ⁽⁶³⁾. O tratamento cirúrgico é indicado para animais adultos em que o tratamento conservativo não é efetivo, ou animais jovens em que o proprietário deseje atrasar a progressão da doença degenerativa articular e aumentar a probabilidade de bom funcionamento do membro a longo termo, ou pacientes jovens em que a performance atlética é desejada ⁽⁶³⁾. Existem várias opções cirúrgicas disponíveis, como é o caso da sinfisiodese púbica juvenil, osteotomia, colocação de prótese total da anca e excisão da cabeça e colo femorais ⁽⁶³⁾. O tratamento conservativo pode ser dividido em duas fases, uma de tratamento a curto-prazo e outra a longo-prazo. A fase inicial da terapia requer um período de repouso total de 10-14 dias. A reabilitação física intensiva é aconselhada,

assim como a administração de AINEs, que está indicada para alívio da dor e facilitar as terapias de reabilitação. Posteriormente, a longo-prazo, deve-se proceder ao controlo do peso corporal, realização de exercício de forma adequada, administração de AINEs, apenas se necessário e reabilitação física ⁽⁶³⁾.

1.3.14 Urologia e nefrologia

A maioria dos casos afetos à especialidade clínica de urologia e nefrologia, mais concretamente 73,3%, foram diagnosticados em felídeos e os restantes 26,7% em canídeos. Os casos observados com maior frequência foram os casos de doença do trato urinário inferior felino (FLUTD, na sigla inglesa) com uma frequência relativa de 33,3%, seguindo-se os casos de insuficiência renal aguda (20%), infeção urinária (13,3%) e urolitíase (13,3%) (Tabela 14). Todos as restantes doenças foram observadas apenas uma vez.

Tabela 14 – Distribuição dos casos de urologia e nefrologia, consoante as afeções observadas por espécie (Fi, Fr (%)). n=15

Urologia e nefrologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
FLUTD	5	33,3	0	0	5	100
Infeção urinária	2	13,3	0	0	2	100
Insuficiência renal aguda	3	20	1	33,3	2	66,7
Pioureter	1	6,7	1	100	0	0
Ureter ectópico	1	6,7	1	100	0	0
Urolitíase	2	13,3	1	50	1	50
Uroperitoneu	1	6,7	0	0	1	100
Total	15	100	4	26,7	11	73,3

Uma vez que a FLUTD foi a patologia registada com maior frequência, segue-se uma descrição sumária acerca da mesma. A FLUTD engloba um conjunto de alterações que podem afetar a bexiga ou a uretra dos gatos ⁽⁶⁴⁾. Os sinais clínicos são geralmente similares independentemente da causa e incluem disúria, estrangúria, hematória, polaquiúria, periúria ⁽⁶⁵⁾, obstrução uretral e alterações comportamentais ⁽⁶⁴⁾. A causa mais comum é a cistite idiopática felina (CIF), mas pode também ser provocada por urolitíase, tampões uretrais, infeção urinária, malformações anatómicas, neoplasia, alterações comportamentais e alterações neurológicas ^(64, 65). Esta doença é mais frequente em gatos que habitam exclusivamente dentro de casa, provenientes de locais com vários animais, aumentando o risco em animais obesos, sedentários ou alimentados apenas com ração seca. As causas obstrutivas ocorrem geralmente em machos castrados ⁽⁶⁵⁾.

Uma vez que os sinais clínicos normalmente não são representativos da causa da FLUDT, o diagnóstico deve-se basear na história clínica, exame físico, duração da crise, urianálise com avaliação do sedimento, cultura de urina e técnicas de imagiologia realizadas ao trato urinário ⁽⁶⁵⁾. Estas últimas podem ir desde radiografia abdominal, estudo ecográfico do sistema urogenital, radiografia com contraste ou uretoscopia ⁽⁶⁵⁾.

O tratamento varia consoante a causa associada, sendo que quando não é possível identificar uma causa, institui-se a terapia recomendada para a CIF. A maioria dos casos de CIF são autolimitantes e resolvem-se por si só em 5-10 dias, contudo o tratamento é aconselhado uma vez que esta condição pode ser bastante dolorosa, coloca o animal sobre um elevado nível de stress, pode levar a automutilação, obstrução uretral e alterações comportamentais ⁽⁶⁴⁾. O tratamento da CIF é paliativo, pois desconhece-se a causa e a cura, sendo o principal objetivo da terapia reduzir a severidade e a recorrência dos episódios da doença. Estes objetivos são principalmente atingidos com a redução dos níveis de stress do animal através do enriquecimento ambiental, implementação de uma dieta húmida, restabelecimento dos glicosaminoglicanos (camada protetora da parede da bexiga), se necessário, aliviar o espasmo uretral e, em casos com historial de várias recorrências, administração de antidepressivos tricíclicos ⁽⁶⁴⁾.

1.4 Clínica cirúrgica

Nesta área foram acompanhados 147 casos, dos quais 57,8% foram em canídeos, 40,8% em felídeos e, apenas 1,4% em animais exóticos (Tabela 15). Nesta área incluem-se todos os procedimentos cirúrgicos realizados, divididos pelas áreas de cirurgia de tecidos moles, odontologia, ortopedia e outros procedimentos cirúrgicos. Todos os procedimentos cirúrgicos acompanhados, foram-no na função de cirurgião, ajudante de cirurgião, instrumentista, anestesiologista ou circulante. Estão também incluídas nesta área as avaliações pré-anestésicas realizadas rotineiramente antes de qualquer cirurgia realizada e que incluía um exame físico completo, eletrocardiograma, hemograma, bioquímica sérica básica e radiografia torácica de três vistas. As consultas de seguimento dos casos cirúrgicos estão também abrangidas na área da clínica cirúrgica. As cirurgias de tecidos moles foram as que tiveram maior expressividade (46,3%).

Tabela 15 – Distribuição da casuística da área da clínica cirúrgica (Fi, Fr (%)). n=147

Clínica cirúrgica	Fi	Fr (%)	Can		Fel		Exóticos	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Avaliação pré-anestésica	17	11,6	11	64,7	6	35,3	0	0
Cirurgia de tecidos moles	68	46,3	37	54,4	30	44,1	1	1,5
Ondontologia	2	1,4	0	0	2	100	0	0
Ortopedia	8	5	3	38	5	63	0	0
Outros procedimentos	23	16	14	61	8	35	1	4
Consultas de seguimento	29	19,7	20	69	9	31	0	0
Total	147	100	85	57,8	60	40,8	2	1,4

1.4.1 Cirurgia de tecidos moles

Foram acompanhadas 68 cirurgias a tecidos moles, 37 das quais foram realizadas em canídeos, 30 em felídeos e uma a um animal exótico, mais concretamente a um leporídeo. A cirurgia mais frequente foi a ovariectomia, contabilizando 36,8% dos procedimentos realizados (Tabela 16).

Tabela 16 – Distribuição da casuística das cirurgias de tecidos moles, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=68

Cirurgia de tecidos moles	Fi	Fr	Can		Fel		Exóticos	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Cistotomia	1	1,5	1	100	0	0	0	0
Enterotomia	1	1,5	1	100	0	0	0	0
Enucleação	5	7,4	2	40	3	60	0	0
Episioplastia	1	1,5	1	100	0	0	0	0
Gastrotomia	1	1,5	1	100	0	0	0	0
Esplenectomia	2	2,9	2	100	0	0	0	0
Herniorrafia	2	2,9	0	0	2	100	0	0
Laceração traumática	14	20,6	11	78,6	3	21,4	0	0
Mastectomia	3	4,4	2	66,7	1	33,3	0	0
Nefrectomia	1	1,5	1	100	0	0	0	0
Nodulectomia	2	2,9	2	100	0	0	0	0
Orquiectomia	10	14,7	6	60	3	30	1	10
Ovariectomia	25	36,8	7	28	18	72	0	0
Total	68	100	37	54,4	30	44,1	1	1,5

1.4.2 Odontologia

Apenas dois procedimentos foram realizados na área da odontologia, uma destartarização e uma extração de peças dentárias, ambos em felídeos.

1.4.3 Cirurgia ortopédica

Apenas oito procedimentos cirúrgicos ortopédicos foram acompanhados durante o estágio, sendo que 62,5% dos mesmos foram realizados em felídeos e os restantes em canídeos (Tabela 17). Foram realizadas duas amputações a membros posteriores e duas estabilizações de fraturas através da colocação de tala. Todos os restantes procedimentos foram observados apenas uma vez. O reduzido número de casos registados nesta área de especialidade cirúrgica pode-se ter devido, por um lado, ao facto do estágio ter coincido com um breve período de reestruturação deste serviço, por outro, ao facto de muitos dos casos candidatos a cirurgia ortopédica serem inicialmente sujeitos a terapia conservadora que, por ter bons resultados, acaba por reduzir a necessidade de intervenção cirúrgica.

Tabela 17 – Distribuição da casuística das cirurgias ortopédicas, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=8

Cirurgia ortopédica	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Amputação do membro anterior	1	12,5	0	0	1	100
Amputação do membro posterior	2	25	0	0	2	100
Artrodese de carpo	1	12,5	1	100	0	0
Caudectomia	1	12,5	0	0	1	100
Colocação de tala em membro fraturado	2	25	1	50	1	50
Avanço da tuberosidade tibial	1	12,5	1	100	0	0
Total	8	100	3	37,5	5	62,5

1.4.4 Outros procedimentos cirúrgicos

Neste subgrupo da área da clínica cirúrgica inserem-se procedimentos menos específicos como as biópsias, drenagens de abscessos e de otomatomas, infiltrações intra-articulares e intubações (Tabela 18). A maioria dos procedimentos (60,9%) foram realizados em canídeos. Apenas um foi realizado num animal exótico, mais concretamente foi colocado um tubo de esofagostomia numa tartaruga-de-ouvido-vermelho.

Tabela 18 – Distribuição da casuística de procedimentos cirúrgicos inespecíficos, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=23

Outros procedimentos cirúrgicos	Fi	Fr (%)	Can		Fel		Exóticos	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Biopsia	2	8,7	2	100	0	0	0	0
Colocação de tubo de esofagostomia	3	13	0	0	2	66,7	1	33,3
Drenagem de abscesso	5	21,7	3	60	2	40	0	0
Drenagem de otopneumotorax	2	8,7	2	100	0	0	0	0
Infiltração intra-articular de corticosteroides	3	1,8	3	100	0	0	0	0
Infiltração intra-articular de fatores de crescimento	4	2,5	4	100	0	0	0	0
Intubação nasoesofágica	4	2,5	0	0	4	100	0	0
Total	23	100	14	60,9	8	34,8	1	4,3

1.5 Exames complementares de diagnóstico

Neste segmento do relatório encontram-se expostos os exames complementares de diagnóstico acompanhados durante o estágio. Encontram-se divididos nas categorias de hematologia e serologia, imagiologia e outros exames de diagnóstico.

1.5.1 Hematologia e sorologia

Foram realizados 261 exames complementares de diagnóstico nas áreas da hematologia e sorologia, sendo que o hemograma (42,9%) e as análises bioquímicas séricas (42,5%) se destacam de forma evidente dos restantes exames realizados (Tabela 19).

Tabela 19 – Distribuição dos exames complementares de diagnóstico hematológicos e sorológicos, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=261

Hematologia e serologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Bioquímicas séricas	111	42,5	51	45,9	60	54,1
Curva de glicémia	2	0,8	2	100	0	0
Doseamentos hormonais	3	1,1	2	66,7	1	33,3
Gota fresca - pesquisa de microfilárias	10	3,8	10	100	0	0
Hemograma	112	42,9	52	46,4	60	53,6
Proteinograma	8	3,1	8	100	0	0
Provas de coagulação	2	0,8	1	50	1	50
Serologia de doenças infecciosas	13	5,0	7	53,8	6	46,2
Total	261	100	133	51	128	49

1.5.2 Imagiologia

Como se pode constatar através da observação da Tabela 20, foram realizados 173 exames complementares de diagnóstico na área da imagiologia, sendo que destes o que foi realizado com maior frequência foi a radiografia torácica (28,3%), seguindo-se a ecografia abdominal (22%).

Tabela 20 – Distribuição dos exames complementares de diagnóstico imagiológicos, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=173

Imagiologia	Fi	Fr (%)	Can		Fel		Exóticos	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Abdominocentese	5	2,9	0	0	5	100	0	0
Cistocentese	11	6,4	5	45,5	6	54,5	0	0
Ecocardiografia	11	6,4	9	81,8	2	18,2	0	0
Ecografia abdominal	38	22	19	50	18	47,4	1	2,6
Ecografia da tiroide	1	0,6	1	100	0	0	0	0
Ecografia ocular	1	0,6	1	100	0	0	0	0
Endoscopia digestiva alta	1	0,6	1	100	0	0	0	0
Inseminação intrauterina com endoscopia	1	0,6	1	100	0	0	0	0
Mielografia	1	0,6	0	0	1	100	0	0
Radiografia abdominal	13	7,5	7	53,8	6	46,2	0	0
Radiografia de coluna vertebral	8	4,6	6	75	2	25	0	0
Radiografia de corpo inteiro	2	1,2	0	0	0	0	2	100
Radiografia de crânio	4	2,3	1	25	3	75	0	0
Radiografia de membro anterior	9	5,2	7	77,8	2	22,2	0	0
Radiografia de membro posterior	7	4	5	71,4	1	14,3	1	14,3
Radiografia pélvica	11	6,4	7	63,6	4	36,4	0	0
Radiografia torácica	49	28,3	23	46,9	26	53,1	0	0
Total	173	100	93	53,8	76	43,9	4	2,3

1.5.3 Outros exames complementares de diagnóstico

A Tabela 21 expõe os exames complementares de diagnóstico assistidos afetos a diversas áreas. Todos os procedimentos aqui contabilizados envolveram a participação do estagiário na sua realização, não tendo, no entanto, elaborado o diagnóstico de cada um deles.

Tabela 21 – Distribuição dos exames complementares de diagnóstico de várias áreas, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=156

Outros exames complementares de diagnóstico	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Análise coprológica - pesquisa de parasitas	10	6,4	7	70	3	30
Citologia auricular	6	3,8	4	66,7	2	33,3
Citologia de líquido articular	1	0,6	1	100	0	0
Citologia de massas	11	7,1	8	72,7	3	27,3
Citologia de medula óssea	1	0,6	1	100	0	0
Citologia de pústulas	1	0,6	1	100	0	0
Citologia de secreção ocular	1	0,6	1	100	0	0
Citologia vaginal	1	0,6	1	100	0	0
Eletrocardiograma	35	22,4	23	65,7	12	34,3
Estudo de efusão	5	3,2	0	0	5	100
Medição de pressão arterial com doppler vascular	2	1,3	1	50	1	50
Punção da cisterna magna	1	0,6	0	0	1	100
Punção lombar	1	0,6	0	0	1	100
Raspagem cutânea	4	2,6	4	100	0	0
Esfregaço por aposição por técnica da fita-cola	8	5,1	7	87,5	1	12,5
Teste da fluoresceína	20	12,8	9	45	11	55
Teste de Shirmer	19	12,2	8	42,1	11	57,9
Teste de supressão pela dexametasona	2	1,3	2	100,0	0	0,0
Teste rápido parvovírus/coronavírus	6	3,8	6	100	0	0
Urianálise tipo II	21	13,5	9	42,9	12	57,1
Total	156	100	93	59,6	63	40,4

Podemos então verificar que dos exames apresentados na tabela anteriormente referida, o eletrocardiograma, a urianálise tipo II, o teste da fluoresceína e o teste de Schirmer foram os mais frequentemente realizados.

1.6 Outros procedimentos

Na Tabela 22 estão contabilizados todos os procedimentos acompanhados que por algum motivo não se enquadravam em nenhuma das seções anteriores.

Tabela 22 – Distribuição dos procedimentos variados, segundo o procedimento realizado e a espécie animal (Fi, Fr (%)). n=7

Outros procedimentos	Fi	Fr (%)	Can		Fel	
			Fi	Fr (%)	Fi	Fr (%)
Colheita de sêmen	1	12,5	1	100	0	0
Eutanásia	4	50,0	0	0	4	100
Quimioterapia	1	12,5	0	0	1	100
Reanimação cardiorrespiratória	2	25,0	1	50	1	50
Total	8	100	2	25,0	6	75,0

III. Monografia: Manifestações clínicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV)

1. Introdução

O vírus da imunodeficiência felina é um vírus pertencente à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e do gênero *Lentivirus*, que afeta os gatos domésticos, tendo também elevada prevalência em vários felídeos silvestres ^(66,67). Foi descrito pela primeira vez em 1986 numa residência com vários gatos, onde muitos deles apresentavam sinais compatíveis com imunodeficiência, mas não eram portadores do FeLV ^(68,69). É o agente causador de uma das doenças infecciosas mais comuns em gatos em todo o mundo ⁽⁷⁰⁾, a imunodeficiência felina, estando o aumento da incidência relacionado com o aumento da densidade populacional de felídeos ⁽⁷¹⁾.

O FIV pode provocar síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) em felídeos, aumentando a vulnerabilidade para contrair infecções oportunistas, doenças neurológicas e tumores. Contudo, a maioria dos animais infetados não chega a desenvolver uma síndrome clínica severa, inclusivamente, muitos dos animais acabam por morrer com idade avançada e devido a causas não relacionadas com o FIV ⁽⁷⁰⁾.

De forma geral, os animais infetados que recebem cuidados adequados têm uma esperança média de vida semelhante à dos animais sãos, com uma qualidade que se mantém relativamente elevada por um longo período de tempo ⁽⁷⁰⁾.

2. Noções gerais sobre a fisiologia do sistema imunitário

O organismo dos mamíferos possui normalmente um conjunto de características que o tornam num ambiente favorável para suportar vida. Tem bastante humidade, nutrientes e uma temperatura relativamente quente, tornando-se num local bastante atrativo para o desenvolvimento de microrganismos. Isto é claramente perceptível, por exemplo, em cadáveres, os quais poucas horas após o óbito, são invadidos por microrganismos que aceleram a sua decomposição. Porém, animais vivos e saudáveis são altamente resistentes a infeções. Esta proteção é resultado de uma série de mecanismos de defesa corelacionados que protegem o organismo contra agentes estranhos invasores e que constituem o sistema imunitário. A falha deste sistema pode ser resultado da sua destruição ou da evasão dos mecanismos de defesa pelos agentes patogénicos. O sistema imunitário é portante essencial para a sobrevivência dos mamíferos ⁽⁷²⁾.

2.1. Mecanismos de defesa

Tendo em conta que a capacidade de exclusão de agentes invasores é essencial para a sobrevivência dos organismos vivos, estes possuem uma série de barreiras com a função de os protegerem desses agentes.

2.1.1. Barreiras físicas

As barreiras físicas constituem os mecanismos de proteção utilizados inicialmente pelo organismo com o propósito de o defender contra a invasão por agentes externos. Aqui incluem-se a pele e os respetivos anexos, bem como as mucosas. A integridade da pele é muito importante para a exclusão efetiva de agentes invasores, havendo o risco de ocorrer infeção quando esta se encontra lesionada. Noutras superfícies do organismo, como por exemplo no trato respiratório ou gastrointestinal, são também usados diversos mecanismos que ajudam a manter a integridade das superfícies, atuando como barreira física e excluindo os agentes invasores. Exemplos destes mecanismos são os espirros, tosse e a produção de muco, no caso do trato respiratório; o vômito e a diarreia no trato gastrointestinal e, por exemplo, a direção do fluxo de urina no sistema urinário ⁽⁷²⁾.

A existência de uma flora intestinal e cutânea normal e bem estabelecida, também é benéfica na prevenção da invasão por agentes externos ⁽⁷²⁾.

2.1.2. Imunidade inata

O segundo conjunto de mecanismos de defesa é composto por várias barreiras químicas e celulares, que atuam de forma rápida e inespecífica. A imunidade inata é sustentada pelo facto de que os agentes invasores são normalmente bastante distintos dos componentes do próprio organismo. Existem então enzimas capazes de digerir componentes bacterianos, proteínas que se podem conectar aos agentes invasores acelerando a sua destruição e, células dotadas da capacidade de reconhecer moléculas associadas a agentes invasores e destruí-los ⁽⁷²⁾.

Um aspeto importante relativamente à imunidade inata é a sua capacidade de focar os seus mecanismos de defesa em locais específicos, onde se localizam os agentes invasores, surgindo assim o processo de inflamação. No decorrer da inflamação, as alterações nos tecidos provocadas pela sua lesão ou invasão por microrganismos, resultam num aumento do fluxo sanguíneo e acumulação de células capazes de atacar e destruir os agentes invasores. Estas células são principalmente macrófagos e neutrófilos, que atuam de forma a eliminar a maioria dos agentes invasores e conseqüentemente prevenir a sua propagação pelo resto do organismo. Neste processo participam também certas enzimas que são ativadas aquando da presença de agentes invasores no organismo e que atuam de forma a contribuir para a sua eliminação. Estas enzimas são denominadas sistema do complemento ⁽⁷²⁾.

Os mecanismos de defesa inata não são dotados de qualquer forma de memória, porém estão aptos a atuar imediatamente após a invasão do organismo por agentes externos ⁽⁷²⁾.

2.1.3. Imunidade adquirida

O sistema de imunidade adquirida tem a capacidade de reconhecer e memorizar determinados componentes dos agentes invasores, de forma a promover uma resposta mais rápida e eficaz em infecções subsequentes, através de uma resposta adaptativa. Este sistema demora vários dias até se tornar efetivo, porém é muito eficiente ⁽⁷²⁾.

A principal característica diferenciadora dos mecanismos de imunidade inata e adquirida, encontra-se nos recetores utilizados para reconhecer os agentes invasores. No caso dos mecanismos de imunidade inata, são usados recetores preexistentes que se conectam a moléculas ou padrões moleculares encontrados frequentemente nestes agentes. Já as células que integram o sistema de imunidade adquirida produzem aleatoriamente um elevado número de recetores estruturalmente únicos e capazes de se ligarem a uma enorme variedade de moléculas. Deste modo, uma vez que estes recetores são gerados aleatoriamente, não estão predestinados a reconhecer nenhuma molécula específica, conjuntamente, são capazes de reconhecer praticamente qualquer agente estranho ⁽⁷²⁾. Os mecanismos de defesa adquirida têm então a capacidade de reconhecer os agentes invasores, destruí-los e reter a memória, de forma a que a resposta a um novo “encontro” com o mesmo agente seja mais rápida e eficiente ⁽⁷²⁾.

O sistema de imunidade adquirida atua através de duas vertentes principais, consoante o tipo de agente invasor. Uma das vertentes defende o organismo contra agentes extracelulares ou exógenos, através da utilização de determinadas proteínas denominadas anticorpos, num processo designado resposta imunitária humoral. A outra vertente atua contra agentes intracelulares ou endógenos, com a capacidade de invadir as células. Neste caso, células especializadas destroem as células infetadas, num processo designado resposta imunitária mediada por células ou resposta imunitária celular ⁽⁷²⁾.

De forma genérica, o sistema de imunidade adquirida é constituído por quatro componentes principais, nomeadamente ⁽⁷²⁾:

- Células com aptidão para captar e processar substâncias com a capacidade de desencadear uma resposta imunitária, designados antigénios e, posteriormente, apresenta-los a outras células do sistema imunitário. Nesta categoria estão inseridas várias células, nomeadamente as células dendríticas e macrófagos;

- Células com recetores para os antigénios processados. Estas células tem a capacidade de se ligarem ao antigénio e desencadear uma resposta adequada. Nesta categoria estão inseridos os linfócitos;

- Células que, após ativação pelo antigénio, produzem anticorpos específicos ou participam numa resposta imune mediada por células, contra esse mesmo antigénio. Aqui estão incluídos

os linfócitos T, que intervêm na resposta mediada por células e, os linfócitos B, que participam na resposta humoral;

- Células que memorizam a resposta imunitária e que têm a capacidade de reagir rapidamente caso ocorra um reencontro com o mesmo antígeno. Nesta categoria inserem-se também os linfócitos T de memória.

Refere-se também a existência de outros tipos de linfócitos T com a capacidade de regular a resposta imunitária, nomeadamente os linfócitos T *helper* (Th), que a promovem e os linfócitos T reguladores (Treg), que a inibem ⁽⁷²⁾.

2.2. Componentes do sistema imunitário

Quando um agente patogénico invade os tecidos do organismo, pode ser destruído através da ação de péptidos antimicrobianos, do sistema complemento ou por ação de células ⁽⁷²⁾.

As células que compõem o sistema imunitário, incluindo os seus precursores são, de forma generalizada, denominadas leucócitos. A população destas células é constituída por várias subpopulações que derivam de dois precursores distintos. Os granulócitos e monócitos, têm como precursores as células-tronco mieloides e desenvolvem-se quase exclusivamente na medula óssea. Já os linfócitos têm como precursoras as células-tronco linfoides e o seu desenvolvimento, apesar de também ocorrer na medula óssea, acontece principalmente nos linfonodos, baço e no timo de animais imaturos, sendo por isso menos afetados em situações de aplasia medular, por exemplo ^(72,73).

Os valores plasmáticos normais de cada população de leucócitos nos felídeos, estão descritos na Tabela 23.

Tabela 23 – Valores de referência dos leucócitos em felídeos, segundo o estudo publicado por Moritz *et al* (2004) ⁽⁷⁴⁾. O valor mínimo apresentado na tabela equivale ao 2.5º percentil e o valor máximo corresponde ao 97.5º percentil dos dados obtidos no estudo referido anteriormente.

Parâmetro	Unidade	Mínimo	Máximo
Leucócitos	10 ⁹ /L	7.73	18.6
Neutrófilos totais	%	40.54	86.2
Eosinófilos	%	0.49	18.06
Basófilos	%	0.02	0.64
Monócitos	%	0.94	9.24
Linfócitos	%	6.31	50.03

2.2.1. Granulócitos

Os granulócitos têm esta designação por possuírem grânulos no citoplasma. Existem três populações de granulócitos, que se distinguem através das propriedades de coloração dos seus grânulos, ou seja, as células cujos grânulos são corados por colorações básicas são os basófilos, aquelas em que os grânulos são corados por colorações ácidas são os eosinófilos e, por fim, os granulócitos cujos grânulos não têm propriedades ácidas nem básicas são os neutrófilos ⁽⁷²⁾.

2.2.1.1. Eosinófilos:

Os eosinófilos são células polimorfonucleares, com grânulos citoplasmáticos que adquirem uma coloração avermelhada quando corados com corantes ácidos de rotina, como a eosina. A sua principal função é a desativação da histamina ou de compostos tóxicos semelhantes à histamina. Também inibem o desenvolvimento de edema e são capazes de efetuar fagocitose. Estão principalmente associados a reações de hipersensibilidade do tipo I e à destruição de parasitas ^(72,73).

2.2.1.2. Neutrófilos:

Os neutrófilos imaturos, também designados neutrófilos em banda, não possuem núcleos lobolados, porém, à medida que a célula vai amadurecendo, o núcleo torna-se cada vez mais lobulado. Os neutrófilos maduros estão presentes no organismo em três *pools* distintas, nomeadamente uma *pool* circulante, uma *pool* na medula óssea e uma *pool* marginal composta por células sequestradas nos capilares sanguíneos. Quando ocorrem infeções bacterianas, o número de neutrófilos circulantes pode aumentar até dez vezes, devido à libertação dos neutrófilos da *pool* da medula óssea e da *pool* marginal. A principal função dos neutrófilos é capturar e destruir os agentes invasores por fagocitose ^(72,73).

2.2.1.3. Basófilos:

Os basófilos são células semelhantes aos neutrófilos, porém possuem grânulos que adquirem uma coloração azul-escura quando corados com corantes básicos como a hematoxilina. Estas células estão intimamente relacionadas com os mastócitos, partilhando a função de libertar grânulos contendo histamina e, conseqüentemente, iniciar uma resposta inflamatória. O seu aumento pode estar associado, por exemplo, a reações de hipersensibilidade, hipotireoidismo ou sensibilização a antigénios. O seu decréscimo não tem significado clínico ⁽⁷³⁾.

2.2.2. Monócitos e macrófagos

Os monócitos são, normalmente, os maiores leucócitos em circulação. Têm origem na medula óssea, posteriormente migram através dos vasos sanguíneos para os tecidos, onde passam a ser denominados macrófagos. São atraídos por produtos bacterianos, por produtos resultantes da ativação do complemento e por moléculas libertadas por tecidos e células lesadas. A sua principal função é a fagocitose. Diferem dos neutrófilos na velocidade de resposta, sendo mais lentos, na aptidão antimicrobiana onde são mais eficientes e na capacidade de gerarem uma resposta imunitária envolvendo a imunidade adquirida. Os macrófagos conseguem detetar agentes virais e microbianos invasores e de responder à sua presença através da produção de citocinas, principalmente a interleucina 1 e o fator de necrose tumoral alfa ^(72,73).

2.2.3. Células dendríticas

As células dendríticas são células cuja principal função é apresentar antígenos aos linfócitos T, sendo aproximadamente cem vezes mais eficientes nesta tarefa que as restantes células apresentadoras de antígenos, como os macrófagos ou os linfócitos B. São as únicas células com capacidade de ativar linfócitos T que nunca tenham entrado em contacto com um antígeno, denominados por linfócito T virgens, e são essenciais para iniciar uma resposta imunitária primária ⁽⁷²⁾.

2.2.4. Linfócitos

Os linfócitos são as células responsáveis por ativar a resposta imunitária envolvendo o sistema de imunidade adquirida e podem ser divididos em duas populações, os linfócitos T e os linfócitos B. Cada uma destas populações é integrada por várias subpopulações indistinguíveis pela sua morfologia, mas que diferem nas moléculas presentes na superfície celular e no seu comportamento. Os recetores que possuem na superfície celular são específicos para vários antígenos. Quando são expostos a um antígeno que se liga aos seus recetores, em certas condições, os linfócitos podem iniciar uma resposta imunitária humoral ou uma resposta mediada por células. Existem principalmente três populações de linfócitos sensíveis a antígenos, os linfócitos T *helper* (Th), os linfócitos T citotóxicos e os linfócitos B. Cada uma destas células é selecionada de forma a que apenas os antígenos que se ligam aos seus recetores possam iniciar a resposta imunitária. A presença de recetores do grupo de diferenciação (CD, na sigla inglesa) 4 ou CD8 na superfície dos linfócitos, determina a classe das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, na sigla inglesa) que será reconhecida pelos próprios. Os linfócitos Th, por exemplo, possuem recetores CD4, ligando-se apenas a moléculas do MHC de classe II. Por outro lado, os linfócitos T citotóxicos, que possuem recetores CD8, ligam-se a moléculas do MHC de classe I ^(72,73).

De forma geral, estas células têm dimensões reduzidas e contêm um núcleo grande, redondo e que adquire uma coloração azul-escura intensa e uniforme quando corado com hematoxilina. O citoplasma é praticamente imperceptível. Os linfócitos encontram-se principalmente nos órgãos linfoides, no sangue e nas mucosas e submucosas ^(72,73)

2.2.4.1. Linfócitos T *helper* (Th):

Os linfócitos Th participam na regulação da resposta imunitária. Cada uma destas células possui na sua superfície milhares de recetores de antígenos idênticos, que são gerados de forma aleatória, sendo, portanto, expectável que qualquer antígeno estranho se ligue aos recetores de pelo menos uma destas células. Quando um destes recetores se liga a um antígeno de uma forma específica, o linfócito Th inicia uma resposta imunitária através da sua proliferação e diferenciação. Um linfócito Th apenas responde à presença de um antígeno quando este é apresentado associado a uma molécula do MHC de classe II. Os linfócitos T citotóxicos e os linfócitos B também requerem estimulação por parte dos linfócitos Th para que possam responder com maior eficácia ⁽⁷²⁾.

Os linfócitos Th subdividem-se em duas subpopulações, os linfócitos Th1 e os linfócitos Th2, que se diferenciam pela variedade de citocinas que segregam. Os linfócitos Th1 respondem mais eficazmente aos antígenos apresentados pelas células detriticas mieloides e pelos linfócitos B. Estes linfócitos promovem a resposta imunitária mediada por células sendo, portanto, importantes na resistência contra organismos intracelulares, como por exemplo, os vírus ⁽⁷²⁾.

Os linfócitos Th2 respondem mais eficientemente a antígenos apresentados pelos macrófagos e pelas células dendríticas linfoides e plasmocitóides. Respondem de forma menos eficaz aos antígenos apresentados pelos linfócitos B. Uma vez ativados, segregam interleucina (IL) 4, IL-5, IL-10 e IL-13 durante vários dias. As citocinas produzidas por estas células estimulam a proliferação de linfócitos B e a secreção de imunoglobulinas. As respostas imunitárias geradas pelos linfócitos Th2 estão principalmente associadas a infeções, por exemplo, por helmintes e não tanto à resposta a infeções por organismos intracelulares ⁽⁷²⁾.

Os linfócitos que segregam citocinas características de ambos os linfócitos Th1 e Th2 fazem parte de uma terceira subpopulação e são denominados linfócitos Th0. Podem ser precursores dos linfócitos Th1 e Th2, ou tratar-se de células em transição entre estas duas subpopulações ⁽⁷²⁾.

Os linfócitos Th0 tem maior representatividade em infeções em fases precoces, após se iniciar a resposta imunitária. Já os linfócitos Th1 e Th2 são mais representativos em afeções crónicas, onde os antígenos são persistentes e não são facilmente eliminados ⁽⁷²⁾.

2.2.4.2. Linfócitos T citotóxicos:

Os organismos intracelulares podem ser eliminados através de dois mecanismos, isto é, através da destruição da célula ou do desenvolvimento de métodos que permitam à célula destruir os organismos invasores. Os linfócitos T são mediadores de ambos os mecanismos. Os antigénios que desencadeiam estes mecanismos surgem a partir de localizações intracelulares e, por isso, são designados antigénios endógenos. Algumas células dendríticas captam estes antigénios endógenos e apresentam-nos aos linfócitos T citóxicos, que apenas respondem aos antigénios apresentados quando são co-estimulados pelos linfócitos Th1. Após ativados, os linfócitos T citotóxicos procuram as células infetadas que expressem o antigénio que lhe foi apresentado e, destroem-nas. Estes linfócitos conseguem induzir a apoptose de qualquer célula (72).

2.2.4.3. Linfócitos B:

Os linfócitos B têm origem na medula óssea. A sua maturação ocorre na medula óssea e nas placas de Peyer e, posteriormente, migram para os órgãos linfoides secundários. Podem, portanto, ser encontrados nos linfonodos, placas de Peyer e no baço. Estas células compõem 6 a 50% dos linfócitos no sangue periférico de felídeos e produzem anticorpos que permitem destruir antigénios exógenos. Tal como os linfócitos T, cada um dos linfócitos B possui na sua membrana vários recetores idênticos, gerados de forma aleatória, de tal forma que cada uma destas células apenas se pode interligar a um determinado antigénio. Caso um antigénio se ligue a um recetor de um linfócito B, se houver co-estimulação pelos linfócitos Th, estas células respondem através da produção de anticorpos com a mesma especificidade de ligação que os respetivos recetores (72).

2.2.4.3.1. Plasmócitos:

Os plasmócitos desenvolvem-se a partir de linfócitos B estimulados por antigénios. Quando totalmente desenvolvidos, podem ser encontrados distribuídos por todo o organismo, estando presentes em maior número no baço, linfonodos e medula óssea. Os plasmócitos possuem a capacidade de produzir e segregar mais de dez mil imunoglobulinas por segundo, com especificidade idêntica à dos recetores dos linfócitos B que lhes deram origem. A maioria destas células encontram-se completamente diferenciados e, portanto, não se replicam. Podem perdurar alguns dias ou até vários meses, sendo que após a sua morte, os níveis séricos de anticorpos não se reduzem imediatamente, uma vez que o catabolismo das imunoglobulinas ocorre lentamente (72).

2.2.4.3.2. Células de memória:

A maioria dos linfócitos B ativados diferenciam-se em plasmócitos, porém, algumas acabam por se diferenciar em células de memória. Estas células formam reservatórios de células sensíveis a determinados antígenos, que são requisitadas em exposições subsequentes ao mesmo antígeno ⁽⁷²⁾. As células de memória têm a capacidade de produzir anticorpos por longos períodos de tempo, podendo ocorrer durante meses ou anos após a imunização. Caso um antígeno volte a invadir o organismo de um animal previamente exposto ao mesmo, este vai encontrar um elevado número de células de memória que farão com que a resposta imunitária seja bastante mais rápida e eficaz do que na primeira exposição ⁽⁷²⁾.

2.2.4.4. Linfócitos *natural killer* (NK):

Os linfócitos NK desenvolvem-se presumivelmente a partir do mesmo tipo de célula indiferenciada que os linfócitos T, porém não sofrem maturação no timo. Estão amplamente distribuídos pelos órgãos linfoides e estão também presentes no sangue, embora em quantidades reduzidas. Na maioria das espécies estas células têm grandes dimensões e contêm um citoplasma extenso com vários grânulos citoplasmáticos. Os linfócitos NK podem ser ativados, quase instantaneamente, por interferões libertados por células infetadas por vírus e pela IL-12 dos macrófagos, estimulando a sua entrada nos tecidos e o ataque às células lesionadas. A citotoxicidade por parte destas células é desencadeada quando as células alvo, como por exemplo células infetadas, danificadas ou tumorais, estimulam a ativação dos linfócitos NK. As moléculas do MHC de classe I na superfície de células normais, inibem a citotoxicidade, porém células que não exibem estas moléculas são normalmente alvos dos linfócitos NK ⁽⁷²⁾.

2.2.5. Moléculas da superfície dos linfócitos

Cada tipo de molécula da superfície dos linfócitos tem, geralmente, um nome funcional ou químico, assim como uma designação segundo o respetivo grupo de diferenciação (CD, na sigla inglesa). Segundo o sistema de nomenclatura atualmente utilizada no caso dos CD, a cada molécula é-lhe atribuída um número sequencial ⁽⁷²⁾.

As estruturas com maior importância na superfície dos linfócitos são os recetores de antígenos. Estes consistem em estruturas complexas, formadas por uma grande variedade de proteínas, sendo que algumas delas têm a capacidade de se ligarem aos antígenos e outras estão associadas à transdução de sinal ⁽⁷²⁾.

2.2.5.1. Recetores CD4 e CD8:

As proteínas CD4 e CD8 são membros da superfamília das imunoglobulinas. A CD4 encontra-se principalmente associada aos linfócitos Th, mas em algumas espécies podem também estar presentes nos monócitos, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos. Nos felídeos estão presentes apenas nos linfócitos Th e nos seus precursores. A CD4 atua como recetor para o MHC de classe II ⁽⁷²⁾.

A proteína CD8 está associada somente aos linfócitos T citotóxicos e é um recetor para o MHC de classe I, sendo necessário para o reconhecimento de antígenos endógenos processados.

O rácio entre células CD4 e CD8 pode ser usado para estimar a atividade linfocitária. Um elevado número de CD4 implica um aumento da atividade dos linfócitos pois existe predominância dos linfócitos Th. Já um valor elevado de CD8 pode representar uma depressão da atividade linfocitária ⁽⁷²⁾.

2.2.6. Complexo principal de histocompatibilidade (MHC)

Para que uma resposta imunitária possa ser desencadeada, após os antígenos serem decompostos no interior das células, os seus fragmentos têm de ser apresentados em recetores apresentadores de antígenos adequados, denominados moléculas de histocompatibilidade. Estes recetores são codificados numa região do genoma da célula denominado complexo principal de histocompatibilidade. Existem três classes de moléculas de MHC. As moléculas do MHC de classe I encontram-se na superfície da maioria das células nucleadas e podem ser classificadas segundo o seu pleomorfismo, sendo que as moléculas do MHC de classe Ia são altamente pleomórficas e as de classe Ib, Ic e Id são muito pouco pleomórficas. As moléculas do MHC de classe II são pleomórficas e encontram-se na superfície de células apresentadoras de antígenos, como os macrófagos, células dendríticas e os linfócitos B. As moléculas do MHC de classe III consistem em proteínas com inúmeras funções, maioritariamente relacionadas com a imunidade inata ⁽⁷²⁾.

2.2.7. Citoquinas

As células do sistema imunitário segregam uma grande variedade de proteínas que intervêm na regulação da resposta imunitária, através da comunicação entre células. De forma generalizada, estas proteínas são denominadas citoquinas e podem exercer um efeito autócrino, parácrino ou endócrino. Quando estas moléculas se ligam às células, afetam o seu comportamento, podendo estimular ou inibir a sua divisão, diferenciação, ou produção de novas proteínas ⁽⁷²⁾.

2.2.7.1. Interleucinas (IL):

As interleucinas são citocinas que regulam a interação entre os linfócitos e os outros leucócitos. Na sua nomenclatura são numeradas de forma sequencial consoante a sua descoberta. Embora todas tenham um nome semelhante, são muito distintas entre si ⁽⁷²⁾.

Nos parágrafos seguintes, optou-se por redigir um breve resumo acerca das interleucinas que serão mais relevantes para a monografia abordada neste documento.

2.2.7.1.1. Interleucina 4:

A interleucina 4 é produzida principalmente pelos linfócitos Th2. Os seus principais alvos são os linfócitos B, T e os mastócitos. A IL-4 estimula o crescimento e diferenciação dos linfócitos B, induz a produção de imunoglobulina (Ig) E, estimula o desenvolvimento de linfócitos T citotóxicos e o crescimento dos linfócitos Th ⁽⁷²⁾.

2.2.7.1.2. Interleucina 5:

A interleucina 5 é produzida principalmente pelos linfócitos Th2. Os seus principais alvos são os linfócitos B e T. A IL-5, em algumas espécies, controla a produção de eosinófilos, estimula o crescimento de linfócitos B, a síntese de IgE e a expressão do CD23 ⁽⁷²⁾.

2.2.7.1.3. Interleucina 6:

A interleucina 6 é produzida principalmente pelos fibroblastos e linfócitos T. O seu principal alvo são os linfócitos B. A IL-6 promove a produção de IL-2 e de recetores da IL-2 e a diferenciação dos linfócitos T. Intervêm também na diferenciação dos linfócitos Th2, na maturação dos linfócitos B em plasmócitos, na promoção da inflamação e na síntese de IgM e de IgA ⁽⁷²⁾.

2.2.7.1.4. Interleucina 10:

A interleucina 10 é produzida principalmente pelos Linfócitos B e Th2. O seu principal alvo são os linfócitos Th1. A IL-10 tem um efeito imunossupressor e anti-inflamatório que regula a inflamação, os linfócitos T, os NK e os macrófagos. Inibe a síntese de citocinas pelos linfócitos Th1, de IL-2, interferão (IFN) γ e fator de necrose tumoral (TNF, na sigla inglesa) β . Suprime a secreção de IL-1, IL-6, TNF- α e antioxidantes pelos macrófagos. Reduz a expressão de MHC de classe II e estimula a produção de IL-1RA ⁽⁷²⁾.

2.2.7.1.5. Interleucina 12:

A interleucina 12 é produzida principalmente pelos macrófagos e linfócitos B. Os seus principais alvos são os linfócitos Th1 e NK. A IL-12 estimula a atividade dos linfócitos Th1 e a proliferação e citotoxicidade nos linfócitos T e NK. Participa na promoção da produção de IFN- γ . Suprime a produção de IL-4 e conseqüentemente, de IgE ⁽⁷²⁾.

2.2.7.1.6. Interleucina 13:

A interleucina 13 é produzida principalmente pelos linfócitos Th2 e o seu principal alvo são os linfócitos B. Estimula a proliferação de linfócitos B e a secreção de imunoglobulinas. Está envolvida na indução da função da IgE, aumenta a expressão de integrinas nos macrófagos e atua como agente quimiotático dos monócitos. Suprime a atividade dos macrófagos, induz a formação de células gigantes e estimula a produção de antagonistas dos recetores da IL-1 pelos neutrófilos, tendo efeito anti-inflamatório ⁽⁷²⁾.

2.2.7.2. Interferões (IFN):

Os interferões são citocinas antivirais, produzidas em resposta a infecções virais ou à estimulação imunitária. Os dois interferões de tipo I com maior importância são o IFN- α e o IFN- β . Existe apenas um IFN de tipo II, IFN- γ . O IFN- α tem origem nas células dendríticas infectadas pelos vírus. Já o IFN- β tem origem nos fibroblastos infectados por vírus. O IFN- γ deriva principalmente de linfócitos T estimulados por antígenos. A produção de IFN é desencadeada pela associação dos ácidos nucleicos virais aos ribossomos da célula hospedeira. O IFN é então segregado pelas células infectadas, ligando-se aos recetores das células mais próximas e levando ao desenvolvimento de uma maior resistência às infecções virais ⁽⁷²⁾.

2.2.7.3. Fatores de necrose tumoral (TNF):

Os fatores de necrose tumoral são citocinas derivadas dos macrófagos e dos linfócitos T. Têm a capacidade de destruir células tumorais, porém essa não é a sua principal função, estando principalmente envolvidos na regulação da resposta imunitária e da reação inflamatória ⁽⁷²⁾.

2.2.7.3.1. Fator de necrose tumoral alfa:

O TNF- α é produzido pelos macrófagos, mastócitos, linfócitos T, células endoteliais, linfócitos B e fibroblastos. Pode ser encontrado na forma solúvel ou aderido à membrana celular. Atua como mediador no sistema imunitário e nas reações inflamatórias, e regula o crescimento de vários tipos de células. Tem uma forte capacidade de estimulação da inflamação. O TNF- α ativa os macrófagos de forma a aumentar a sua própria síntese. Por fim, tem a capacidade de

desencadear a destruição de algumas células tumorais e de células infectadas por vírus. As concentrações elevadas de TNF alfa podem provocar choque séptico ⁽⁷²⁾.

2.2.7.3.2. Fator de necrose tumoral beta:

O TNF- β é produzido pelos linfócitos Th1 e linfócitos T CD8+. Pode ser segregado na forma solúvel ou pode formar complexos na membrana dos linfócitos T. Esta molécula tem a capacidade de destruir células tumorais e de ativar neutrófilos, macrófagos, células endoteliais e linfócitos B ⁽⁷²⁾.

2.2.7.4. Fatores de crescimento:

Algumas citocinas desempenham a função de fatores de crescimento, regulando o crescimento e maturação das células imaturas, garantindo dessa forma o suprimento de células necessárias à defesa do organismo ⁽⁷²⁾.

2.2.7.5. Quimiocinas:

As quimiocinas são citocinas que desempenham um papel importante na regulação da circulação e migração de leucócitos, atuando como fatores quimiotáticos primários e ativadores destas células ⁽⁷²⁾.

3. Epizootologia

3.1. Distribuição geográfica

O FIV é o agente causador de uma das doenças infecciosas mais comuns em gatos domésticos de todo o mundo ⁽⁷⁰⁾, com uma prevalência que varia consoante a zona e a população de animais analisadas. De entre os animais aparentemente saudáveis, a menor taxa de seroprevalência foi de 1% em países da Europa central e Estados Unidos e a maior foi de 30% em países como o Japão e a Austrália ⁽⁷⁵⁾. O estado de saúde dos animais investigados pode ter alguma influencia nas taxas de infeção, uma vez que populações constituídas por vários animais com sinais clínicos de infeções crónicas têm geralmente maior prevalência de infeção pelo FIV que populações constituídas por animais aparentemente saudáveis ⁽⁷⁶⁾. O aumento da incidência está relacionado com o aumento da densidade populacional de felídeos ⁽⁷¹⁾.

3.2. Vias de transmissão e fatores de risco

A mordedura por animais infetados constitui a principal forma de transmissão do FIV entre felídeos. O vírus é libertado em grandes quantidades na saliva, que também contém leucócitos infetados ⁽⁷⁷⁾. A transmissão de infecção do FIV de gatas para as suas crias foi documentada em laboratório, mas parece ter muito pouca expressão na natureza ⁽⁷⁷⁾. Também a transmissão sexual parece ser incomum, apesar do sêmen de gatos infetados frequentemente conter o vírus ⁽⁷⁷⁾. A infecção experimental é normalmente realizada por via parenteral, utilizando vírus na sua forma livre ou associado a células ⁽⁷⁵⁾.

A maioria das infecções pelo FIV resultam da agressividade entre felídeos, sendo a transmissão mais comum entre machos, mais rara entre fêmeas, entre crias e entre gatos que habitam em locais estáveis e fechados ⁽⁷⁸⁾.

Os principais fatores de risco associados à contração da infecção pelo FIV são o acesso do animal ao exterior, a existência de outras afeições, a idade, o seu género e a sua condição reprodutiva, sendo que os machos, adultos e não castrados estão mais suscetíveis a contrair a doença ^(67,78). A infecção ocorre com maior frequência após o primeiro ano de vida do animal, atingindo o pico da sua prevalência nos animais com dez anos ⁽⁷⁹⁾. Os felídeos com mais de cinco anos têm quatro vezes mais probabilidade de serem infetados do que os animais mais jovens ⁽⁷⁸⁾.

Diferentes estirpes do FIV circulam nas diversas populações de felídeos ⁽⁶⁶⁾, não existindo evidências de que o FIV seja transmissível a outras espécies, incluindo aos humanos. Vírus similares ao FIV foram detetados em algumas espécies de felídeos não domésticos, mas é muito pouco provável que contribuam para a circulação do FIV em animais domésticos ⁽⁷⁵⁾.

4. Etiopatogenia

O vírus da imunodeficiência felina pertence à família *Retroviridae* e ao género *Lentivirus*. Possui uma organização genómica complexa, incluindo os genes estruturais, assim como o gene regulador da expressão de proteínas virais (*rev*) e os que codificam o antigénio específico de grupo (*gag*), a poliproteína (*pol*), e o envelope (*env*). Também estão presentes outros que codificam proteínas não-estruturais (Figura 1).

O ciclo de replicação do FIV é constituído por várias fases, tal como demonstra a Figura 2. Inicialmente, os *Lentivirus* elegem as células alvo e penetram nas mesmas, através da interação entre as glicoproteínas do envelope viral e os recetores e corecetores das células ⁽⁶⁶⁾. O FIV infeta os linfócitos Th, macrófagos e os monócitos através da interação inicial com o recetor CD134 ⁽⁸⁰⁾, que se trata de uma molécula co-estimuladora expressada com maior abundância nos linfócitos ativados dos felinos, células da linhagem dos macrófagos/monócitos e células dendríticas ⁽⁸¹⁾. A administração de autoanticorpos bloqueadores do CD134 interfere com a ligação do FIV às células alvo e contribui para a melhoria e sobrevivência do animal ⁽⁸²⁾. Todos os isolados de FIV em gatos domésticos usam o CD134 como recetor e o CXCR4 como

coreceptor, sendo que a interação das glicoproteínas do envelope do FIV com o CD134, permitem a sua ligação com o CXCR4 ⁽⁸³⁾.

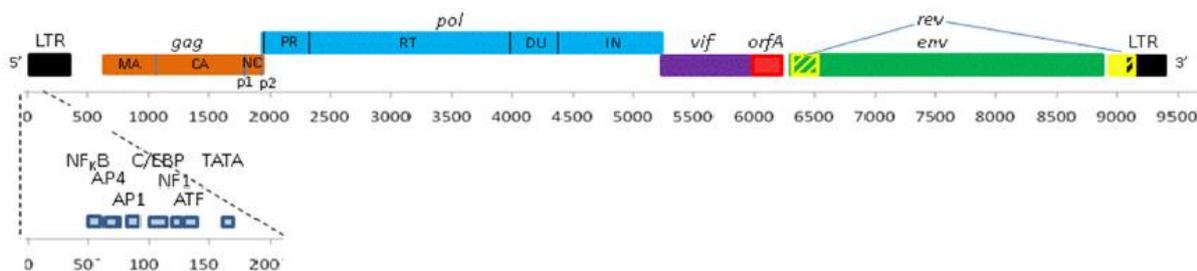


Figura 1 – Organização do genoma do FIV. Os genes e as longas repetições terminais (LTR, na sigla inglesa) estão expostos aproximadamente à escala. Estão também esquematizados os produtos funcionais codificados pelos genes, nomeadamente a matriz (MA), cápside (CA), nucleocápside (NC), protease (PR), transcriptase reversa (RT, na sigla inglesa), deoxiuridina trifosfatase (DU) e a integrase (IN). (Adaptado de Kenyon e Lever (2011) ⁽⁶⁶⁾)

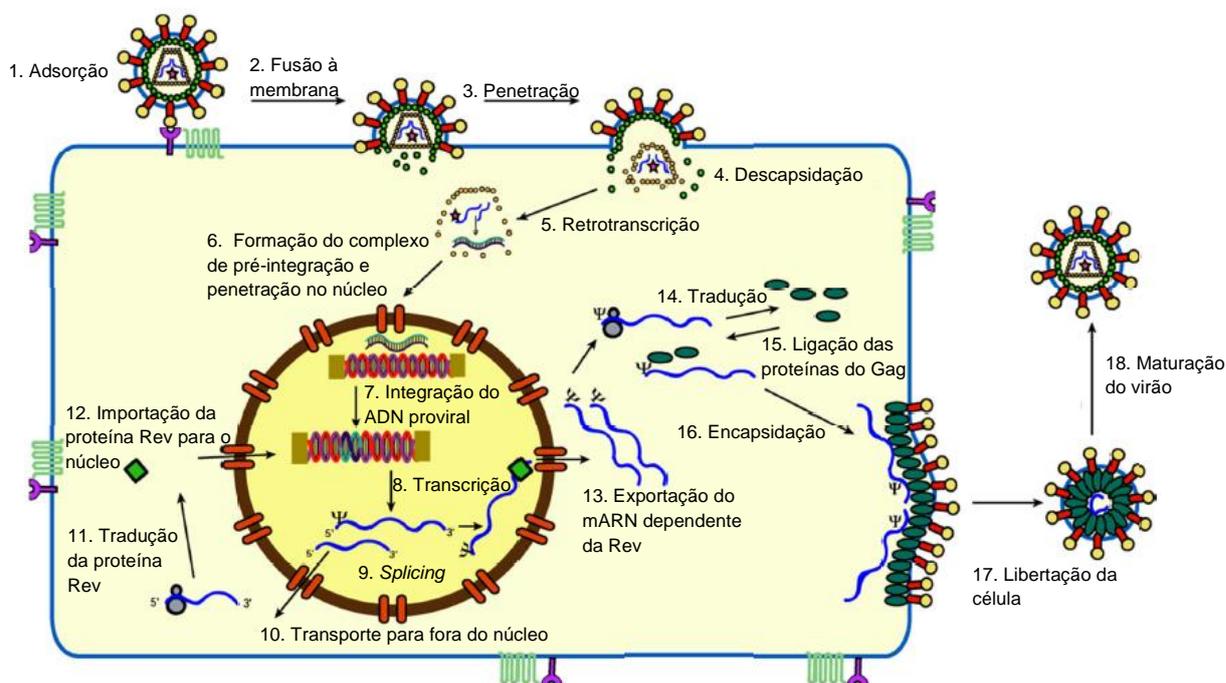


Figura 2 – Ciclo de replicação do FIV. (Adaptado de Kenyon e Lever (2011) ⁽⁶⁶⁾)

À medida que a infeção avança, o FIV começa a sofrer maior pressão por parte do sistema imunitário, de tal forma que o vírus começa a sofrer mutações para que possa evadir os anticorpos neutralizantes. As glicoproteínas do envelope encontram-se envolvidas por hidratos de carbono ligados às proteínas através de locais de glicosilação. As mutações *de novo* podem

surgir a partir da alteração do padrão de glicosilação em sequência à resposta imunitária do hospedeiro ⁽⁸⁴⁾. A pressão exercida sobre o vírus que faz com que este sofra mutações, pode também resultar na alteração das interações entre as glicoproteínas do envelope e os recetores das células. Desta forma, conforme a infeção progride, o vírus altera o seu tropismo celular, através da redução da dependência para com o CD134, podendo então infectar células com o recetor CXCR4 e porções reduzidas do CD134, tal como os linfócitos B virgens ou os linfócitos T CD8 ⁽⁶⁶⁾.

Depois do vírus penetrar na célula e se libertar da cápside, o genoma viral codificado numa cadeia simples de ARN é convertido em ADN através do processo de retrotranscrição, dando origem a um provírus de ADN de cadeia dupla. Esta retrotranscrição ocorre através da utilização de Mg²⁺ como cofator, aumentando a sua eficiência em ambientes com menores concentrações de desoxirribonucleotídeos fosfatados (dNTP), tal como acontece em células que não se estão a multiplicar. Confere também uma fraca fidelidade na replicação, que em associação à recombinação, permite uma elevada taxa de mutações ^(85,86). O genoma viral também pode sofrer alterações devido à atuação das proteínas APOBEC3, que pertencem à família das desaminases da citidina, provenientes da célula hospedeira, durante o processo de retrotranscrição. Nos felídeos, as proteínas APOBEC3H e APOBEC3CH podem provocar mutações no genoma do FIV, atuando sobre a cadeia simples de DNA que surge no processo de retrotranscrição, substituindo a citosina por uracilo. Este processo é contrariado pela proteína viral Vif, uma proteína fundamental na replicação *in vivo* do FIV, uma vez que os vírus em que a Vif é deletada, dificilmente se conseguem replicar ^(66,87). As mutações devem ocorrer de forma controlada, ou seja, rápidas o suficiente para que permitam a evasão ao sistema imunitário do hospedeiro e a neutralização de fatores de restrição, mas razoavelmente controladas de forma a prevenir mutações excessivas que possam impossibilitar a produção de viriões viáveis ⁽⁶⁶⁾.

O genoma viral é então transportado para o núcleo da célula, numa estrutura denominada complexo de pré-integração, onde o genoma viral é integrado no ADN da célula hospedeira ⁽⁶⁶⁾.

O FIV contém um gene acessório denominado OrfA responsável pela produção de uma proteína, a qual se demonstrou possuir a capacidade de transativar a transcrição a partir das longas repetições terminais (LTR, na sigla inglesa) do FIV. Esta proteína não se liga diretamente à LTR do vírus, sugerindo-se que atue juntamente com fatores celulares ainda desconhecidos, associados ao processo de transcrição ^(66,88).

Os produtos resultantes da transcrição do genoma viral possuem inúmeros locais de *splicing*, para controlo qualitativo e quantitativo dos produtos resultantes da expressão dos vários genes (Tabela 24) ⁽⁶⁶⁾.

Tabela 24 – Produtos resultantes da expressão dos genes do FIV e suas principais funções.
(Adaptado de Kenyon e Lever (2011) ⁽⁶⁶⁾)

Proteína precursora	Produtos funcionais resultantes da clivagem	Principais funções
Gag	Matriz	Proteína estrutural do virião
	Cápside	Proteína estrutural do virião
	Nucleocápside	Ligação ao genoma viral
Pol	Protease	Clivagem das proteínas precursoras Gag e Gag-Pol, conduzindo à maturação do virião
	Transcriptase reversa	Retrotranscrição do RNA genómico em DNA proviral
	Deoxiuridina trifosfatase	Limitação da incorporação incorreta do uracilo durante a retrotranscrição
	Integrase	Integração do DNA proviral no cromossoma do hospedeiro
Vif		Neutraliza a ação das desaminases da citidina
OrfA		Pode atuar na ativação da transcrição, no controlo do <i>splicing</i> e na disseminação dos viriões
Rev		Exportação para fora do núcleo, do RNA que não tenha sofrido <i>splicing</i> , ou que tenha sofrido apenas parcialmente
Env	Subunidades de superfície e de membrana	Adsorção e penetração dos viriões nas células alvo

Uma das consequências da presença de vários locais de *splicing* no mesmo produto da transcrição é a presença de intrões, que numa situação normal, evitaria a exportação desse material para fora do núcleo. Para ultrapassar este obstáculo, os *Lentivirus* codificam a proteína Rev que é expressa a partir de uma cadeia de ARN mensageiro que sofre *splicing* completo. Após a sua formação, a Rev retorna ao núcleo da célula e transporta os produtos da transcrição que não sofreram *splicing* ou que tenham sofrido apenas parcialmente, para fora do núcleo ⁽⁶⁶⁾.

As proteínas retrovirais Gag são traduzidas a partir dos materiais genómicos resultantes da transcrição e têm várias funções consoante a fase do ciclo de replicação viral. No interior da célula hospedeira, as proteínas Gag identificam e capturam o ARN genómico destinado à montagem dos viriões, isolando-o dos restantes ARNs abundantes no citoplasma ⁽⁶⁶⁾. As proteínas retrovirais Gag incluem os principais componentes estruturais dos viriões. A Gag tem

grande importância na formação e libertação dos viriões em desenvolvimento, sendo também crucial no processo de incorporação das glicoproteínas no envelope dos viriões ⁽⁶⁶⁾.

Durante a maturação dos viriões, as proteínas precursoras Gag e Gag-Pol são clivadas pela protease viral, resultando nove proteínas distintas, nomeadamente a matriz, a cápside, p1, nucleocápside, p2, protease, transcriptase reversa, ribonuclease H, deoxiuridina trifosfatase e a integrase ⁽⁸⁹⁾. A ordem pela qual a clivagem é realizada é muito importante na produção de viriões viáveis, sendo que os inibidores das proteases atuam a esse nível ⁽⁶⁶⁾. O processo de clivagem resulta na maturação dos viriões e ativação de algumas enzimas, permitindo a infeção de novas células. A protease regula a sua própria atividade através da autoproteólise ⁽⁹⁰⁾.

5. Fisiopatogenia

A patogenia da infeção está dependente de uma série de fatores, nomeadamente da idade do animal, período de infeção, estirpe viral, quantidade de vírus inoculado, via de infeção e o facto de o vírus ter sido inoculado na sua forma livre ou associado a células ⁽⁹¹⁾. Todos estes fatores influenciam a cinética viral, a resposta imunitária, a progressão da doença e os sinais clínicos que o animal poderá manifestar ⁽⁹¹⁾.

Após a inoculação experimental, as partículas virais são removidas pelos tecidos ricos em macrófago, ocorrendo depois replicação viral em tecidos ricos em linfócitos e nas células dos tecidos linfoides, nomeadamente no timo, linfonodos e baço. O vírus também afeta as células monocleares de órgãos como a medula óssea, pulmões, intestinos, rins e encéfalo ⁽⁹¹⁾. Através das técnicas de PCR ou da cultura viral é possível detetar a presença de vírus no plasma ou em linfócitos no sangue periférico, duas semanas após a infeção ou mesmo antes, atingindo-se o pico da virémia várias semanas após a inoculação do vírus ⁽⁹¹⁾. Após o pico de virémia, a carga viral circulante diminui devido à exuberante resposta humoral que é desencadeada, porém, em última instância, essa resposta revela-se ineficiente. Em animais infetados experimentalmente, os anticorpos produzidos contra o FIV tornam-se detetáveis duas a quatro semanas após a infeção, contudo, nos casos onde o animal foi exposto a menores quantidades de vírus, o período de tempo necessário para se conseguir detetar os anticorpos pode ser alargado ⁽⁷⁵⁾. O hospedeiro produz anticorpos contra uma série de proteínas virais, nomeadamente aquelas que integram o envelope viral, a cápside ou as proteínas transmembranares ⁽⁹²⁾. Os anticorpos neutralizantes do FIV são incapazes de penetrar eficazmente dentro das células e, portanto, não conseguem eliminar a infeção ⁽⁹¹⁾.

Existem indícios de que a atividade das células CD8+ tem maior importância na supressão da replicação viral do que a resposta humoral. Estudos *in vitro* demonstraram que a supressão da replicação viral ocorre através de mecanismos envolvendo tanto a interação entre células, como a libertação de fatores solúveis, como por exemplo a interleucina (IL) 16 ⁽⁹¹⁾. A atividade dos fatores solúveis não dependente da estirpe viral, tendo uma atividade supressora não específica e não citolítica que pode ser concretizada através da inibição da transcrição do ARN

mensageiro viral ⁽⁹¹⁾. Em alguns animais, esta atividade supressora pode ser detetada aproximadamente uma semana após a infecção e, portanto, mesmo antes de se detetar uma resposta humoral ⁽⁹³⁾. A supressão da replicação viral levada a cabo pelas células CD8+ é mantida durante a fase assintomática, mas à medida que a infecção avança, esta atividade pode entrar em declínio ⁽⁹¹⁾. Os linfócitos T citotóxicos também desempenham um papel importante no controlo da infecção, surgindo algumas semanas após a mesma ⁽⁹⁴⁾.

Durante a fase assintomática o vírus não se encontra em estado latente, pois a replicação viral continua nas células infetadas e o vírus continua a poder ser isolado a partir de linfócitos circulantes, soro, plasma, líquido cefalorraquidiano, sémen ou tecidos linfóides ⁽⁹¹⁾. A carga viral e a concentração de ARN viral no plasma podem aumentar nas fases terminais da infecção.

5.1. Imunodeficiência e infeções secundárias

A imunossupressão é uma das consequências clínicas com maior importância na infecção pelo FIV, surgindo nas fases mais avançadas da doença e predispondo para o desenvolvimento de infeções secundárias, responsáveis por grande parte dos sinais clínicos. Vários agentes infecciosos, nomeadamente vírus, bactérias, fungos e protozoários, foram isolados nestes casos ⁽⁷⁰⁾. Também contribui para o aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias, devido à redução dos mecanismos de vigilância de tumores ⁽⁷⁰⁾. Uma das alterações do sistema imunitário, mais precocemente detetada, é a diminuição do número absoluto e relativo de células CD4+ no sangue periférico e nos principais tecidos linfóides ^(70,91,95).

O FIV pode infetar vários tipos de células. O seu tropismo viral varia de acordo com a sua estirpe e é definido através da expressão de determinadas moléculas na superfície das células, que atuam como recetores do vírus ⁽⁹¹⁾. Duas proteínas foram definidas como capazes de atuar como recetores do FIV, a CD134 e a CXCR4. A CD134 tem mais expressividade nos linfócitos T CD4+ do que nos linfócitos T CD8+, células dendríticas, linfócitos B ou macrófagos ⁽⁸¹⁾, e esta expressão aumenta nos linfócitos T CD4+ aquando da sua ativação ⁽⁹¹⁾.

A diminuição da população de células CD4+ pode ser consequência da lise celular induzida pelo FIV quando infetadas, da apoptose, da sua destruição por parte do sistema imunitário ou do défice de produção provocado pela infecção da medula óssea e do timo ⁽⁷⁰⁾. O grau de apoptose é inversamente proporcional ao número de linfócitos T CD4+ e ao rácio CD4:CD8 ⁽⁹⁶⁾. As proteínas do envelope viral têm a capacidade de induzir a apoptose de células mononucleares através de um mecanismo que envolve a ligação ao recetor CXCR4 ^(97,98).

O decréscimo do número de células CD4+ vai debilitar a resposta imunitária, dado que estas têm grande importância na promoção e manutenção da resposta imunitária humoral e celular ⁽⁷⁰⁾.

Os linfócitos T reguladores (Treg) CD4+ também poderão ter um papel importante no desenvolvimento da imunossupressão, tendo inclusive sidos documentados linfócitos Treg com atividade imunossupressora em fases iniciais e avançadas da infecção pelo FIV ⁽⁹⁹⁾. Estas células inibem da produção de interferão γ pelos linfócitos T CD8+ e podem intervir na supressão da

resposta imunitária a antígenos e agentes patogênicos exógenos ⁽⁷⁰⁾, contribuindo para o aumento da suscetibilidade a infecções secundárias. Também podem servir de reservatório para o vírus na fase de latência da infecção, possibilitando a replicação viral em resposta à estimulação com mitógenos ⁽¹⁰⁰⁾.

O rácio de linfócitos T CD4:CD8 é uma das principais medidas utilizadas para apontar um prognóstico na doença provocada pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) em humanos. Porém a sua utilização nos felídeos infetados pelo FIV é questionável ⁽⁹¹⁾. Em animais saudáveis, os linfócitos T CD4+ representam cerca de 66% da população de linfócitos T em circulação, enquanto que os CD8+ têm uma representatividade muito menor. Isto faz com que o rácio CD4:CD8 seja normalmente de 2:1 ou 3:1. Já os animais infetados pelo FIV podem apresentar um rácio inferior a 1:1, que pode voltar a aproximar-se dos valores normais em fases mais avançadas da doença, devido à redução de ambos os linfócitos CD4+ e CD8+ ⁽⁹⁵⁾. Porém, os animais infetados pelo FIV podem apresentar inversão do rácio CD4:CD8 por longos períodos de tempo, sem desenvolver sinais clínicos, para além de que não existe correlação entre o rácio e a fase da infecção ou o nível de virémia ⁽⁹¹⁾.

A diminuição da população de linfócitos T *helper*, assim como em alguns casos, o aumento dos linfócitos T CD8+, poderão contribuir para a inversão do rácio CD4:CD8 ⁽⁹⁵⁾. O aumento dos linfócitos T CD8+, está relacionado com a supressão do FIV em ensaios *in vitro* e, provavelmente, terá a mesma função *in vivo* ⁽⁹⁵⁾.

Outras das alterações que podem contribuir para o desenvolvimento da imunossupressão são a perda da capacidade de proliferação dos linfócitos, em resposta a mitógenos ou antígenos e a redução da capacidade de reconhecimento antigénico ^(70,78). O normal funcionamento dos linfócitos pode ser comprometido pela alteração da expressão das moléculas na superfície celular, como por exemplo dos recetores CD4, dos antígenos do complexo principal de histocompatibilidade de classe II, das citocinas e dos seus recetores ⁽⁷⁰⁾. Também pode ser afetado pela expressão exagerada de moléculas anormais, nomeadamente dos recetores ⁽¹⁰¹⁾, conduzindo à quebra da produção de citocinas e do seu normal funcionamento ⁽⁷⁰⁾. Já a atividade dos linfócitos NK pode estar diminuída em felídeos na fase aguda da infecção, e aumentada na fase assintomática ⁽⁷⁰⁾.

A adesão dos neutrófilos e a sua migração em resposta a produtos bacterianos pode também ficar comprometida, assim como poderão ocorrer alterações na produção de citocinas, incluindo o aumento da produção de IFN- γ , fator de necrose tumoral α , IL-4, IL-6, IL-10 e IL-12, tal como alteração dos seus rácios ⁽⁷⁰⁾.

5.2. Alterações hematológicas e bioquímicas

As alterações hematológicas são pouco frequentes em felídeos infetados pelo vírus da imunodeficiência e, quando surgem, estão muitas vezes associadas a uma resposta imunitária inespecífica ⁽⁶⁷⁾. A maioria das alterações hematológicas são detetadas durante as fases

sintomáticas da infecção e, apenas muito raramente se identifica qualquer alteração deste tipo na fase assintomática ⁽¹⁰²⁾. Deve-se ter em atenção que várias alterações hematológicas e bioquímicas podem ocorrer em animais doentes ou com idades avançadas e que, em nada representam o estado de progressão da infecção pelo FIV ⁽⁷⁸⁾.

As células principalmente afetadas pelo FIV são os linfócitos e os macrófagos, facilitando o posterior desenvolvimento de infecções secundárias, neoplasias, mielossupressão e de doenças inflamatórias crônicas, as quais vão ser responsáveis por grande parte dos sinais clínicos apresentados ⁽⁶⁷⁾.

Vários estudos, conduzidos em animais infetados experimentalmente e naturalmente, indicam que a neutropenia, linfopenia, anemia e trombocitopenia são achados comuns nas fases sintomáticas ⁽¹⁰²⁻¹⁰⁷⁾. Fatores associados à progressão da imunossupressão, infecções oportunistas, carências nutricionais, neoplasias, aumento da replicação viral, infecção das células do estroma da medula óssea, incluindo os fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e células reticulares, assim como a alteração do perfil das citocinas, podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento destas citopenias ^(67,102). Existe também referência a casos de monocitopenia, que pode ser provocada diretamente pelo vírus, que pode afetar o processo de maturação destas células, dado que as sequencias virais foram detetadas em células da linhagem dos monócitos/macrófagos em vários animais de idade avançada ⁽⁷⁸⁾. Os felídeos infetados pelo FIV podem desenvolver uma redução do número de células progenitoras da medula óssea, assim como alterações ténues da sua morfologia, podendo estas alterações preceder as fases sintomáticas da doença ⁽¹⁰²⁾.

Num estudo publicado por Gleich e Hartmann (2009) e, à semelhança de outros ensaios, foi descrita a ocorrência de hipergamaglobulinemia ⁽⁶⁷⁾. Os animais infetados também apresentaram elevadas concentrações séricas de proteínas totais, principalmente devido aos elevados valores de gamaglobulinas. A hipergamaglobulinemia tem sido detetada tanto em animais naturalmente infetados como em animais livres de patógenos específicos (SPF, na sigla inglesa), infetados experimentalmente, o que indica que o aumento das gamaglobulinas não é provocado apenas pela presença de infecções secundárias, podendo também estar associado à hiperativação dos linfócitos B ⁽⁶⁷⁾. Pode também ocorrer hiperativação dos linfócitos T a par da progressão da infecção do FIV, com desenvolvimento de hiperatividade anómala dos linfócitos B policlonais, hipergamaglobulinemia e produção de uma grande variedade de anticorpos contra antígenos víricos específicos e não específicos ⁽⁶⁷⁾. Estudos realizados em animais infetados experimentalmente, detetaram que as concentrações de globulinas plasmáticas aumentam apenas até aos quatro anos e meio após a infecção ⁽¹⁰⁸⁾. Este fenómeno pode ser justificado pela subsequente diminuição da população de linfócitos B. Também em animais naturalmente infetados, foi detetada uma redução da população de linfócitos B nas fases mais avançadas do desenvolvimento da infecção, comparativamente à mesma população em fases iniciais ⁽⁷⁸⁾.

Os animais não infetados pelo FIV, analisados como controlo no estudo publicado por Gleich e Hartmann (2009) ⁽⁶⁷⁾, revelaram valores superiores de glicémia em comparação com os

infetados. Este fenômeno pode ter ocorrido devido à maior prevalência de diabetes *mellitus* nos animais controle, ou devido à ocorrência de uma resposta inadequada ao stress, uma vez que os felídeos saudáveis, libertam cortisol e norepinefrina em resposta a situações de maior ansiedade, culminando em hiperglicemia e linfopenia ⁽⁶⁷⁾. Alguns humanos infetados pelo vírus do HIV, desenvolvem uma disfunção autonômica que resulta numa libertação deficiente de hormona adrenocorticotrófica (ACTH, na sigla inglesa) em resposta aos estímulos causadores de stress ^(109,110). Este fenômeno ainda não foi documentado em felídeos, mas poderá eventualmente estar também relacionado com infeções pelo FIV ⁽⁶⁷⁾.

A infeção de células progenitoras eritroides e mieloides pelo FIV, tal como a alteração do número dessas células, parâmetros de crescimento e ciclo celular, não foram ainda demonstrados ⁽¹¹¹⁾.

Os felídeos infetados pelo FIV têm menor predisposição para o desenvolvimento de hiponatremia, dada a sua tendência a desenvolver hipernatremia. Foi também documentada uma menor atividade da aspartato aminotransferase (AST) e da glutamato desidrogenase, não tendo no entanto, sido registadas alterações nos valores de creatinina sérica ⁽⁷⁸⁾.

A presença de alterações hematológicas em animais infetados não deve ser interpretada como um sinal de pior prognóstico, em comparação com animais não infetados e com alterações hematológicas semelhantes ⁽⁷⁸⁾.

5.3. Tumores

O FIV tem um papel fundamentalmente indireto na formação de tumores em animais infetados, aumentando cinco vezes a probabilidade destes desenvolverem neoplasias e/ou leucemia, relativamente a um animal não infetado ⁽⁷⁰⁾. Vários estudos indicam que a incidência de neoplasia em animais infetados pelo FIV varia entre os 1% a 21% ⁽¹¹²⁾. Os linfomas, principalmente os que têm origem nos linfócitos B, são os tumores mais comuns nestes animais, tendo sido identificadas células tumorais provenientes de linfoma com localização no fígado, nos rins, no coração, nos pulmões, na medula óssea, no trato gastrointestinal, no pâncreas, na laringe, no timo, no globo ocular, na medula espinal, no cérebro e na bexiga ⁽¹¹³⁻¹¹⁸⁾. Outros tipos de tumor foram também descritos, mas com menor frequência, nomeadamente mastocitomas, fibrossarcomas e carcinomas das células escamosas ^(114,119-121). A hiperplasia folicular linfoide, de moderada a severa, com características neoplásicas foi também relatada em alguns casos ⁽¹¹²⁾.

O FIV não possui oncogenes, indicando que muito provavelmente o desenvolvimento tumoral está principalmente associado a mecanismos indiretos. Caso a mutagénese insercional estivesse envolvida neste processo, este mecanismo seria detetado através da identificação do provírus integrado no ácido desoxirribonucleico (ADN) da célula ^(70,122) e múltiplos estudos foram incapazes de demonstrar este fenômeno ^(70,115,117,118,123-126). Por estes motivos, considera-se que o principal papel do FIV no desenvolvimento tumoral, esteja relacionado com a diminuição da

vigilância imunitária mediada por células e com a hiperplasia crônica dos linfócitos B ^(118,124). O enorme aumento da produção de linfócitos B que ocorre em animais infetados pelo FIV, leva ao incremento do número destas células em circulação, e conseqüentemente, eleva também a probabilidade de desenvolvimento de células com características tumorais ⁽¹¹⁵⁾. Não obstante, o provírus do FIV foi encontrado em células tumorais de linfoma de um animal infetado, sugerindo a possível existência de um papel mais direto do FIV no desenvolvimento de neoplasias linfoides ⁽¹²³⁾.

5.4. Alterações neurológicas

O FIV tem a capacidade de invadir o sistema nervoso central (SNC), tendo sido detetado no encéfalo e no líquido cefalorraquidiano (LCR) a partir da fase aguda da infecção ⁽¹²⁷⁾. As alterações neurológicas foram descritas tanto em infecções naturais como em infecções experimentais e são consequência da atuação direta do FIV ⁽⁷⁰⁾. Os sinais clínicos de origem neurológica são predominantes em cerca de 5% dos animais infetados em fase sintomática ⁽⁷⁰⁾. A estirpe do vírus é um dos principais fatores que condiciona o aparecimento de sintomatologia neurológica ⁽¹²⁸⁾.

Geralmente o FIV invade o encéfalo na fase inicial da infecção, penetrando no SNC através da barreira hematoencefálica e/ou da barreira entre o sangue e o LCR do plexo coroide ⁽¹²⁷⁾. Aparentemente tanto os linfócitos B como os T são os principais responsáveis por transportar o vírus através da barreira hematoencefálica, estando os linfócitos T CD4+ provavelmente envolvidos neste processo ⁽¹²⁷⁾. A entrada do FIV no SNC permite o desenvolvimento de um reservatório viral protegido das terapias antivirais ⁽¹²⁷⁾.

O FIV invade o encéfalo precocemente no curso da infecção, desenvolvendo lesões neurológicas por volta dos dois meses após a infecção do animal ⁽¹²⁹⁾. O tropismo celular do vírus no SNC é ainda controverso, porem pensa-se que o vírus afeta os macrófagos, os microglíocitos e os astrócitos, não afetando os neurónios ⁽¹²⁷⁾. A morte neuronal é uma das alterações associadas à infecção pelo FIV com maior importância, principalmente no prosencéfalo ⁽⁷⁰⁾. O mecanismo através do qual o vírus produz estas lesões não é ainda bem entendido, mas poderá envolver a apoptose neuronal, alteração das funções de suporte dos astrócitos para com os neurónios, libertação de produtos tóxicos provenientes de microglíocitos infetados, ou ser consequência da ação das citocinas libertadas durante a resposta imunitária ⁽⁷⁰⁾. Os astrócitos são as células mais numerosas do encéfalo e têm grande importância na manutenção do microambiente vascular neuronal ⁽⁷⁰⁾. Uma das principais funções destas células é a regulação dos níveis extracelulares de glutamato, um neurotransmissor excitatório que se acumula como consequência da atividade neuronal. O FIV inibe esta função dos astrócitos ⁽⁹¹⁾. Elevados níveis de glutamato extracelular podem resultar em toxicidade e morte neuronal ⁽⁷⁰⁾. Algumas infecções secundárias, presentes em animais infetados pelo FIV, como a toxoplasmose, a criptococose ou a peritonite infecciosa felina (PIF), podem também estar na origem das alterações neurológicas ⁽⁷⁰⁾.

Os sinais clínicos associados às alterações no sistema nervoso tendem a ser maioritariamente comportamentais, incluindo também aumento da agressividade, anisocoria, reflexos posturais e pupilares diminuídos, défices cognitivos motores e distúrbio dos ciclos de sono ⁽¹²⁷⁾. Outras alterações como nistagmos, ataxia, convulsões e tremores de intenção podem também estar presentes ^(130–132). Em alguns animais sem sinais clínicos evidentes, foram detetadas alterações da atividade elétrica no prosencéfalo e potenciais de ação irregulares gerados por estímulos auditivos e visuais ⁽⁷⁰⁾.

As lesões cerebrais podem ocorrer mesmo em casos de infeção não severa e, apesar de apenas uma pequena minoria dos animais infetados pelo FIV demonstrarem sinais clínicos neurológicos evidentes, vários apresentam lesões microscópicas no sistema nervoso central (SNC). A alteração do normal funcionamento neurológico foi documentada em felídeos infetados pelo FIV, com sinais histológicos de inflamação de leves a moderados ⁽¹²⁹⁾.

As alterações patológicas mais comuns incluem a presença de infiltrados perivasculares de células mononucleadas, gliose difusa, nódulos gliais e palidez da substância branca. Estas lesões localizam-se mais frequentemente no núcleo caudado, mesencéfalo e tronco encefálico rostral ⁽¹²⁹⁾.

5.5. Afeções imunomediadas

As afeções imunomediadas podem desenvolver-se devido a uma resposta imunitária amplificada. É muito comum detetar-se hiperproteinemia e hipergamaglobulinemia provocada pela estimulação exagerada dos linfócitos B, com produção excessiva de anticorpos em resposta à infeção crónica ⁽⁷⁰⁾. Esta produção inadequada de anticorpos incapazes de neutralizar a infeção, pode levar à formação de complexos-imunes que se podem depositar em capilares com diâmetro reduzido e, conseqüentemente, pode provocar glomerulonefrite, poliartrite, uveíte e vasculite ⁽⁷⁰⁾.

A hipergamaglobulinemia é consequência direta da infeção pelo FIV, uma vez que também foi detetada em animais SPF infetados experimentalmente com o vírus ⁽⁷⁰⁾. Também é usual ocorrer aumento da IGG e complexos-imunes circulantes ⁽⁷⁰⁾.

5.6. Alterações oftalmológicas

O FIV pode causar lesões oftálmicas por ação direta do vírus que danifica os tecidos oculares, através do desencadeamento de fenómenos imunitários secundários e/ou pela promoção de infeções secundárias ⁽¹³³⁾. As principais alterações oftalmológicas relacionadas com a infeção pelo FIV são a uveíte anterior crónica, a conjuntivite crónica e a luxação do cristalino ^(133,134). A uveíte caracteriza-se por existência de efeito Tyndall na câmara anterior, irite, precipitados ceráticos, hipópion e hifema na câmara anterior ⁽¹³⁵⁾. A presença de rubeose da íris, sinequias posteriores e/ou de catarata cortical, também pode ser indicativo de uveíte ⁽¹³⁶⁾. A deposição de complexos-imunes pode desempenhar uma função importante no desenvolvimento

de uveíte anterior ⁽¹³⁴⁾. O aparecimento de glaucoma secundário à uveíte crónica e a inflamação da *pars plana* do corpo ciliado, foram também documentados em animais naturalmente infetados pelo FIV ⁽¹³⁴⁾. É, portanto, importante medir a pressão intraocular (PIO) em cada exame do olho ⁽¹³⁴⁾. A inflamação da *pars plana* caracteriza-se pelo aparecimento de um infiltrado ponteadado de tonalidade esbranquiçada no humor vítreo ⁽¹³³⁾.

Nos casos de conjuntivite crónica é importante investigar a presença de outros agentes patogénicos que possam estar também envolvidos, tal como o FHV-1 ou a *Chlamydia felis* ⁽¹³⁴⁾.

A infeção pelo FIV está associada ao desenvolvimento de linfoma, que pode eventualmente estar envolvido em lesões oculares, nomeadamente afetando a úvea, a conjuntiva ou a órbita ocular ^(134,137,138).

5.7. Alterações urológicas e nefrológicas

A cistite de origem bacteriana ou idiopática foi relatada em alguns animais infetados pelo FIV, porém não foi ainda provada uma relação entre as duas ⁽¹³⁹⁾.

Não existe ainda um consenso acerca da relação entre os sinais de FLUDT e a infeção pelo FIV. Um estudo publicado por Barsanti *et al* (1996) concluiu que esta relação ou não existe, ou caso exista, não tem significado clínico ⁽¹³⁹⁾.

As infeções bacterianas do trato urinário superior e inferior são consideradas como manifestações clínicas da infeção pelo FIV ⁽¹³⁹⁾.

Os animais infetados pelo FIV apresentam uma prevalência variável de azotemia e o aumento da prevalência de proteinúria nestes casos é incerto. Num estudo publicado por Baxter *et al* (2012) ⁽¹⁴⁰⁾, a prevalência de proteinúria foi superior em animais infetados pelo FIV em comparação com animais não infetados. No mesmo estudo, não foi detetada uma diferença significativa na prevalência de azotemia. A proteinúria sem azotemia é frequentemente observada em pacientes humanos infetados pelo HIV, nomeadamente, pacientes com nefropatia associada ao HIV. Lesões histológicas semelhantes às encontradas nestes indivíduos foram descritas em alguns animais infetados pelo FIV ⁽¹⁴⁰⁾.

5.8. Estomatite

A gengivoestomatite ulcero-proliferativa afeta cerca de 50% dos animais infetados pelo FIV. Geralmente tem origem na faringe e amígdalas e propaga-se rostralmente, afetando sobretudo a mucosa gengival adjacente aos dentes superiores. Geralmente as lesões são dolorosas e a perda de peças dentárias é uma consequência comum ⁽⁷⁰⁾. As causas desta síndrome não estão ainda bem definidas, contudo as análises histológicas associam-na a uma resposta imunitária provocada pela estimulação antigénica crónica ou pela desregulação do sistema imunitário ⁽⁷⁰⁾.

As principais alterações histológicas presentes são a infiltração plasmocítica e linfocítica da mucosa, acompanhada por graus variáveis de inflamação eosinofílica e neutrofílica ⁽⁷⁰⁾. Ocorre

também um aumento da expressão de citocinas inflamatórias nos linfócitos em circulação, o que se relaciona com a ativação imunitária ⁽⁷⁰⁾.

Regra geral esta síndrome não afeta animais SPF infetados experimentalmente, o que indica que os agentes patogénicos secundários podem desempenhar uma função importante no desenvolvimento da estomatite. O FCV é frequentemente isolado na cavidade oral de animais infetados pelo FIV, sendo que uma infeção conjunta pelos dois vírus resulta numa condição clínica agravada ⁽⁷⁰⁾.

6. Estadiamento da infeção

O FIV produz uma infeção crónica que se desenvolve segundo várias fases distintas. Dadas as semelhanças entre a infeção pelo HIV em humanos e o FIV em felídeos, um método de classificação da doença provocada pelo FIV baseado nos critérios utilizados para o estadiamento da infeção pelo HIV em humanos foi sugerido por Ishida *et al* (1990) ⁽¹⁴¹⁾. Este sistema de classificação é composto por cinco fases clínicas, com sinais clínicos e duração distintos (Tabela 25). A inoculação experimental do FIV, em animais SPF, desencadeia inicialmente uma fase aguda de duração variável que progride para uma fase assintomática que pode prevalecer durante vários anos ⁽¹⁴¹⁾. A duração desta última vai depender da exposição do animal a agentes patogénicos que possam vir a desenvolver infeções secundárias, da idade do animal aquando da infeção e da patogenicidade do vírus isolado que, por sua vez, depende do seu subtipo ⁽⁷⁰⁾. Na infeção pelo HIV em humanos, a fase assintomática antecede uma fase de linfadenopatia generalizada persistente (LGP). Já nos felídeos infetados pelo FIV, poucos foram aqueles cuja única manifestação clínica da infeção foi LGP, havendo na maioria dos casos sinais clínicos de afeção concomitante, sugerindo-se que esta fase pode de facto existir na infeção pelo FIV, contudo poderá ter uma duração reduzida ou predispor o animal para o desenvolvimento de afeções concomitantes ⁽¹⁴¹⁾. À fase de LGP, nos humanos infetados pelo HIV, segue-se a fase de complexo relacionado com a SIDA (CRS), que em felídeos infetados pelo vírus da imunodeficiência foi associada a animais que demonstrassem sinais de afeções crónicas como linfadenopatia, gengivoestomatite, doenças cutâneas, CRF e/ou doença entérica, mas sem emaciação ⁽¹⁴¹⁾. Os achados descobertos por Ishida *et al* (1990) ⁽¹⁴¹⁾ indicam que animais na fase de CRS desenvolvem uma síndrome semelhante à SIDA em humanos, acabando por morrer num curto espaço de tempo, devido ao desenvolvimento de neoplasias e infeções secundárias às quais estes animais ficam predispostos.

Tabela 25 – Sistema de classificação sugerido por Ishida et al (1990) ¹⁴¹

Fase	Duração
Aguda	Semanas ou meses
Portador assintomático	Anos
Linfadenopatia generalizada persistente (LGP)	Possivelmente meses
Complexo relacionado com a SIDA (CRS)	Até um ano
SIDA	Meses

O estadiamento da doença provocada pelo FIV pode ser útil no estabelecimento de um prognóstico mais preciso, assim como ajudar no planeamento de medidas profiláticas que previnam o aparecimento de infeções secundárias, aumentando a qualidade e esperança de vida do animal. Também o uso de um sistema de classificação, semelhante ao usado na classificação da doença provocada pelo HIV em humanos, pode ser útil no uso dos felídeos como modelo para a infeção pelo HIV ⁽¹⁴¹⁾. Não obstante, em animais naturalmente infetados, geralmente não é possível distinguir as fases da infeção pelo FIV com clareza, não sendo a maioria evidentes ⁽⁷⁰⁾.

7. Sinais clínicos

Os sinais clínicos são variáveis e desenvolvem-se de acordo com a fase e o nível de progressão da doença (Tabela 26) ⁽¹⁴¹⁾. Tendo em conta a patogenia do FIV, abordada nos pontos anteriores, segue-se uma breve exposição dos sinais clínicos mais frequentes de acordo com a fase de progressão da infeção.

Várias características genéticas e patogénicas do FIV são semelhantes às do VIH ⁽⁶⁹⁾, contudo, a maior parte dos animais infetados, apesar de serem portadores de uma infeção crónica, não desenvolvem uma síndrome clínica severa, e muitos acabam por morrer com idades avançadas e devido a causas não relacionadas com o FIV ^(69,70). A progressão lenta que normalmente caracteriza a doença, pode estar associada a fatores que envolvam a resistência natural do hospedeiro à infeção, à resposta imunitária desencadeada ou à adaptação do vírus ao hospedeiro ⁽⁶⁹⁾.

A maioria dos sinais clínicos atribuídos à infeção pelo FIV não chegam a ser detetados em animais naturalmente infetados ⁽⁹¹⁾. Durante a fase aguda, que surge inicialmente, os sinais clínicos são normalmente leves e transitórios, podendo passar despercebidos, aparecendo febre, desconforto, letargia, sinais de enterite aguda, estomatite, dermatite, conjuntivite, afeções das vias aéreas e linfadenomegália generalizada ^(70,142). A fase aguda prevalece durante um período que varia entre alguns dias e várias semanas, após o qual o paciente entra numa fase em que se encontra aparentemente saudável ⁽⁹¹⁾. Esta fase assintomática, têm também uma duração variável que pode depender de fatores como a idade do animal, a patogenicidade da

estirpe viral e a exposição a outros agentes patogénicos, sendo que, geralmente, esta fase perdura durante alguns anos ⁽⁹¹⁾.

Regra geral, os sinais clínicos presentes nas últimas fases da infeção relacionam-se principalmente com a presença de infeções secundárias, neoplasias, mielossupressão ou doença neurológica ⁽⁷⁰⁾. O FIV pode também ser responsável pela inflamação ou alteração do normal funcionamento de certos órgãos sendo, portanto, a causa primária de alguns dos sinais clínicos ⁽⁷⁰⁾.

Vários agentes patogénicos oportunistas foram documentados como causadores de infeções em animais infetados pelo FIV, incluindo agentes virais, bacterianos, fúngicos e protozoários. Contudo, poucos estudos comparam a prevalência da maioria destes agentes patogénicos entre grupos de animais infetados pelo FIV e grupos de animais não infetados ⁽⁹¹⁾.

Alguns casos de diarreia, sem a presença de agentes patogénicos entéricos, foram documentados em animais infetados experimentalmente, sugerindo-se que estes casos se devem ao sobrecrescimento da flora intestinal e consequente produção de lesões inflamatórias intestinais ⁽⁹¹⁾. A estomatite também é uma lesão comum em gatos infetados pelo FIV, podendo surgir em qualquer fase ⁽⁹¹⁾. Também foi reportado um aumento da prevalência de lesões de reabsorção odontoclástica em felinos infetados experimentalmente pelo FIV, em comparação com indivíduos não infetados, sugerindo-se que estas lesões são consequência da gengivite ou estomatite presentes nestes animais ⁽¹⁴³⁾.

Tabela 26 – Principais sinais clínicos segundo as fases clínicas da doença provocada pelo FIV, baseado em Ishida et al (1990) ¹⁴¹

Fase	Sinais clínicos
Aguda	Neutropenia recorrente, febre, linfadenopatia, letargia, enterite, estomatite, dermatite, conjuntivite, afeções das vias aéreas
Portador assintomático	Não apresenta sinais clínicos
Linfadenopatia generalizada persistente (LGP)	Linfadenopatia generalizada
Complexo relacionado com a SIDA (CRS)	Perda de peso, diarreia crónica, CRF, gengivoestomatite crónica, infeções cutâneas crónicas, linfadenopatia
SIDA	Todos os sinais associados à fase de CRS, emaciação, anemia ou pancitopenia, imunodeficiência, infeções secundárias, neoplasias

Os sinais clínicos de origem neurológica foram também associados a animais infetados pelo FIV, tanto na fase aguda, como nas fases terminais ⁽⁹¹⁾. Podem também surgir afeções oftalmológicas, que podem abranger tanto o segmento anterior como o segmento posterior do globo ocular. Uma das alterações que podem estar presentes é a uveíte anterior, que pode ser provocada por infeções secundárias, como a toxoplasmose, ou então pelo próprio vírus. O glaucoma, associado ou não a uveíte, também foi descrito em animais infetados pelo FIV ⁽⁹¹⁾. As

alterações que podem estar presentes no segmento posterior do globo ocular são a degenerescência focal da retina, hemorragias na retina e *pars planitis* ou uveíte intermediária ⁽⁹¹⁾.

O desenvolvimento de neoplasias é um dos principais motivos pelo qual os animais infectados pelo FIV se apresentam à consulta, dada a sua suscetibilidade para o desenvolvimento tumoral, sendo os casos de linfoma e de leucemia os mais comuns ⁽⁹¹⁾.

8. Diagnóstico

Tendo em conta as consequências que uma possível infecção pelo FIV pode trazer para o manejo dos indivíduos sãos e doentes, aconselha-se saber o estado de infecção por retrovírus de todos os felídeos ⁽⁷⁷⁾. A identificação e isolamento dos animais infectados são apontadas como as medidas mais eficientes na prevenção de novas infecções. O não reconhecimento de indivíduos infectados, pode resultar em exposição e infecção inadvertida de gatos saudáveis, assim como erro na identificação dos animais sãos pode levar a alterações desnecessárias do seu estilo de vida ou até mesmo à sua eutanásia sendo, portanto, muito importante realizar um diagnóstico preciso, tanto dos animais infectados, como dos sãos ⁽⁷⁷⁾. A utilização, nos testes rápidos, de sangue inteiro em vez de soro, têm sido apontada como causa da ocorrência de falsos-positivos ⁽⁹¹⁾. Os testes rápidos utilizados para estabelecer o diagnóstico de infecção pelo FIV serão descritos mais adiante nesta monografia.

De acordo com as linhas guias publicadas pela *American Association of Feline Practitioners* ⁽⁷⁷⁾, todos os gatos que apresentem os critérios abaixo discriminados deverão ser testados para a infecção por retrovírus:

- Indivíduos doentes, incluído os que foram testados no passado, com resultado negativo;
- Gatos e crias aquando da sua aquisição, incluindo animais que em princípio não irão habitar com outros gatos, devido à possibilidade de essa condição se alterar no futuro, ao impacto que a infecção poderá ter na sua saúde e ao facto de que o animal poderá fugir de um ambiente controlado e contactar com outros animais. Os testes deverão ser realizados aquando da aquisição do felídeo e, se negativos, testar novamente com um mínimo de 60 dias de intervalo;
- Indivíduos recém-expostos a animais infectados ou com estado de infecção por retrovírus desconhecido, principalmente se apresentarem sinais de mordedura. O teste deverá ser realizado imediatamente após a exposição e repetir após um intervalo mínimo de 60 dias;
- Animais sãos que coabitem juntamente com outros animais infectados deverão ser testados anualmente;
- Gatos com estilos de vida de elevado risco, como por exemplo, indivíduos com acesso ao exterior em zonas com grandes populações de felídeos, ou que apresentem sinais de luta, devem ser testados regularmente;
- Todos os animais antes de receber a vacina contra o FIV;

- Todos os animais doadores de sangue ou tecidos deverão ter estado negativo em testes rápidos que detetem a presença de infecção por retrovírus e, adicionalmente, um teste de PCR em tempo real também negativo.

- A testagem intermitente de animais negativos não é necessária à exceção de indivíduos que tenham contactado com animais infetados ou que se encontrem doentes.

Geralmente os animais infetados pelo FIV exibem cargas virais reduzidas durante a maior parte das suas vidas, motivo pelo qual os testes rápidos baseados na deteção de antígenos não seriam viáveis para uso nos estabelecimentos de atendimento ao paciente. Uma vez que o FIV produz uma infecção crónica, os testes relacionados com a deteção de anticorpos em sangue periférico foram considerados adequados para o uso direto nos locais de atendimento ^(76,144), nomeadamente através de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA, na sigla inglesa) ou por imunocromatografia ⁽⁹¹⁾. Estes testes detetam anticorpos para vários antígenos, sendo os mais frequentes, os anticorpos contra a proteína da cápside p24. Usualmente os animais infetados produzem anticorpos num período de 60 dias após a infecção, porém, em alguns casos, o desenvolvimento de anticorpos em níveis detetáveis pode ser consideravelmente mais tardio ⁽⁷⁷⁾. Quando a testagem para retrovírus é negativa, mas não se consegue excluir a possibilidade de infecção recente, deve-se sempre testar novamente após um intervalo mínimo de 60 dias ⁽⁷⁷⁾.

Existem várias opções disponíveis para confirmar a veracidade de um teste rápido que detete a presença de anticorpos contra o FIV, sendo a identificação viral o teste padrão para este efeito, apesar de não estar acessível em grande parte dos casos. Em alternativa, um segundo teste que detete a presença de anticorpos solúveis, preferencialmente de um fabricante distinto, pode ser realizado ^(77,145). Os testes *western blot* e as técnicas de imunofluorescência, apesar de conseguirem detetar anticorpos para vários antígenos virais do FIV, foram consideradas menos específicos e menos sensíveis que os testes rápidos usados rotineiramente nos locais de atendimento ao paciente ⁽¹⁴⁴⁾.

O desenvolvimento da vacina contra o FIV dificultou a deteção de animais infetados, uma vez que a vacina leva à produção de anticorpos similares àqueles produzidos durante a infecção, sendo mais complicado distingui-los através dos testes atualmente comercializados ⁽¹⁴⁴⁾. Por este motivo, concluir se um teste positivo significa que o animal está infetado, está vacinado e não está infetado ou está vacinado e infetado, pode tornar-se uma tarefa muito complicada. Os anticorpos vacinais surgem poucas semanas após a vacinação e podem persistir por mais de quatro anos ⁽⁷⁷⁾. Dois *kits* de testes instantâneos (*Witness FeLV/FIV* e *Anigen Rapid FIV/FeLV*) foram capazes de determinar com precisão o estado de infecção dos animais, independentemente de estarem ou não vacinados, podendo ser utilizado sangue inteiro ou saliva ⁽¹⁴⁶⁾.

A PCR foi muitas vezes considerada um método plausível para a correta definição do estado de infecção relativamente ao FIV em felídeos, porém, alguns dos testes de PCR disponibilizados por certos laboratórios revelaram alguma variabilidade nos seus resultados. Um estudo publicado por Crawford *et al* (2005) demonstrou que a especificidade destes testes varia entre 81 e 100%, enquanto que a sensibilidade varia entre 41 e 93% ⁽¹⁴⁷⁾.

Os testes para detecção de anticorpos devem ser analisados de forma ponderada quando realizados em felídeos com idade inferior a seis meses, uma vez que os anticorpos vacinais e os resultantes da infecção pelo FIV são transmitidos das mães para as crias através do colostro (77,148). Estes anticorpos persistem no organismo das crias mesmo após o desmame, até por volta das oito semanas, em mais de metade dos indivíduos. Por este motivo, uma vez que a infecção das crias é relativamente rara, todas as crias com teste positivo para detecção de anticorpos contra o FIV deverão ser testados novamente, alguns meses depois do primeiro teste. Contudo, apesar de incomum, a infecção das crias pode ocorrer, por isso todos os animais com mais de seis meses cujo teste de detecção de anticorpos seja positivo deverão ser declarados como infetados pelo FIV (77).

9. Tratamento

Uma vez que os animais infetados pelo FIV não estão necessariamente imunodeprimidos, ou a sintomatologia apresentada não é devida ao FIV, estes devem ser avaliados e tratados para as outras causas que poderão estar na origem das alterações clínicas. Algumas terapias antirretrovirais estão disponíveis, porém não existem muitos estudos que comprovem a sua eficácia (149). Não obstante, as opções de tratamento disponíveis para animais infetados pelo FIV incluem quimioterapia antiviral, terapias imunomoduladoras e tratamento sintomático (91).

9.1. Quimioterapia antiviral

Atualmente, o tratamento mais frequentemente usado nos humanos infetados pelo HIV, consiste numa mistura de terapias antivirais altamente ativas e resulta geralmente no aumento da sobrevivência e da qualidade de vida dos pacientes. Alguns dos fármacos antivirais usados nos humanos podem também ser usados em gatos infetados pelo FIV, porém tendem a ser mais tóxicos e existem menos estudos que suportem o seu uso (91).

O tratamento com análogos de nucleosídeos, tal como a zidovudina (AZT), em combinação com outros fármacos ou até o seu uso isoladamente, tem sido investigado *in vitro* e *in vivo* (91). A AZT é o princípio ativo mais amplamente estudado no que diz respeito à sua ação contra o FIV e atua através do bloqueio da atividade da transcriptase reversa do lentivírus. O uso da AZT permite reduzir a carga viral plasmática, melhorar o estado imunológico e clínico do animal, melhorar a sua qualidade de vida e prolongá-la (91). Também contribui para a melhoria da sintomatologia neurológica, da estomatite e do rácio CD4:CD8 (91). O tratamento com AZT, antes da infecção pelo FIV, não previne o desenvolvimento da doença nem a replicação viral, porém retarda o aparecimento da virémia e das alterações imunológicas (91). De acordo com os dados de alguns estudos *in vitro*, o FIV pode adquirir resistência ao AZT ou a outros análogos de nucleosídeos (91). Durante o tratamento com AZT é importante monitorizar o animal através da realização periódica de hemograma completo, pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento, uma vez que a anemia não regenerativa é um dos efeitos

secundários mais comuns, principalmente quando são utilizadas doses elevadas ⁽⁹¹⁾. Se os valores se mantiverem estáveis após o primeiro mês, um hemograma completo mensal é suficiente. Alguns animais apresentam reduções moderadas do hematócrito (HCT) nas primeiras três semanas, que se resolvem posteriormente mesmo se o tratamento for continuado. Se o HCT descer abaixo dos 20%, a terapia deve ser descontinuada. Animais com supressão medular não são candidatos a esta terapia devido ao risco de anemia grave e pacientes com insuficiência renal crônica devem ser tratados com doses reduzidas, devido ao risco de toxicidade ⁽⁹¹⁾.

Os *bicyclams* são antagonistas dos recetores CXCR4, tendo a capacidade de se conectarem aos mesmos, prevenindo a interação dos recetores com o FIV e, portanto, inibindo a entrada do vírus nas células ⁽⁹¹⁾. O AMD3100 é um composto pertencente à classe dos *bicyclams* capaz de inibir a replicação do FIV *in vitro* ⁽¹⁵⁰⁾ e de reduzir significativamente a carga viral. Os níveis de cálcio e de magnésio devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento com estes fármacos ⁽⁹¹⁾.

A inibição da infecção através do bloqueio do recetor CD134 também tem sido objeto de estudo, baseando-se no facto de que animais infetados pelo FIV e com elevadas concentrações de anticorpos contra o CD134, apresentam uma menor carga viral e uma melhoria dos sinais clínicos ⁽⁸²⁾.

O inibidor da protéase TL-3 mostrou-se efetivo na prevenção e resolução da sintomatologia associada ao SNC induzida pelo FIV. Contudo, esta terapia tem de ser continuada para manter a remissão ⁽⁹¹⁾.

Vários outros compostos têm sido avaliados, porem a sua eficácia clinica ainda não foi determinada ⁽⁹¹⁾.

9.2. Terapias imunomoduladoras

Algumas estratégias no sentido de impulsionar a imunidade contra o FIV têm vindo a ser desenvolvidas. O uso de imunomoduladores, como por exemplo, o acemanano, a proteína A estafilocócica ou o *Propionibacterium acnes*, em animais infetados por retrovírus, tem vindo a ser defendido para restaurar o funcionamento do sistema imunitário, ajudando o organismo do paciente a combater a infecção e, dessa forma, recuperar dos sinais clínicos associados. Contudo, não existem evidências conclusivas que demonstrem a existência de efeitos benéficos na saúde ou sobrevivência de animais infetados, submetidos a terapias imunomoduladoras ou drogas alternativas ⁽⁹¹⁾.

O tratamento com substâncias antioxidantes foi sugerido por alguns autores, uma vez que a atividade da glutathione peroxidase diminui significativamente durante a infecção pelo FIV, sugerindo a existência de stress oxidativo nos gatos infetados ⁽¹⁵¹⁾. Num estudo realizado em seis animais, a suplementação oral de superóxido dismutase aumentou o rácio CD4:CD8, demonstrando efeitos benéficos nos parâmetros imunitários, mas não afetou a carga viral ⁽¹⁵²⁾.

Os IFNs são imunomoduladores, porém os IFNs de classe I também possuem efeitos antivirais. O IFN- α humano tem vindo a ser utilizado no tratamento da infecção pelo FIV. A sua administração parenteral tem maior probabilidade de produzir efeitos antivirais do que a administração oral, podendo ser administrado por via parenteral em elevadas doses durante seis ou sete semanas, após as quais, provavelmente, ocorre desenvolvimento de anticorpos ⁽⁹¹⁾. O IFN- α administrado oralmente em doses baixas é muitas vezes destruído no trato gastrointestinal, não chegando a ser absorvido, contudo, pode atuar através da estimulação dos tecidos linfóides da cavidade oral.

9.3. Maneio dos animais infetados

O estado de infecção por retrovírus deve ser conhecido em todos os animais uma vez que afeta o seu maneio a longo prazo. A estratégia com maior probabilidade de prolongar a vida dos animais infetados consiste em mantê-los estritamente em espaços fechados, de forma a prevenir a exposição a agentes imunossupressores presentes noutros animais e a difusão do vírus para outros indivíduos. Uma nutrição equilibrada, balanceada e completa, e um meio enriquecido são essenciais para manter a saúde dos pacientes. O recurso a alimentos com carne crua e laticínios devem ser evitados, por apresentarem maior risco de provocar infeções bacterianas ou parasitárias. Um programa adequado de desparasitação para parasitas gastrointestinais, ectoparasitas e filárias (quando aplicável) deve ser implementado ⁽⁷⁷⁾. Os animais infetados devem ser examinados regularmente por um médico veterinário, de forma a que qualquer alteração do seu estado de saúde seja detetada atempadamente. Uma avaliação anual do hemograma, bioquímica sérica e urianálise é também recomendada ⁽⁹¹⁾. Caso o paciente se encontre doente, o diagnóstico preciso e precoce de uma possível afeção secundária é essencial para permitir uma intervenção terapêutica de sucesso. Animais com citopenias podem requerer uma biópsia por aspiração da medula óssea para identificar as alterações associadas ⁽⁹¹⁾.

Quando uma infecção bacteriana ou micótica concomitante é identificada, deve ser instaurado um tratamento com antibióticos ou antifúngicos apropriados. Alguns animais podem requerer um tratamento mais prolongado do que o realizado em animais não infetados pelo FIV. O tratamento de infeções fúngicas sistémicas deve ser idêntico ao executado em animais negativos ao FIV, porém, infeções por dermatófitos não devem ser tratadas com griseofulvina, pois o desenvolvimento de neutropenia severa está associado ao uso desta droga em gatos infetados naturalmente pelo FIV ⁽¹⁵³⁾. O itraconazol pode ser usado em alternativa ⁽⁹¹⁾.

Alguns pacientes podem desenvolver anemia secundária à supressão medular. Nos casos em que não são identificadas outras causas associadas a esta condição, deve ser feito o tratamento com eritropoietina ⁽⁹¹⁾.

O tratamento da estomatite associada ao FIV é normalmente complicado. A terapia repetida através de limpezas dentárias e antibacterianos confere normalmente um alívio paliativo, porém, raramente resolve a afeção. Apesar da patogenia da estomatite ser imunomediada, a terapia

com glucocorticoides deve ser evitada. Em alguns casos, o tratamento com AZT ou a terapia tópica com lactoferrina bovina pode trazer benefícios ⁽⁹¹⁾. Caso estes tratamentos não surtam efeito, a extração de todas as peças dentárias pode revelar-se a única opção efetiva. Em muitos casos, a resolução da inflamação a longo prazo é conseguida e o animal pode voltar a ingerir a dieta normal ⁽⁹¹⁾.

Os animais com alterações neurológicas associadas ao FIV podem beneficiar do tratamento com AZT, contudo alguns pacientes requerem terapia com glucocorticoides para diminuir a inflamação cerebral. O uso de glucocorticoides foi testado em animais infetados pelo FIV, sendo que nos casos de infeção aguda foi relatado um aumento da carga viral e diminuição da atividade dos linfócitos CD8+. Por estes motivos, o uso de glucocorticoides ou de substâncias imunossupressoras não deve ser feito de forma indiscriminada ⁽⁹¹⁾.

A uveíte associada à infeção pelo FIV é normalmente uma afeção crónica e requer tratamento prolongado ⁽¹³⁴⁾. Este, deve ser iniciado o mais precocemente possível, de forma a evitar o desenvolvimento de glaucoma secundário. O tratamento tópico não compromete o sistema imunitário do paciente, podendo-se usar acetato de prednisolona 1% tópico ou suspensões oftálmicas de dexametasona a 0,1%, inicialmente a cada quatro ou seis horas, em casos de uveíte severa, reduzindo a frequência à medida que ocorre melhoria dos sinais clínicos. Em alternativa, caso o uso de anti-inflamatórios esteroides na dose de uma gota cada oito ou doze horas agrave o estado clínico do paciente, podem ser usados AINEs tópicos, tal como o flurbiprofeno ou o diclofenac. Os cicloplégicos parassimpaticolíticos, tal como a tropicamina ou a atropina, podem ser usados como midriáticos, para o controlo da dor e para prevenir o aparecimento de sinequias posteriores. A tropicamina é mais indicada caso exista risco de desenvolvimento de glaucoma secundário. Caso o glaucoma esteja presente, deve ser tratado simultaneamente. Caso a PIO esteja aumentada, deve-se descontinuar a administração de atropina ou tropicamina e iniciar a terapia tópica anti glaucoma, com inibidores da anidrase carbónica ⁽¹⁵⁴⁾. A inflamação da *pars plana* do corpo ciliar não responde muito favoravelmente ao tratamento tópico ou sistémico. No caso de conjuntivite, caso não estejam associados outros agentes específicos, o tratamento com anti-inflamatório tópico é o indicado ⁽¹³⁴⁾. Quando se verifica a perda de visão ou dor ocular que não respondem ao tratamento, os pacientes são candidatos a enucleação ⁽¹⁵⁴⁾.

Os machos e fêmeas inteiras devem ser esterilizados de forma a reduzir o stress associado ao estro e ao acasalamento e diminuir a probabilidade de fuga ou de interações agressivas com outros animais. A cirurgia é geralmente bem tolerada por estes pacientes, devendo-se considerar a administração de antibióticos perioperatórios.

Uma vez que o FIV sobrevive apenas alguns minutos fora do hospedeiro e pode ser desativado por todos os desinfetantes, precauções gerais e a limpeza de rotina são geralmente suficientes para evitar a transmissão do vírus dentro dos centros de atendimento médico veterinários. Como medida preventiva, os animais devem ser mantidos em jaulas individuais aquando da sua hospitalização ⁽⁹¹⁾.

Relativamente à vacinação geral dos animais infetados pelo FIV, existem evidências de que estes são capazes de elaborar uma resposta imunitária aos antígenos administrados, porém esta resposta pode ser diminuída na fase terminal da infeção. Alguns animais desenvolveram doença após a administração da vacina contra a panleucopénia felina com o vírus vivo modificado, devendo-se, portanto, considerar o uso de vacinas inativadas. Existem relatos de efeitos negativos causados pela imunoestimulação induzida pelas vacinas em gatos infetados pelo FIV. Alguns estudos sugerem que esta imunoestimulação pode ajudar a estabilizar o número de linfócitos CD4+, contudo, *in vitro*, a estimulação de linfócitos infetados pelo FIV promove a produção de vírus. Assim, a vacinação e estimulação antigénica em animais infetados pelo FIV pode ser desvantajoso para o paciente. No caso dos animais mantidos exclusivamente no interior, o risco de contrair infeções é geralmente reduzido, por isso, tendo em conta os efeitos negativos supracitados relativos à vacinação, os efeitos benéficos das vacinas poderão não justificar a sua aplicação. De forma genérica, caso a exposição ao parvovírus, herpesvírus e calicivírus não possa ser evitada, apenas as vacinas essenciais devem ser administradas ⁽⁹¹⁾.

10. Profilaxia

A redução do risco de exposição dos animais saudáveis ao vírus através de um manejo adequado, nomeadamente através da sua esterilização e manutenção num ambiente controlado, contribui para a prevenção da doença. A identificação e isolamento dos animais infetados é a medida mais efetiva na prevenção de novas infeções ⁽⁹¹⁾.

Uma vacina contra o FIV encontra-se atualmente licenciada nos Estados Unidos da América, contudo o seu uso tem sido controverso devido a vários fatores. Como foi referido anteriormente neste documento, nem todos os métodos de diagnóstico comercializados atualmente permitem distinguir os animais infetados dos animais vacinados, dificultando o diagnóstico preciso. Outro fator que influencia o uso da vacina é o aumento do risco de infeção após a vacinação, comprovado em estudos *in vitro* e *in vivo*, manifestado pelo aumento da carga viral e pela aceleração do desenvolvimento de virémia. O aumento da disponibilidade de recetores CD134, devido à ativação linfocitária que ocorre após a vacinação, pode estar relacionado com o aumento do risco de infeção dos animais vacinados, pois aumenta o número de células suscetíveis ⁽⁹¹⁾.

Um dos grandes obstáculos ao desenvolvimento de uma vacina amplamente efetiva contra todos os isolados de FIV é a existência de uma enorme diversidade genética entre todos os isolados. As vacinas contendo uma estirpe única, apenas conferem proteção adequada contra estirpes homologas ou intimamente relacionadas. A vacina licenciada nos Estados Unidos da América contém os dois subtipos A e D do vírus inativado, aludindo para uma imunidade celular mais forte e produção de um espectro mais amplo de anticorpos neutralizantes do FIV. Contudo, alguns estudos que tentaram comprovar a eficácia da vacina contra isolados virais homólogos ou heterólogos, têm obtido resultados inconsistentes, havendo casos onde os animais não

chegam a desenvolver proteção contra determinados isolados, mesmo pertencendo ao mesmo subtipo do vírus utilizado na vacina ⁽⁹¹⁾.

Têm sido também exploradas outras opções para prevenir a infecção pelo FIV. A proteção contra isolados homólogos foi conseguida através da imunização passiva e transferência de linfócitos de animais vacinados. As crias também podem ser protegidas caso a mãe possua uma elevada concentração de anticorpos anti FIV, o que indica um papel importante da imunidade humoral na prevenção desta infecção ⁽⁹¹⁾.

11. Prognóstico

O estadiamento da doença provocada pelo FIV e o conseqüente estabelecimento de um prognóstico é atualmente baseado nos sinais clínicos e na história clínica do animal, fatores que são por vezes subjetivos ⁽¹⁵⁵⁾. Em humanos afetados pelo HIV, a carga viral plasmática é frequentemente utilizada como referência no estabelecimento do prognóstico e na avaliação da progressão da doença. Esta medida poderá igualmente vir a ser utilizada nos felídeos, na avaliação da progressão da doença provocada pelo FIV, uma vez que, de acordo com Kann *et al.* (2014), existem fortes indícios de que a carga plasmática de ácido ribonucleico (ARN) viral se correlaciona com a fase de progressão da doença ⁽¹⁵⁵⁾. Diehl *et al.* (1996) relataram que os animais que desenvolviam doença de progressão rápida tinham níveis de ARN viral significativamente superiores, aos analisados em animais infetados de longa data ⁽¹⁵⁶⁾.

As proteínas de fase aguda são utilizadas na avaliação da infecção do HIV em humanos e, eventualmente, poderão vir a ter valor prognóstico em felídeos infetados pelo FIV, tendo sido reportada a associação entre a carga plasmática de ARN viral, a concentração de proteína sérica amiloide A e a idade de animais infetados com sinais visíveis de doença ⁽¹⁵⁵⁾.

Alguns animais moribundos com sintomatologia agravada, imunodeficiência bastante marcada, elevada carga viral e presença de infecções secundárias, após sujeitos a terapia adequada, conseguem regredir para o estado assintomático e diminuir drasticamente a carga viral ⁽⁷⁰⁾. Com os cuidados adequados, animais infetados podem viver vários anos, acabando muitas vezes por morrer por causas não relacionadas com o FIV ⁽⁷⁰⁾. De um modo geral, a grande maioria das afeções secundárias têm tratamento, pelo que efetuando uma terapia adequada à sintomatologia, é possível aumentar a qualidade e esperança de vida ⁽⁷⁰⁾.

12. Casos clínicos

Neste ponto serão expostos, primeiramente, 14 casos clínicos envolvidos num estudo realizado no HCV CEU-UHC. Estes serão posteriormente comparados e discutidos de modo generalizado, de forma a retirar conclusões acerca dos possíveis efeitos da infecção pelo FIV numa população de animais naturalmente infetados. Tendo em conta que a infecção pelo FIV se desenvolve através de diferentes fases, com apresentações clínicas distintas, a exposição deste

estudo tem como objetivo expor o máximo de manifestações clínicas que possivelmente poderão surgir em animais infetados pelo FIV.

Por fim, será relatado um caso clínico singular, também acompanhado durante o estágio no HCV CEU-UHC, que será depois discutido de forma mais restrita, dando a possibilidade de enfatizar todas as fases de acompanhamento do paciente infetado pelo FIV, desde a sua primeira apresentação no centro de atendimento-médico veterinário até à estabilização da sua situação clínica.

12.1. Estudo geral de 14 casos

Durante o estágio no HCV CEU-UHC houve a possibilidade do estagiário ser envolvido num estudo que tinha como objetivo comparar os achados clínicos de animais infetados pelo FIV. Todos os indivíduos analisados eram provenientes de um abrigo local de proteção animal. Foram analisados os parâmetros hematológicos, bioquímicos e urinários de 14 gatos adultos, de raça europeu comum, positivos ao FIV numa amostra sanguínea testada num teste comercial ELISA, *Snap combo test*, IDEXX®. Os pacientes que apresentavam infeção simultânea pelo FeLV foram excluídos deste estudo. Adicionalmente foi também realizado um exame oftalmológico completo a cada um destes animais. Neste estudo não foi feito um seguimento clínico dos indivíduos analisados, uma vez que a entidade responsável pelos mesmos os havia cedido apenas para examinação de possíveis alterações, não havendo possibilidade de instituição de terapêutica ou alterações de manejo.

12.1.1. Resultados

12.1.1.1. Hemograma:

Na Tabela 27 estão expostos os resultados dos hemogramas realizados nos 14 animais examinados no âmbito deste estudo. Os parâmetros aqui analisados incluem os leucócitos (WBC, na sigla inglesa), eritrócitos (RBC, na sigla inglesa), hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), plaquetas (PLT) e percentagens de linfócitos (LY%, na sigla inglesa), monócitos (MO%), eosinófilos (EO%) e granulócitos (GR%).

Tabela 27 – Resultados dos hemogramas realizados aos 14 animais examinados no âmbito do estudo. Os limites mínimos (Min) e máximos (Max) estão de acordo com os indicados pelos instrumentos utilizados para aferir os respetivos parâmetros. O “ * ” representa a presença de aglomerados plaquetários.

Parâmetro	Min	Max	Pacientes													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
WBC (K/ μ L)	5,5	19,5	12	12,5	15,3	7	8,1	7,4	13,5	9,1	6,6	14,6	32,7	13,2	5,6	20,7
RBC (M/ μ L)	5	10	3,7	4,71	9,12	5,65	9,12	4,7	5,06	7,19	8,28	8,68	7,23	8,23	7,21	4,41
HGB (g/dL)	8	15	4,8	6,1	10	8,5	12,2	7	7,5	9,3	10,9	11,5	8,9	10,6	11,2	5
HCT (%)	24	45	17	21,2	32,2	28,7	40,9	24	24,6	30,9	35,1	37,3	30,5	36,1	38,3	17,6
VCM (fL)	39	55	47	45	35,3	50,8	44,8	51	48,6	43	42,4	43	42,2	43,9	53,1	39,9
HCM (g/dL)	12,5	17,5	13	13	11	15	13,4	15	14,8	12,9	13,2	13,2	12,3	12,9	15,5	11,3
CHCM (g/dL)	30	36	28	28,8	31,1	29,6	29,8	29	30,5	30,1	31,1	30,8	29,2	29,4	29,2	28,4
PLT (K/ μ L)	300	800	513	203	1043	162	88*	36*	61	207	323	328	169	66*	110*	54
LY (%)	20	55	14	12,5	13,3	46,4	40,3	7,3	8,5	9,7	54,4	7,1	13,9	49,2	23,4	48,8
MO (%)	1	4	2,4	1,8	6,9	2,7	3	1,7	2,6	2,7	2,7	1,8	1,8	3,2	2,8	3,4
EO (%)	2	12	13	8,6	3,5	2,6	7,2	12	8,8	12,4	2,5	10,1	4,5	4,9	4,2	16,6
GR (%)	35	78	71	77,1	76,3	48,3	49,5	79	80,1	75,2	40,4	81	79,8	42,7	69,6	31,2

12.1.1.2. Bioquímica sérica:

Na Tabela 28 estão expostos os resultados das análises bioquímicas séricas realizadas aos 14 animais examinados no âmbito deste estudo. Os parâmetros aqui analisados incluem o rácio entre proteínas totais e globulinas (A/G), os valores séricos de albumina, fosfatase alcalina (FA), creatinina, globulinas, glucose, alanina aminotransferase (ALT), proteínas totais (PTs) e ureia. Os valores de sódio, potássio e cloro também foram examinados em todos os animais à exceção dos pacientes um, três e seis, por motivos desconhecidos.

Tabela 28 – Resultados das análises bioquímicas séricas realizadas aos 14 animais examinados no âmbito do estudo. Os limites mínimos (Min) e máximos (Max) estão de acordo com os indicados pelos instrumentos utilizados para aferir o respetivo parâmetro.

Parâmetro	MIN	MAX	Pacientes													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
A/G	0,6	1,19	0,55	0,66	0,53	1,47	1,17	0,32	0,34	1,04	1,4	0,67	0,59	1,18	1,36	0,91
Albumina (g/dl)	2,4	4	3,81	3,48	3,46	4,12	4	2,32	2,76	4,18	4,45	3,32	3,49	3,91	3,82	3,72
FA (mg/dl)	0	80	95	103	47	174	164	39	67	15	121	179	88	186	39	165
Creatinina (mg/dl)	0,5	2	0,94	0,82	1,18	1,56	1,31	0,89	0,79	1,36	1,13	1,11	0,78	0,78	1,09	1,18
Globulinas (g/dl)	2,5	4,5	6,88	5,28	6,54	2,81	3,42	7,26	8,03	4,03	3,17	4,92	5,94	3,32	2,81	4,11
Glucose (mg/dl)	75	160	133	159	18	210	173	122	228	156	188	193	99	182	205	334
ALT (mg/dl)	0	80	98	24	49	54	43	90	17	82	264	41	35	33	38	61
PTs (g/dl)	5,5	7,9	10,69	8,75	10	6,92	7,42	9,58	10,79	8,21	7,62	8,24	9,43	7,23	6,63	7,83
Ureia (mg/dl)	17	40	33,5	30,4	33,5	41,6	31,2	43,8	42,2	44,5	54,1	30,1	27,1	43,4	69,2	77
Sódio (mmol/L)	150	165		158		155	156		146	156	149	157	156	151	151	156
Potássio (mmol/L)	3,5	5,8		3,7		3,8	3,6		4,5	3,5	3,4	3,8	3,2	3,9	4,5	4,4
Cloro (mmol/L)	112	129		116		116	115		113	113	113	115	115	111	117	114

12.1.1.3. Urianálise:

Foi realizada uma urianálise completa às amostras de urina, colhidas por cistocentese, dos 14 animais incluídos neste estudo. Os parâmetros avaliados incluíram a cor, aspeto, densidade, pH e a presença de glucose, bilirrubina, corpos cetônicos, eritrócitos, proteínas, urobilinogénio, nitritos e leucócitos (Tabela 29). Nesta análise também foi determinado o rácio creatinina/proteína urinário (Tabela 30). Adicionalmente foi realizado um estudo de sedimento, onde se analisou a presença de eritrócitos, leucócitos, células epiteliais, bactérias, cristais e espermatozoides (Tabela 31).

Tabela 29 – Resultados das urianálises realizadas aos 14 animais examinados no âmbito do estudo, nomeadamente os parâmetros cor, aspeto, densidade, pH, glucose, bilirrubina, cetonas, corpos cetônicos, eritrócitos, proteínas, urobilinogénio, nitritos e leucócitos. No que diz respeito ao aspeto, a abreviatura “Trans” significa transparente

Parâmetros	Pacientes													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Cor	Amarelo Escuro	Amarelo Escuro	Amarelo	Amarelo Pálido	Amarelo escuro	Amarelo	Amarelo	Amarelo						
Aspeto	Trans	Trans	Turvo	Trans	Trans	Trans	Turvo	Turvo	Trans	Turvo	Turvo	Turvo	Trans	Turvo
Glucose	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilirrubina	++	+	++	-	++	-	-	-	-	-	-	+	+++	+++
Cetonas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Densidade	1,032	1,038	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,06	1,05	1,05	1,05
Eritrócitos	++	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	-	-	+	-
pH	5	6	6	5	7	6	6	6	6	7	7	6	5,5	6
Proteínas	++	+	++	++	++	++	++	++	+	++	+	++	++	+++
Urobilinogénio	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	++	-
Nitritos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Leucócitos	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Tabela 30 – Resultados das urianálises realizadas aos 14 animais examinados no âmbito do estudo, nomeadamente a concentração de creatinina e proteínas na urina, e o rácio proteína/creatinina urinária (UPC, na sigla inglesa). Os limites mínimos (Min) e máximos (Max) estão de acordo com os indicados pelos instrumentos utilizados para aferir os respetivos parâmetros.

Parâmetro	Min	Max	Pacientes													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Creatinina (mg/dl)	0	200	178,7	201,9	283,9	335,4	176,7	171,1	423,5	165,9	497,5	172,4	185,6	405,5	381,8	
Proteínas (mg/dl)	24	141	140,8	31,5	73,1	45	42	80,5	107,8	143	18,4	92,4	25,4	33,5	87,3	221,4
UPC	0	0,5	0,79	0,12	0,36	0,16	0,13	0,46	0,63	0,34	0,11	0,19	0,15	0,18	0,22	0,58

Tabela 31 – Resultados dos exames de sedimento urinário realizados aos 14 animais examinados no âmbito do estudo.

Paciente	Sedimento					
	Eritrócitos	Leucócitos	Células epiteliais	Bactérias	Cristais	Espermatozoides
1	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não
2	Não	Não	Não	Não	Amorfos	Não
3	Não	Não	Sim	Não	Amorfos	Não
4	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
5	Não	Não	Não	Sim	Estruvite	Não
6	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
7	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não
8	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
9	Sim	Não	Sim	Sim	Amorfos	Não
10	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
11	Não	Sim	Sim	Sim	Oxalato de cálcio	Não
12	Sim	Não	Não	Sim	Estruvite	Não
13	Sim	Sim	Não	Sim	Estruvite	Não
14	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim

12.1.1.4. Exame oftalmológico:

Foi realizado um exame oftalmológico completo, com avaliação da conjuntiva, pálpebras, córnea, esclerótica, membrana nictitante, pupila, íris, cristalino, corpo vítreo e do fundo do olho, a cada um dos 14 animais analisados neste estudo. Este exame inclui também a verificação dos reflexos pupilares direto e indireto, da resposta à ameaça, a existência de efeito de Tyndall e de *dazzle*. Foi também feito um teste de Schirmer, da fluoresceína e medida a PIO a cada um dos pacientes.

Apesar de alguns animais demonstrarem alterações pontuais em alguns dos fatores e estruturas examinadas, numa análise global, não houve alterações relevantes.

12.2. Avaliação clínica, a título demonstrativo, de um paciente

Neste ponto será exposto um caso clínico acompanhado no HCV CEU-UHC, o qual não seguiu os procedimentos padronizados realizados nos pacientes incluídos no estudo explorado anteriormente e, portanto, não se encontra inserido no mesmo. Contudo, por se tratar de um caso onde foram detetadas várias alterações características da infeção pelo FIV e onde o manejo da doença foi mais abrangente, foi também inserido nesta monografia de forma a retratar mais amplamente os vários procedimentos clínicos adequados ao manejo dos animais infetados pelo FIV.

12.2.1. Anamnese

O “15/839P” é um gato macho adulto, não orquiectomizado, de raça europeu comum, com 3.2Kg e proveniente de uma instituição de proteção animal. Havia sido testado para retrovírus há cerca de um mês, com resultados negativos tanto para FIV, como para FeLV.

Este animal apresentou-se à consulta, no dia 31 de outubro de 2015 com uma mancha vermelha-acastanhada no olho esquerdo.

12.2.2. Exame físico e oftalmológico

O exame físico não revelou nenhuma alteração, encontrando-se todos os parâmetros dentro da normalidade.

No exame oftalmológico detetou-se que a PIO no olho esquerdo se encontrava ligeiramente abaixo do normal, com 12mmHG. Detetou-se também a presença de sangue, fibrina e de um ligeiro efeito de Tyndall na câmara anterior do olho esquerdo. Os restantes parâmetros estavam dentro da normalidade.

12.2.3. Exames complementares

Realizou-se um hemograma que revelou leucopenia (4.7K/ μ L; limites de referência: 5.5-19.5K/ μ L) e trombocitopenia (54K/ μ L; limites de referência: 300-800K/ μ L). Também foi feita uma análise bioquímica sérica, onde se detetou um aumento das PTs (9.76g/dL; limites de referência: 5.5-7.9g/dL), da ALT (125mg/dL; limites de referência: 0-80mg/dL), da FA (169mg/dL; limites de referência: 0-80mg/dL) e da bilirrubina (1.59mg/dL; limites de referência: 0-0.5mg/dL).

Foi executada uma ecografia abdominal, onde se constatou que ambos os rins apresentavam limites corticomedulares ecogénicos completos e os córtices apresentavam-se ligeiramente hiperecogénicos. O parênquima hepático encontrava-se ligeiramente hipoeecogénico em comparação com o rim.

Foi colhida urina por cistocentése para urianálise, obtendo-se dois mililitros de urina amarela escura. A tira de urina revelou um pH de cinco, presença de proteínas (++) , eritrócitos (+++) e leucócitos (+++). A densidade urinária era de 1.050. O exame ao sedimento urinário demonstrou a existência de leucócitos, eritrócitos, células epiteliais, cristais e bactérias.

Adicionalmente foi realizado um proteínograma, que revelou um aumento das gamaglobulinas (22.9; limites de referência: 7 - 13.3). Foi então pedida uma sorologia para confirmar o estado de infeção por retrovírus, tendo o resultado vindo positivo para o vírus da imunodeficiência felina.

12.2.4. Diagnóstico

No dia 31 de outubro, de acordo com as alterações observadas durante o exame oftalmológico, diagnosticou-se hifema e uveíte anterior no olho esquerdo.

A ecografia abdominal, realizada no dia três de novembro, revelou que os dados relativos a ambos os rins, eram bastante inespecíficos, porém sugestivos de alteração renal inflamatória, tal como vasculite piogranulomatosa (indicativa de PIF), nefrite intersticial ou ingestão de produtos tóxicos.

A partir dos resultados da urianálise, aos quais se teve acesso no dia cinco de novembro, fez-se o diagnóstico de infeção urinária.

Tendo em conta o estado geral e todas as alterações encontradas, fez-se o diagnóstico presuntivo de PIF, porém, dada a ausência de sinais clínicos evidentes, adiou-se a biopsia aos órgãos abdominais lesionados que poderia confirmar a suspeita. Após chegada dos resultados da sorologia para retrovírus, no dia oito de novembro, fez-se o diagnóstico definitivo de infeção pelo FIV.

12.2.5. Tratamento

Os tratamentos realizados neste animal foram apenas de suporte, destinados a combater as afeções presumivelmente secundárias à infecção pelo FIV, não tendo sido aplicado nenhum tratamento para a infecção viral propriamente dita.

A uveíte anterior e o hifema diagnosticados no olho esquerdo foram tratados através da aplicação de terapia tópica. Foi aplicada uma gota de acetato de prednisolona (Pred Forte®) e uma gota de cetorolaco de trometamina (Acular®), um anti-inflamatório esteroide e não esteroide respectivamente, a cada oito horas, com o objetivo de reduzir a inflamação ⁽¹⁵⁴⁾. Foi também administrado um cicloplégico parassimpaticolítico, a tropicamida (Colicursi Tropicamida®), na dose de uma gota a cada 12 horas, com o propósito de dilatar a pupila, controlar a dor através da paralisação dos músculos do corpo ciliar e prevenir a formação de sinequias posteriores ⁽¹⁵⁴⁾. Por fim foi aplicada uma gota de carbómero (Lipolac®) a cada oito horas, para manter o olho hidratado.

A terapia instaurada para a infecção urinária consistiu na administração oral de um antibiótico de largo espectro, a amoxicilina mais ácido clavulânico, na dose de 20mg/Kg, duas vezes ao dia, durante pelo menos 7 dias, de modo a combater a infecção.

No dia cinco de novembro, tendo em conta as alterações das enzimas hepáticas (ALT e FA) que poderiam indicar a existência de lesão hepática, foi iniciada a terapia com ácido ursodesoxicólico (Ursochol®), usado para dissolver cálculos biliares e para aumentar a secreção de biliar, na dose de 10mg/Kg, a cada 24 horas, com o objetivo de colocar os valores alterados no intervalo de referência.

12.2.6. Seguimento

No dia oito de novembro de 2015, o animal compareceu a uma consulta de seguimento, onde foi constatada uma melhoria dos parâmetros hepáticos avaliados através da análise bioquímica. O exame oftalmológico também revelou melhoria da uveíte anterior, tendo-se então descontinuado o tratamento tópico oftálmico. Manteve-se apenas a terapia dirigida à infecção urinária, até se completar os sete dias inicialmente previstos.

No dia 12 de novembro, o paciente foi novamente revisto, tendo havido melhoria completa de todas as alterações detetadas inicialmente. A única alteração presente foi uma pigmentação difusa da íris na zona do colarete, uma seqüela comum de uveíte. Considerou-se que o paciente poderia ter alta hospitalar.

12.3. Discussão

Esta discussão irá incidir inicialmente sobre o estudo dos 14 casos de gatos infetados pelo FIV, onde a infecção e as suas implicações serão abordadas de forma generalizada. Posteriormente, será discutido o caso do gato 15/839P, de forma mais individual.

Tendo em conta que a vacina contra o FIV não é comercializada em Espanha, e deste modo, o risco de testar animais vacinados era praticamente nulo e, portanto, não havia necessidade de diferenciar animais vacinados de infetados, foi utilizado o teste comercial ELISA, *Snap combo test*, IDEXX®. Este teste tem uma sensibilidade e especificidade em animais não vacinados de 94% e 100%, respetivamente ⁽¹⁵⁷⁾, valores próximos dos relativos aos testes Witness FeLV/FIV (com sensibilidade de 95% e especificidade de 99%) e Anigen Rapid FIV/FeLV (com sensibilidade de 89% e especificidade de 100%) ⁽¹⁵⁷⁾.

Nenhum dos 14 animais incluídos no estudo abordado anteriormente, manifestou sinais clínicos evidentes, o que está de acordo com a bibliografia, que indica que os animais naturalmente infetados não demonstram frequentemente uma síndrome severa, uma vez que a infeção pelo FIV é uma condição crónica com uma fase assintomática de longa duração ^(69,70,141). Não obstante, o vírus da imunodeficiência felina foi associado a uma serie de alterações clínicas e patológicas nos animais infetados. Os pacientes incluídos neste estudo demonstraram uma diminuição significativa do número de linfócitos, tendo sido detetada linfopenia em mais de metade dos animais. Esta tem geralmente um carácter intermitente, sendo independente do estado clínico dos pacientes. Um número mais reduzido de animais desenvolveu anemia não regenerativa. Estas citopenias foram descritas em casos de FIV por vários autores, podendo estar relacionadas com a replicação viral nos linfócitos, a fatores associados à progressão da imunossupressão, a infeções oportunistas, a carências nutricionais, a neoplasias, à infeção das células do estroma da medula óssea, ou à alteração do perfil das citocinas ^(67,102). Foram também detetados alguns casos hiperproteinemia e hiperglobulinemia, num número mais reduzido de pacientes. O aumento da concentração sérica das proteínas totais, em animais infetados pelo FIV, está normalmente associado ao aumento das gamaglobulinas, que por sua vez, ocorre devido a infeções secundárias ou à hiperativação dos linfócitos B. ^(67,70,102–107).

As diferenças entre os valores obtidos nos exames executados relativamente a diferentes indivíduos, podem dever-se a vários fatores, nomeadamente ao estadio da doença, à presença de estirpes distintas ou a diferentes patogenidades ⁽⁷⁰⁾, sendo importante ter em conta que o estudo foi realizado em animais provenientes de uma instituição de proteção animal, onde todos os pacientes foram infetados naturalmente.

A urianálise revelou sobretudo um elevado número de pacientes com um sedimento urinário ativo, com presença de bactérias, eritrócitos e células epiteliais, tratando-se de alterações compatíveis com a presença de infeção ou inflamação do trato urinário inferior. Esta lesão pode ser explicada pelo facto de uma das alterações mais importantes associadas à infeção pelo FIV ser o desenvolvimento de imunodeficiência, aumentando a suscetibilidade dos animais para contraírem infeções secundárias e/ou tumores ⁽⁷⁰⁾.

Um estudo referido por Hartman (2012) ⁽⁷⁰⁾, realizado no *North American Veterinary Teaching Hospitals*, onde se analisaram os dados referentes a 826 felídeos naturalmente infetados pelo FIV, constatou-se que as síndromes mais comuns foram a estomatite, as neoplasias (principalmente linfoma e carcinoma das células escamosas), as afeções oftalmológicas

(nomeadamente uveíte e coreoretinite), a insuficiência renal, a FLUTD, as endocrinopatias, a anemia, a leucopenia e as infeções secundárias ⁽⁷⁰⁾, sendo estas últimas três, as síndromes com maior relevância no estudo discutido neste trabalho.

O 15/839P apresentou-se pela primeira vez à consulta com sinais clínicos compatíveis com hifema e uveíte anterior no olho esquerdo. A uveíte pode estar associada a inúmeras causas, dando geralmente indicação da existência de uma afeção sistémica oculta, tal como comprovado por um estudo referido por Shukla e Pinard (2012) ⁽¹⁵⁸⁾, que relacionou a existência de afeções sistémicas ou ocultas a 70% dos casos de uveíte em felinos. As etiologias mais comuns da uveíte em felinos são as doenças infecciosas, as causas imunomediadas, neoplásicas, traumáticas ou idiopáticas ⁽¹⁵⁸⁾. Por este motivo, uma vez que a uveíte pode ser desencadeada por diversas causas, é importante, após o diagnóstico da lesão de uveíte investigar a existência de outras afeções concomitantes que possam estar na sua origem, tal como foi feito no caso do 15/839P.

Ao exame físico do gato 15/839P não foi encontrada nenhuma alteração, estando todos os parâmetros, nomeadamente a coloração das mucosas, a palpação dos linfonodos submandibulares, pré-escapulares e poplíteos, a frequência cardíaca e respiratória, os sons cardíacos e pulmonares, a palpação abdominal, a temperatura retal e o tempo de repleção capilar, de acordo com os valores de referência. Tendo em conta o historial de clínico do animal, onde havia a indicação de que tinha sido testado para retrovírus há cerca de um mês, com resultado negativo, não foi pedido um novo teste para despistar esta infeção.

No hemograma foi detetada leucopenia e trombocitopenia, dois achados comuns em gatos infetados pelo FIV, principalmente em fases sintomáticas da doença, tal como comprovado por vários estudos ⁽¹⁰²⁻¹⁰⁷⁾. Na análise bioquímica sérica detetou-se um aumento das PTs, da ALT, da FA e da bilirrubina. De forma a explicar o aumento das PTs, foi realizado um proteínograma, que revelou um aumento das gamaglobulinas. A infeção pelo FIV está associada a elevadas concentrações de proteínas séricas totais, principalmente devido à hipergamaglobulinemia, que como já foi referido, pode ser justificada não só pela presença de infeções secundárias, como também devido à hiperativação dos linfócitos B ⁽⁶⁷⁾. O aumento das enzimas hepáticas detetado neste caso, aparentemente não está relacionado com a infeção pelo FIV, uma vez que nenhuma alteração nessas enzimas foi documentada em estudos anteriores. O aumento da ALT, FA e da bilirrubina sérica poderá estar associado a lesão hepática ⁽⁷³⁾, tendo sido iniciado o tratamento com ácido ursodesoxicólico, obtendo-se uma melhoria progressiva dos níveis das enzimas hepáticas.

Como referido anteriormente, foi realizada uma ecografia abdominal com o intuito de pesquisar alterações que pudessem estar associadas à uveíte, tendo-se encontrado alterações renais compatíveis com lesão inflamatória ou infecciosa. Foi então colhida urina por cistocentese, para urianálise e exame de sedimento urinário, que revelaram a presença de proteínas, eritrócitos, leucócitos, células epiteliais, cristais e bactérias. As infeções urinárias são caracterizadas pela presença de microrganismos na urina ou ao longo de todo o sistema urinário, normalmente estéril, podendo ser classificadas, de forma genérica, em infeções de trato urinário

complicadas e não complicadas ⁽¹⁵⁹⁾. As infecções de trato urinário não complicadas são caracterizadas por ocorrer esporadicamente em animais que, à exceção dessa alteração, se encontram saudáveis, com uma anatomia e funcionamento normal do trato urinário ⁽¹⁵⁹⁾. A existência de afeções concomitantes pode dar indicação de que estamos na presença de uma infecção de trato urinário complicada. No caso do felino 15/839P não foi identificada qualquer doença concomitante com a infecção urinária diagnosticada, classificando-se esta última em não complicada ⁽¹⁵⁹⁾. A presença de hematúria, piúria e bacteriúria no sedimento urinário está altamente relacionada com a presença de infecção do trato urinário ⁽¹⁶⁰⁾, tendo-se diagnosticado a infecção urinária no 15/839P com base nestes achados. A análise de sedimento, isoladamente, é inadequada para diagnosticar infecções de trato urinário, devido a elevada variabilidade na qualidade da interpretação, contaminação dos reagentes usados para coloração e existência de muitos falsos positivos na ausência de sinais clínicos. O diagnóstico deve, idealmente, ser baseado na análise de sedimento, nos sinais clínicos e nos resultados de urocultura ⁽¹⁵⁹⁾.

Ao paciente 15/839P foi realizado um exame sorológico, aproximadamente um mês antes da primeira consulta, para pesquisa de retrovírus, pelo que se descartou a infecção por esses agentes. Outra das infecções que poderia justificar as alterações detetadas no 15/839P era a peritonite infecciosa felina, uma doença infecciosa cujo agente etiológico é o coronavírus felino. Pode surgir sob duas formas, a forma exsudativa, caracterizada pela existência de polisserosite e vasculite, e a forma “seca” ou não exsudativa, caracterizada pelo surgimento de lesões piogranulomatosas em vários órgãos. Os sinais clínicos da PIF são muito variáveis, refletindo a variabilidade na distribuição da vasculite e das lesões piogranulomatosas. A febre refratária à antibioterapia, letargia, anorexia e perda de peso são sinais clínicos comuns em animais com PIF, porém alguns casos mantêm-se aparentemente sãos ⁽¹⁶¹⁾, o que poderia ser o caso do 15/839P, já que não demonstrou nenhum dos sinais clínicos referidos. A ascite é geralmente o sinal clínico mais óbvio da forma efusiva, podendo também ocorrer efusão pericárdica. Os sinais mais específicos vão depender dos órgãos afetados pela vasculite e pelas lesões piogranulomatosas que predominantemente surgem nos órgãos abdominais ⁽¹⁶¹⁾. Ecograficamente, as alterações como o aumento da ecogenicidade cortical com manutenção ou aumento da definição corticomedular, tal como as lesões observadas no 15/839P, podem indicar várias afeções, entre as quais as lesões inflamatórias como as verificadas na PIF, glomerulonefrite ou nefrite intersticial. Podem também não ter significado patológico e surgir devido à esteatose renal ⁽¹⁶²⁾. Nos casos de PIF em que existe envolvimento ocular, a uveíte é uma alteração comum. O hemograma e as análises bioquímicas séricas dos animais com PIF podem revelar leucopenia ou leucocitose, anemia não regenerativa de leve a moderada e aumento das PTs, principalmente devido à presença de hipergamaglobulinemia. As enzimas hepáticas podem também estar aumentadas consoante o local e o grau das lesões. A hiperbilirrubinemia na ausência de hemólise e o aumento da atividade das enzimas hepáticas são fortes indicadores de PIF. Tendo em conta que o 15/839P apresentava grande parte das alterações associadas à PIF descritas anteriormente, foi então feito o diagnóstico presuntivo de

peritonite infecciosa felina. O diagnóstico definitivo não foi atingindo uma vez que comprovar a PIF *ante-mortem* é bastante difícil e não existem métodos não invasivos disponíveis para diagnosticar a doença na forma “seca” ⁽¹⁶³⁾, tal como a presumivelmente será a forma presente no gato 15/839P dada a ausência de efusões. O diagnóstico definitivo apenas pode ser definido através da análise histopatológica dos órgãos lesionados ou da detecção intracelular de antígenos do coronavírus felino, através de técnicas de imunofluorescência ou de imunohistoquímica, nos macrófagos infetados presentes nas efusões e nas lesões nos diversos órgãos abdominais ⁽¹⁶⁴⁾. A biópsia dos órgãos lesionados é portanto necessária para chegar ao diagnóstico definitivo nos pacientes sem efusões, no entanto, é um método invasivo que pode não ser adequado para animais doentes ⁽¹⁶¹⁾. No caso do 15/839P não foi feita uma biópsia, não só por se tratar de um método invasivo, mas também porque não existiam evidências clínicas claras da localização das lesões.

Depois de se ter analisado o proteínograma, e mesmo tendo o animal sido presumivelmente testado há cerca de um mês para retrovírus com resultados negativos, tendo em conta que os sinais clínicos apresentados pelo paciente eram compatíveis com a infeção pelo FIV, foi pedida uma nova sorologia para comprovar o estado do paciente relativamente a infeção por estes agentes. A decisão de repetir a sorologia baseou-se não só na possibilidade do primeiro teste ter sido um falso-negativo, mas principalmente no facto dos anticorpos usualmente utilizados para diagnosticar a infeção, geralmente se desenvolverem 60 dias após a infeção, podendo o paciente ter sido testado anteriormente durante o período em que ainda não havia produzido anticorpos em níveis detetáveis. Quando a testagem para retrovírus é negativa, mas não se consegue excluir a possibilidade de infeção, deve-se sempre testar novamente após um intervalo mínimo de 60 dias ⁽⁷⁷⁾, tendo-se testado novamente o animal, com resultados positivos para infeção pelo FIV. Os animais infetados pelo FIV raramente apresentam uma sintomatologia severa, dada a longa duração da fase assintomática ^(69,70,141). A leucopenia, trombocitopenia e a hiperproteinemia caracterizada por hipergamaglobulinemia são, tal como já foi referido, achados frequentes em animais infetados pelo FIV ^(67, 102–107). A uveíte é também uma das principais alterações oftalmológicas associadas à infeção pelo vírus da imunodeficiência, estando associada à ação direta do vírus que danifica os tecidos oculares, através do desencadeamento de fenómenos imunitários secundários e/ou à promoção de infeções secundárias devido à imunossupressão ⁽¹³³⁾. As infeções bacterianas do trato urinário inferior podem também ser consideradas como manifestações clínicas da infeção pelo FIV ⁽¹³⁹⁾, tendo em conta que a imunossupressão é uma das consequências clínicas com maior importância na infeção pelo FIV e, predispõem para o desenvolvimento de infeções secundárias ⁽⁷⁰⁾. O facto de o 15/839P ser proveniente de uma instituição de proteção animal, que recolhe animais de rua, colocando-os posteriormente em ambiente fechado, mas pouco controlado, onde os animais podem manifestar comportamentos de agressividade, principalmente entre gatos machos não castrados (como é o caso deste paciente), contribuiu para a suspeita de infeção pelo FIV, dado que esses são alguns dos fatores de risco associados à contração da infeção ⁽⁷⁸⁾.

Os animais infetados pelo FIV não estão necessariamente imunodeprimidos e a sintomatologia apresentada não é frequentemente provocada pelo FIV, motivo pelo qual estes devem ser avaliados e tratados para as outras causas que poderão estar na origem das alterações clínicas ⁽¹⁴⁹⁾. O 15/839P não possuía uma sintomatologia severa e, tendo em conta as restrições orçamentais e falta de estudos que comprovem a eficácia dos tratamentos antirretrovirais, optou-se por realizar uma terapia de suporte e dirigida para os sinais clínicos presentes, instaurando-se uma terapia direcionada à infeção bacteriana de trato urinário, à uveíte e, à possível lesão hepática.

O tratamento da uveíte anterior foi iniciado de imediato após a avaliação do animal, de forma a evitar a formação de glaucoma. Optou-se por uma terapia tópica com prednisolona uma vez que é menos imunossupressora que a terapia sistémica. Adicionalmente foi aplicado o cetorolaco de trometamina, um AINE, devido à severidade da uveíte. O carbómero foi usado apenas como medida de suporte de forma a manter o olho hidratado. O cicloplégico eleito para controlo da dor e para prevenir o aparecimento de sinequias posteriores foi a tropicamina. A atropina foi descartada devido ao risco de desenvolvimento de glaucoma ⁽¹⁵⁴⁾.

As infeções de trato urinário devem idealmente ser tratadas com antibioterapia baseada nos resultados da urocultura. Contudo, neste caso, devido a restrições monetárias, não foi realizada urocultura, tendo-se feito uma terapia inicial com amoxicilina mais ácido clavulânico. A terapia antimicrobiana inicial é sugerida para o tratamento de infeções de trato urinário, enquanto se aguarda pelos resultados da urocultura, de forma a aliviar o desconforto do paciente. Os antibióticos recomendados para este efeito são a amoxicilina ou sulfamida mais trimetopim. A terapia inicial com amoxicilina mais ácido clavulânico, embora possa ser usada, não é recomendada pois não existe informação suficiente que comprove a necessidade do uso de ácido clavulânico. Deve também tentar-se, com esta terapia, reduzir o mais possível o espectro de ação do antibiótico, mas mantendo a sua eficácia. O tratamento deverá ter uma duração de sete a catorze dias, não havendo indicação de que seja necessário realizar urianálise ou uroculturas durante ou após o tratamento, na ausência de sinais clínicos ⁽¹⁵⁹⁾. Apesar do tratamento da infeção de trato urinário do 15/839P não ter seguido todas as recomendações atuais, este paciente apresentou melhoria completa da sua sintomatologia após sete dias de tratamento.

O paciente 15/839P apresentou regressão total dos sinais clínicos detetados, onze dias após a primeira consulta, porém o seu prognóstico relativamente à infeção pelo FIV é reservado, dado que este animal presumivelmente regressará para a instituição de proteção animal, onde habitará apenas com outros animais infetados pelo FIV, num espaço fechado, pouco controlado e, possivelmente, exposto a agentes infecciosos e imunossupressores. No entanto, com os cuidados adequados, é provável que possa viver vários anos com uma boa qualidade de vida.

IV. Conclusão

A infeciologia foi a área da clínica médica com maior representatividade durante o estágio no HCV CEU-UCH, perfazendo 28% dos casos. O agente infeccioso registado com maior frequência (19%) foi o FIV. A elevada frequência do número de casos diagnosticados com doenças infecciosas, nomeadamente de casos de FIV, alerta para a importância desta doença no meio clínico, sendo importante saber reconhecer e diagnosticar efetivamente esta infeção de forma a poder aplicar um manejo adequado nos pacientes infetados, melhorando a sua qualidade de vida e prevenindo a propagação do vírus através de novas infeções.

A infeção provocada pelo FIV raramente provoca uma síndrome severa, sendo a principal alteração associada a este vírus, o desenvolvimento de imunossupressão que poderá resultar no aumento da predisposição a infeções secundárias e no desenvolvimento de tumores. Várias outras alterações têm também sido associadas ao vírus, e muitos animais, dada a longa fase assintomática da doença, não exibem sinais clínicos evidentes durante um longo período de tempo. É por isso importante ter conhecimento do estado de infeção por retrovírus de todos os animais, independentemente da sintomatologia apresentada, de forma a proceder às alterações necessárias do seu manejo e a prevenir novas infeções.

Apesar do FIV provocar uma infeção crónica, se forem adotados os cuidados adequados, os pacientes infetados poderão viver vidas longas, com uma boa qualidade de vida, e eventualmente acabar por morrer de causas não relacionadas com o FIV.

A realização desta revisão bibliográfica permitiu-me aprofundar e consolidar conhecimentos não só relativamente ao FIV, mas também em relação às várias alterações que este vírus promove e aos vários sistemas que poderão ser afetados.

O estágio realizado no HCV CEU-UCH contribui largamente para o desenvolvimento pessoal e profissional do aluno, permitindo-o contactar com as diferentes áreas da medicina veterinária de animais de companhia, praticar vários procedimentos comuns no exercício da profissão, desenvolver metodologias de trabalho e raciocínio clínico.

V. Bibliografia

1. **Day MJ, Horzinek MC, Schultz RD, Squires RA. (2016)** Diretrizes Para a Vacinação De Cães E Gatos. *J Small Anim Pract*;57(January):1-30.
2. **Friedrich K, Truyen U. (2000)** Untersuchung der Wirksamkeit von Parvovirusimpfstoffen und der Effektivität zweier Impfschemata. *Prakt Tierarzt*;81(12):988-994.
3. *Portaria 264/2013, de 16 de Agosto*. Diário da República n.º 157/2013, Série I de 2013-08-16. Ministérios das Finanças, da Administração Interna e da Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do Território. Lisboa.
4. *Aviso 7957/2013, de 21 de Junho*. Diário da República - 2.ª Série, Nº 118, de 21.06.2013. Direcção Geral de Alimentação e Veterinária - Ministério da Agricultura do Mar do Ambiente e do Ordenamento do Território. Lisboa.
5. *Decreto-Lei 313/2003, de 17 de Dezembro*. Diário da República n.º 290/2003, Série I-A de 2003-12-17. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa.
6. **Kass P, Barnes WJ, Spangler W, Chomel B, Culbertson M (1993)** Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 203(3):396-405.
7. **Scherk M, Ford RB, Gaskell RM, Hartmann K, Hurley KF, Lappin, MR, Levy JK, Little SE, Nordone SK, Sparkes AH (2013)** AAFP Feline Vaccination Advisory Panel Report. *J Feline Med Surg*. 2013;15(9):785-808. doi:10.1177/1098612X13500429.
8. **Day MJ, Horzinek MC, Schultz RD (2010)** Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *J Small Anim Pract*. 51(June):338-356.
9. **Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R (2009)** Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *J Vet Intern Med*. 23(6):1142-1150. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x.
10. **Ware WA (2014)** Acquired Valvular and Endocardial Disease. In *Small Animal Internal Medicine* ed Nelson RW, Couto CG, 5th ed, Elsevier, St. Louis, Missouri, ISBN 9780874216561, 115-129.
11. **Black A, French A, Dukes-McEwan J, Corcoran B (2005)** Ultrastructural morphologic evaluation of the phenotype of valvular interstitial cells in dogs with myxomatous

degeneration of the mitral valve. *Am J Vet Res.* 66(8):1408-1414.

12. **Han R, Black A, Culshaw G, French A, Else R, Corcoran B (2008)** Distribution of myofibroblasts, smooth muscle-like cells, macrophages, and mast cells in mitral valve leaflets of dogs with myxomatous mitral valve disease. *Am J Vet Res.* 69(6):763-769. doi:10.2460/ajvr.69.6.763.
13. **Scott D, Miller WJ, Griffin C (2001)** *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 6th ed. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania: ISBN: 9781416056638, 310-311.
14. **MacPhail CM. (2013)** Surgery of the Integumentary System. In *Small Animal Surgery* ed Fossum TW, Dewey CW, Horn CV, Johnson AL, MacPhail CM, Radlinsky MG, Schulz KS, Willard MD, Elsevier, 4th ed., St. Louis, Missouri. ISBN: 9780323100793, 264-265.
15. **Davidson E. (1998)** Managing bite wounds in dogs and cats. Part I. *Compend Contin Educ Pract Vet.*410(20):811.
16. **Hoshuyama S, Kanoe M, Amimoto A. (1996)** Isolation of obligate and facultative Anaerobic bacteria from feline subcutaneous abscesses. *Am J Vet Res.* 58(3):273.
17. **Kennis R, Wolf A. (1999)** Chronic bacterial skin infections in cats. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 21:1108.
18. **Norris J, Love D. (1999)** The isolation and enumeration of three feline oral Porphyromonas species from subcutaneous abscesses in cats. *Vet Microbiol.* 65(2):115-122.
19. **Hart B, Barrett R. (1973)** Effects of castration on fighting, roaming, and urine spraying in adult male cats. *J Am Vet Med Assoc.* 163(3):290-292.
20. **Hawkins EC. (2014)** Disorders of the Nasal Cavity. In *Small Animal Internal Medicine*, eds Nelson RW, Couto CG. 5th ed, Elsevier, St. Louis, Missouri. ISBN: 9780874216561, 234-236.
21. **Foley JE. (2006)** Calicivirus: spectrum of disease. In *Consultations in Feline Internal Medicine*, ed August JR, 5th ed., Elsevier, St. Louis, Missouri. ISBN: 978-0-7216-0423-7, 3-9.
22. **Cai Y, Fukushi H, Koyasu S, Kuroda E, Yamaguchi T, Hirai K. (2002)** An etiological investigation of domestic cats with conjunctivitis and upper respiratory tract disease in Japan. *J Vet Med Sci.* 64(3):215-219.
23. **Binns S, Dawson S, Speakman A, Cuevas LE, Hart CA, Gaskell CJ, Morgan KL, Gaskell RM (2000)** A study of feline upper respiratory tract disease with reference to

- prevalence and risk factors for infection with feline calicivirus and feline herpesvirus. *J Feline Med Surg.* 2(3):123-133. doi:10.1053/jfms.2000.0084.
24. **Reubel G, George J, Higgins J, Pedersen N. (1994)** Effect of chronic feline immunodeficiency virus infection on experimental feline calicivirus-induced disease. *Vet Microbiol.* 39(3-4):335-351.
 25. **Hume DZ, Drobatz KJ, Hess RS (2006)** Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *J Vet Intern Med.* 20:547-555. doi:10.1111/j.1939-1676.2006.tb02895.x.
 26. **Nelson RW (2014)** Disorders of the Endocrine Pancreas. In *Small Animal Internal Medicine*, eds Nelson RW, Couto CG, 5th ed. Elsevier, St. Louis, Missouri. ISBN: 9780874216561, 809-812.
 27. **Schaer M. (2005)** Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine - Volume 2*, Eds Ettinger SJ, Feldman EC, 6th ed. Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri. ISBN: 1-4160-0110-7, 424-428.
 28. **Holowaychuk MK, Martin LG. (2006)** Misconceptions About Emergency and Critical Care: Metabolic Disease and Intensive Care Medicine. *Compend Contin Educ Pract Vet - North Am Ed.* 28(June):434-448.
 29. **Brady M, Dennis J, Wagner-Mann C. (2006)** Evaluating the use of plasma hematocrit samples to detect ketones utilizing urine dipstick colorimetric methodology in diabetic dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* 13(1):1-6. doi:10.1046/j.1435-6935.2003.00057.x.
 30. **Narins RG, Jones ER, Stom MC, Rudnick MR, Bastl CP (1982)** Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte, and acid–base homeostasis. *Am J Med.* 72(3):496-520.
 31. **Ford RB, Mazzaferro EM (2006)** *Kirk and Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment.* 8th ed, Elsevier. St. Louis, Missouri: ISBN: 978-0-7216-0138-0.
 32. **Niemiec BA. (2008)** Periodontal Disease. *Top Companion Anim Med.* 23(2):72-80. doi:10.1053/j.tcam.2008.02.003.
 33. **Albuquerque C, Morinha F, Requicha J, Martins T, Dias I, Guedes-Pinto H, Bastos E, Viegas C (2012)** Canine periodontitis: The dog as an important model for periodontal studies. *Vet J.* 2012;191(3):299-305. doi:10.1016/j.tvjl.2011.08.017.
 34. **Harvey CE. (1998)** Periodontal Disease in Dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 28(5):1111-1128. doi:10.1016/S0195-5616(98)50105-2.

35. **Pavlica Z, Petelin M, Juntos P, Erzen D, Crossley DA, Skaleric U (2008)** Periodontal Disease Burden and Pathological Changes in Organs of Dogs. *J Vet Dent.* 25(2):91-105. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
36. **Klein T. (2000)** Predisposing factors and gross examination findings in periodontal disease. *Clin Tech Small Anim Pract.* 15(4):189-196. doi:10.1053/svms.2000.22244.
37. **Niemiec BA. (2008)** Periodontal Therapy. *Top Companion Anim Med.* 23(2):81-90. doi:10.1053/j.tcam.2008.02.004.
38. **Willard MD (2014)** Disorders of the Stomach. In *Small Animal Internal Medicine*, eds Nelson RW, Couto CG, 5th ed. Elsevier. St. Louis, Missouri. ISBN: 9780874216561, 442.
39. **Zoran DL. (2006)** The cat with signs of acute small bowel diarrhea. In *Problem-Based Feline Medicine*, ed. Rand J, 1st ed., Elsevier Ltd, China: ISBN: 9780702024887, 697-733.
40. **Webb C, Twedt DC. (2003)** Canine gastritis. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 33(5):969-985. doi:10.1016/S0195-5616(03)00052-4.
41. **Richter KP (2008)** Clinical Evaluation of Dogs and Cats with Specific Clinical Signs. In *Small Animal Gastroenterology*. ed Steiner JM, 1st ed. Schlütersche, Hannover, Alemanha. ISBN: 978-3-89993-027-6, 115-120.
42. **Meij BP, Bergknut N. (2010)** Degenerative lumbosacral stenosis in dogs. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 40(5):983-1009. doi:10.1016/j.cvsm.2010.05.006.
43. **Jeffery ND, Barker A, Harcourt-Brown T. (2014)** What progress has been made in the understanding and treatment of degenerative lumbosacral stenosis in dogs during the past 30 years? *Vet J.* 201(1):9-14. doi:10.1016/j.tvjl.2014.04.018.
44. **Suwankong N, Meij BP, Voorhout G, De Boer AH, Hazewinkel HAW (2008)** Review and retrospective analysis of degenerative lumbosacral stenosis in 156 dogs treated by dorsal laminectomy. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 21(3):285-293. doi:08030285 [pii].
45. **Ramirez III O, Thrall DE. (1998)** A Review of Imaging Techniques for Canine Cauda Equina Syndrome. *Vet Radiol Ultrasound.* 1998;39(4):283-296. doi:10.1111/j.1740-8261.1998.tb01608.x.
46. **Mayhew PD, Kapatkin AS, Wortman J a, Vite CH. (2002)** Association of cauda equina compression on magnetic resonance images and clinical signs in dogs with degenerative lumbosacral stenosis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 38(6):555-562. doi:10.5326/0380555.
47. **Maggs DJ (2008)** Cornea and Sclera. In *Slatter's Fundamentals of Veterinary*

Ophthalmology. Eds Maggs D, Miller P, Ofri R, 4th ed. Elsevier Inc. St. Louis, Missouri. ISBN: 978-0-7216-0561-6, 175-202.

48. **Hartley C. (2010)** Aetiology of corneal ulcers. *J Feline Med Surg*. 12:24-35. doi:10.1016/j.jfms.2009.12.004.
49. **Hartley C. (2010)** Treatment of corneal ulcers what are the medical options? *J Feline Med Surg*. 12:384-397. doi:10.1016/j.jfms.2010.03.012.
50. **Hartley C. (2010)** Treatment of corneal ulcers when is surgery indicated? *J Feline Med Surg*. 12:398-405. doi:10.1016/j.jfms.2010.03.013.
51. **Sorenmo KU, Worley DR, Goldschmidt MH (2012)** Tumors of the Mammary Gland. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. eds Withrow SJ, Vail DM, Page RL, 5th ed., Elsevier Inc, St. Louis, Missouri. ISBN: 9781437723625, 538-556.
52. **Overley B, Shofer FS, Goldschmidt MH, Sherer D, Sorenmo KU. (2005)** Association between ovariohysterectomy and feline mammary carcinoma. *J Vet Intern Med*. 19(4):560-563. doi:10.1892/0891-6640(2005)19[560:ABOAFM]2.0.CO;2.
53. **Pereira CT, Rahal SC, De Carvalho Balieiro JC, Ribeiro AACM (2003)** Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: Can it really be altered? *J Vet Med Ser C Anat Histol Embryol*. 32(5):282-290. doi:10.1046/j.1439-0264.2003.00485.x.
54. **Tuohy JL, Milgram J, Worley DR, Dernell WS. (2009)** A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Vet Comp Oncol*. 2009;7(2):81-91. doi:10.1111/j.1476-5829.2009.00183.x.
55. **Owen L. (1980)** *TNM Classification of Tumours in Domestic Animals*. 1st ed. World Health Organization, Geneva.
56. **Adamantos S, Hughes D. Pulmonary Edema. (2015)** In *Small Animal Critical Care Medicine*. eds Silverstein D, Hopper K, 2nd ed. Elsevier Inc. St. Louis, Missouri. ISBN: 978-1-4557-0306-7, 116-119.
57. **Pretzer SD. (2008)** Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review. *Theriogenology*. 70(3):359-363. doi:10.1016/j.theriogenology.2008.04.028.
58. **Crane MB. Pyometra. (2015)** In *Small Animal Critical Care Medicine*. eds Silverstein D, Hopper K, 2nd ed. Elsevier Inc. St. Louis, Missouri. ISBN: 978-1-4557-0306-7, 667-671.
59. **Batista PR, Blanco PG, Gobello C. (2015)** Treatment of Canine Pyometra With the Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Acyline: A Case Series. *Top Companion*

- Anim Med.* 30(1):25-27. doi:10.1053/j.tcam.2015.01.005.
60. **Verstegen J, Dhaliwal G, Verstegen-Onclin K. (2008)** Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology.* 70(3):364-374. doi:10.1016/j.theriogenology.2008.04.036.
 61. **Ginja MMD, Silvestre AM, Colaço J, Gonzalo-Orden JM, Melo-Pinto P, Orden MA, Llorens-Pena MP, Ferreira AJ (2009)** Hip dysplasia in Estrela mountain dogs: Prevalence and genetic trends 1991-2005. *Vet J.* 182(2):275-282. doi:10.1016/j.tvjl.2008.06.014.
 62. **Ginja MMD, Silvestre AM, Gonzalo-Orden JM, Ferreira AJA. (2010)** Diagnosis, genetic control and preventive management of canine hip dysplasia: A review. *Vet J.* 184(3):269-276. doi:10.1016/j.tvjl.2009.04.009.
 63. **Schulz KS (2013)** Diseases of the Joints. In *Small Animal Surgery* ed Fossum TW, Dewey CW, Horn CV, Johnson AL, MacPhail CM, Radlinsky MG, Schulz KS, Willard MD, Elsevier, 4th ed., St. Louis, Missouri. ISBN: 9780323100793, 264-265.
 64. **Gunn-Moore DA (2003)** Feline lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg.* 5(2):133-138. doi:10.1016/S1098-612X(02)00129-8.
 65. **Hostutler RA, Chew DJ, DiBartola SP (2005)** Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 35(1 SPEC. ISS.):147-170. doi:10.1016/j.cvsm.2004.08.006.
 66. **Kenyon JC, Lever AML (2011)** The molecular biology of feline immunodeficiency virus (FIV). *Viruses.* 3(11):2192-2213. doi:10.3390/v3112192.
 67. **Gleich S, Hartmann K. (2009)** Hematology and serum biochemistry of feline immunodeficiency virus-infected and feline leukemia virus-infected cats. *J Vet Intern Med.* 23(3):552-558. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0303.x.
 68. **Pedersen NC, Ho EW, Brown ML, Yamamoto JK (1987)** Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome. *Science.* 235(4790):790-793. doi:10.1126/science.3643650.
 69. **Taniwaki SA, Figueiredo AS, Araujo JP (2013)** Virus-host interaction in feline immunodeficiency virus (FIV) infection. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 36(6):549-557. doi:10.1016/j.cimid.2013.07.001.
 70. **Hartmann K. (2012)** Clinical aspects of feline retroviruses: A review. *Viruses.* 4(11):2684-

2710. doi:10.3390/v4112684.

71. **Pedersen NC, Yamamoto JK, Ishida T, Hansen H (1989)** Feline immunodeficiency virus infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 21(1):111-129.
72. **Tizard IR. (2004)** *Veterinary Immunology An Introduction.* 7th ed, Saunders. St. Louis, Missouri: ISBN: 0721601367, 9780721601366, 1-293.
73. **Kerr MG (2002)** *Veterinary Laboratory Medicine Clinical Biochemistry and Haematology.* 2nd ed, Blackwell Science Ltd. Oxford, Grã-Bretanha. ISBN: 978-0-632-04023-0, 49-65.
74. **Moritz A, Fickenscher Y, Meyer K, Failing K, Weiss DJ. (2004)** Canine and feline hematology reference values for the ADVIA 120 hematology system. *Vet Clin Pathol.* 33(1):32-38. doi:10.1111/j.1939-165X.2004.tb00347.x.
75. **Bendinelli M, Pistello M, Lombardi S, Poli A, Garzelli C, Matteucci D, Ceccherini-Nelli L, Malvaldi G, Tozzini F (1995)** Feline immunodeficiency virus: An interesting model for AIDS studies and an important cat pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 8(1):87-112.
76. **Hartmann K. (1998)** Feline immunodeficiency virus infection: an overview. *Vet J.* 155(2):123-137. doi:10.1016/S1090-0233(98)80008-7.
77. **Levy J, Crawford C, Hartmann K, Hofmann-Lehmann R, Little S, Sundahl E, Thayer V (2008)** 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. *J Feline Med Surg.* 10(3):300-316. doi:10.1016/j.jfms.2008.03.002.
78. **Liem BP, Dhand NK, Pepper AE, Barrs VR, Beatty JA (2013)** Clinical Findings and Survival in Cats Naturally Infected with Feline Immunodeficiency Virus. *J Vet Intern Med.* 27(4):798-805. doi:10.1111/jvim.12120.
79. **Winkler IG, Löchelt M, Flower RLP (1999)** Epidemiology of feline foamy virus and feline immunodeficiency virus infections in domestic and feral cats: A seroepidemiological study. *J Clin Microbiol.* 37(9):2848-2851.
80. **Shimojima M, Miyazawa T, Ikeda Y, McMonagle EL, Haining H, Akashi H, Takeuchi Y, Hosie MJ, Willett BJ (2004)** Use of CD134 as a Primary Receptor by the Feline Immunodeficiency Virus. *Science.* 303(20):1192-1195. doi:10.1126/science.1092124.
81. **Reggeti F, Ackerley C, Bienzle D (2008)** CD134 and CXCR4 expression corresponds to feline immunodeficiency virus infection of lymphocytes, macrophages and dendritic cells. *J Gen Virol.* 89(1):277-287. doi:10.1099/vir.0.83161-0.
82. **Grant CK, Fink EA, Sundstrom M, Torbett BE, Elder JH (2009)** Improved health and survival of FIV-infected cats is associated with the presence of autoantibodies to the

- primary receptor, CD134. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(47):19980-19985. doi:10.1073/pnas.0911307106.
83. **de Parseval A, Grant CK, Sastry KJ, Elder JH (2006)** Sequential CD134-CXCR4 interactions in feline immunodeficiency virus (FIV): soluble CD134 activates FIV Env for CXCR4-dependent entry and reveals a cryptic neutralization epitope. *J Virol*. 80(6):3088-3091. doi:10.1128/JVI.80.6.3088-3091.2006.
 84. **Hosie MJ, Pajek D, Samman A, Willett BJ (2011)** Feline immunodeficiency virus (FIV) neutralization: A review. *Viruses*. 3(10):1870-1890. doi:10.3390/v3101870.
 85. **North TW, Cronn RC, Remington KM, Tandberg RT, Judd RC (1990)** Characterization of reverse transcriptase from feline immunodeficiency virus. *J Biol Chem*. 265(9):5121-5128.
 86. **Operario DJ, Reynolds HM, Kim B (2005)** Comparison of DNA polymerase activities between recombinant feline immunodeficiency and leukemia virus reverse transcriptases. *Virology*. 335(1):106-121. doi:10.1016/j.virol.2005.02.010.
 87. **Münk C, Beck T, Zielonka J, Hotz-Wagenblatt A, Chareza S, Battenberg M, Thielebein J, Cichutek K, Bravo IG, O'Brien SJ, Löchelt M, Yuhki N (2008)** Functions, structure, and read-through alternative splicing of feline APOBEC3 genes. *Genome Biol*. 9(3):R48. doi:10.1186/gb-2008-9-3-r48.
 88. **de Parseval A, Elder JH (1999)** Demonstration that orf2 encodes the feline immunodeficiency virus transactivating (Tat) protein and characterization of a unique gene product with partial rev activity. *J Virol*. 73(1):608-617.
 89. **Elder JH, Schnölzer M, Hasselkus-Light CS, Henson M, Lerner D, Phillips TR, Wagaman PC, Kent SB (1993)** Identification of proteolytic processing sites within the Gag and Pol polyproteins of feline immunodeficiency virus. *J Virol*. 1993;67(4):1869-1876.
 90. **Laco GS, Fitzgerald MC, Morris GM, Olson a J, Kent SB, Elder JH (1997)** Molecular analysis of the feline immunodeficiency virus protease: generation of a novel form of the protease by autoproteolysis and construction of cleavage-resistant proteases. *J Virol*. 71(7):5505-5511.
 91. **Sellon RK, Hartmann K. (2012)** Feline Immunodeficiency Virus Infection. In *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. ed Greene CE, 4th ed, Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri. ISBN: 9788578110796, 136-149.
 92. **Massi C, Lombardi S, Indino E, Matteucci D, La Rosa C, Esposito F, Garzelli C, Bendinelli M (1997)** Most potential linear B cell epitopes of Env glycoproteins of feline

- immunodeficiency virus are immunogenically silent in infected cats. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 13(13):1121-1129.
93. **Flynn JN, Dunham S, Mueller A, Cannon C, Jarrett O (2002)** Involvement of cytolytic and non-cytolytic T cells in the control of feline immunodeficiency virus infection. *Vet Immunol Immunopathol*. 85:159-170.
 94. **Burkhard MJ, Mathiason CK, Bowdre T, Hoover EA (2001)** Feline immunodeficiency virus Gag- and Env-specific immune responses after vaginal versus intravenous infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 17(18):1767-1778. doi:10.1089/08892220152741469.
 95. **Bull ME, Kennedy-Stoskopf S, Levine JF, Loomis M, Gebhard DG, Tompkins WAF (2003)** Evaluation of T lymphocytes in captive African lions (*Panthera leo*) infected with feline immunodeficiency virus. *Am J Vet Res*. 64(10):1293-1300. doi:10.2460/ajvr.2003.64.1293.
 96. **Holznagel E, Hofmann-lehmann R, Christian M, Allenspach K, Huettnner S, Niederer E, Joller H, Willett BJ, Rossi GL, Schüpbach J, Leutenegger CM, Forster U, Niederer EVA, Hummel URS (1998)** The Role of In Vitro-Induced Lymphocyte Apoptosis in Feline Immunodeficiency Virus Infection: Correlation with Different Markers of Disease Progression The Role of In Vitro-Induced Lymphocyte Apoptosis in Feline Immunodeficiency Virus Infection: Correla. *J Virol*. 72(11):9025-9033. doi:0022-538X/98/\$04.0010.
 97. **Garg H, Joshi A, Tompkins WA (2004)** Feline immunodeficiency virus envelope glycoprotein mediates apoptosis in activated PBMC by a mechanism dependent on gp41 function. *Virology* 330(2):424-436. doi:10.1016/j.virol.2004.10.007.
 98. **Gupta S, Leutenegger C, Dean G, Sparger E (2006)** Construction and characterization of feline immunodeficiency virus proviral mutants that coexpress interferon gamma and green fluorescent protein. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 22(4):342-349. doi:10.1089/aid.2006.22.342.
 99. **Petty CS, Tompkins MB, Tompkins WA (2008)** Transforming Growth Factor- β /Transforming Growth Factor- β RII Signaling May Regulate CD4⁺ CD25⁺ T-Regulatory Cell Homeostasis and Suppressor Function in Feline AIDS Lentivirus Infection Christopher. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 47(2):148-160. doi:10.1097/QAI.0b013e318160df70.
 100. **Joshi A, Vahlenkamp TW, Garg H, Tompkins WAF, Tompkins MB (2004)** Preferential replication of FIV in activated CD4⁺CD25⁺ T cells independent of cellular proliferation. *Virology*. 321(2):307-322. doi:10.1016/j.virol.2004.01.014.

101. **Nishimura Y, Shimojima M, Sato E, Izumiya Y, Tohya Y, Mikami T, Miyazawa T (2004)** Downmodulation of CD3epsilon expression in CD8alpha+beta- T cells of feline immunodeficiency virus-infected cats. *J Gen Virol.* 85(Pt 9):2585-2589. doi:10.1099/vir.0.80102-0.
102. **Shelton GH, Linenberger ML, Persik MT, Abkowitz JL (1995)** Prospective hematologic and clinicopathologic study of asymptomatic cats with naturally acquired feline immunodeficiency virus infection. *J Vet Intern Med.* 9(3):133-140.
103. **Callanan JJ, Thompson H, Toth SR, O'Neil B, Lawrence CE, Willett B, Jarrett O (1992)** Clinical and pathological findings in feline immunodeficiency virus experimental infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 35(1-2):3-13. doi:10.1016/0165-2427(92)90116-8.
104. **Sparkes AH, Hopper CD, Millard WG, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA (1993)** Feline immunodeficiency virus infection. Clinicopathologic findings in 90 naturally occurring cases. *J Vet Intern Med.* 7(2):85-90.
105. **Shelton GH, Linenberger ML, Grant CK, Abkowitz JL (1990)** Hematologic manifestations of feline immunodeficiency virus infection. *Blood.* 76(6):1104-1109.
106. **Kohmoto M, Uetsuka K, Ikeda Y, Inoshima Y, Shimojima M, Sato E, Inada G, Toyosaki T, Miyazawa T, Doi K, Mikami T (1998)** Eight-year observation and comparative study of specific pathogen-free cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus (FIV) subtypes A and B: terminal acquired immunodeficiency syndrome in a cat infected with FIV petaluma strain. *J Vet Med Sci.* 60(3):315-321. doi:10.1292/jvms.60.315.
107. **Hart SW, Nolte I (1994)** Hemostatic Disorders in Feline Immunodeficiency Virus-Seropositive Cats. *Journal Vet Intern Med.* 8(5):355-362. doi:0891-6640/94/080.5-0008\$3.00/.
108. **Hofmann-Lehmann R, Holznagel E, Ossent P, Lutz H (1997)** Parameters of disease progression in long-term experimental feline retrovirus (feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus) infections: hematology, clinical chemistry, and lymphocyte subsets. *Clin Diagn Lab Immunol.* 4(1):33-42.
109. **Azar S, Melby J (1993)** Hypothalamic-pituitary-adrenal function in non-AIDS patients with advanced HIV infection. *Am J Med Sci.* 305(5):321-325.
110. **Kumar M, Adarsh MK, Morgan R, Szapocznik J, Eisdorfer C (1993)** Abnormal Pituitary-Adrenocortical Response in Early HIV-1 Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 6:61-65.
111. **Linenberger ML, Shelton GH, Persik MT, Abkowitz JL (1991)** Hematopoiesis in

asymptomatic cats infected with feline immunodeficiency virus. *Blood*. 78(8):1963-1968.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1655120>.

112. **Magden E, Quackenbush SL, VandeWoude S (2011)** FIV associated neoplasms-A mini-review. *Vet Immunol Immunopathol.* 143(3-4):227-234.
doi:10.1016/j.vetimm.2011.06.016.
113. **Feder BM, Hurvitz AI (1990)** Feline immunodeficiency virus infection in 100 cats and association with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 4(2):110.
114. **Hutson C, Rideout B, Pedersen N (1991)** Neoplasia associated with feline immunodeficiency virus infection in cats of southern California. *J Am Vet Med Assoc.* 199(10):1357-1362.
115. **Callanan J, McCandlish I, O'Neil B, Lawrence CE, Rigby M, Pacitti AM, Jarrett O (1992)** Lymphosarcoma in experimentally induced feline immunodeficiency virus infection. *Vet Rec.* 130(14):293-295.
116. **Callanan J, Jones B, Irvine J, Willett B, McCandlish I, Jarrett O (1996)** Histologic classification and immunophenotype of lymphosarcomas in cats with naturally and experimentally acquired feline immunodeficiency virus infections. *Vet Pathol.* 33(3):264-272.
117. **Terry A, Callanan JJ, Fulton R, Jarrett O, Neil JC (1995)** Molecular analysis of tumours from feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cats: An indirect role for FIV? *Int J Cancer.* 61(2):227-232. doi:10.1002/ijc.2910610215.
118. **Endo Y, Cho K-W, Nishigaki K, Momoi Y, Nishimura Y, Mizuno T, Goto Y, Watari T, Tsujimoto H, Hasegawa AH (1997)** Molecular characteristics of malignant lymphomas in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. *Vet Immunol Immunopathol.* 57(3-4):153-167. doi:10.1016/S0165-2427(97)00004-4.
119. **Ishida T, Washizu T, Toriyabe K, Motoyoshi S, Tomoda I, Pedersen N (1989)** Feline immunodeficiency virus infection in cats of Japan. *J Am Vet Med Assoc.* 194(2):221-225.
120. **Shelton GH, Grant CK, Cotter SM, Gardner MB, Hardy WDJ, DiGiacomo RF (1990)** Feline Immunodeficiency Virus and Feline Leukemia Virus Infections and Their Relationships to Lymphoid Malignancies in Cats: A Retrospective Study (1968-1988). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 3(6):623-630.
121. **Barr M, Butt M, Anderson K, Lin D, Kelleher T, Scott F (1993)** Spinal lymphosarcoma and disseminated mastocytoma associated with feline immunodeficiency virus infection in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 202(12):1978-1980.

122. **Sourvinos G, Tsatsanis C, Spandidos D (2000)** Mechanisms of retrovirus-induced oncogenesis. *Folia Biol (Praha)*. 46(6):226-232.
123. **Beatty JA, Callanan JJ, Terry A, Jarrett O, Neil JC (1998)** Molecular and immunophenotypical characterization of a feline immunodeficiency virus (fiv)-associated lymphoma: A direct role for fiv in b-lymphocyte transformation? *J Virol*. 72(1):767-771.
124. **Beatty JA, Lawrenceb CE, Callananc JJ, Grantd CK, Gaulta EA, Neila CJ, Jarretta O (1998)** Feline immunodeficiency virus (fiv)-associated lymphoma: A potential role for immune dysfunction in tumourigenesis. *Vet Immunol Immunopathol*. 65(2-4):309-322. doi:10.1016/S0165-2427(98)00164-0.
125. **Wang J, Kyaw-Tanner M, Lee C, Robinson WF (2001)** Characterisation of lymphosarcomas in Australian cats using polymerase chain reaction and immunohistochemical examination. *Aust Vet J*. 79(1):41-46.
126. **Beatty J, Terry A, MacDonald J, Gault E, Cevario S, O'Brien SJ, Cameron E, Neil JC (2002)** Feline immunodeficiency virus integration in B-cell lymphoma identifies a candidate tumor suppressor gene on human chromosome 15q15. *Cancer Res*. 62(24): 7175-7180.
127. **Fletcher NF, Meeker RB, Hudson LC, Callanan JJ (2011)** The neuropathogenesis of feline immunodeficiency virus infection: Barriers to overcome. *Vet J*. 188(3):260-269. doi:10.1016/j.tvjl.2010.03.022.
128. **Power C, Buist R, Johnston JB, Del Bigio MR, Ni W, Dawood MR, Peeling J, (1998)** Neurovirulence in feline immunodeficiency virus-infected neonatal cats is viral strain specific and dependent on systemic immune suppression. *J Virol*. 72(11):9109-9115.
129. **Hartmann K (2005)** Feline Immunodeficiency Virus Infection and Related Diseases. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine - Volume I*. eds Ettinger SJ, Feldman EC, 6th ed. Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri. ISBN: 1-4160-0110-7, 659-662.
130. **Prospéro-García O, Herold N, Phillips TR, Elder JH, Bloom FE, Henriksen SJ (1994)** Sleep patterns are disturbed in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 91(26):12947-12951. doi:10.1073/pnas.91.26.12947.
131. **Gunn-Moore DA, Pearson GR, Harbour DA (1996)** Whiting C V. Encephalitis Associated with Giant Cells in a Cat with Naturally Occurring Feline Immunodeficiency Virus Infection Demonstrated by In Situ Hybridization. *Vet Pathol*. 33(6):699-703. doi:10.1177/030098589603300610.
132. **Steigerwald ES, Sarter M, March P, Podell M (1999)** Effects of Feline Immunodeficiency Virus on Cognition and Behavioral Function in Cats. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum*

Retrovirology. 20:411-419.

133. **La Croix NC (2005)** Ocular manifestations of systemic disease in cats. *Clin Tech Small Anim Pract*. 20(2 SPEC. ISS.):121-128. doi:10.1053/j.ctsap.2004.12.017.
134. **Stiles J. (2014)** Ocular manifestations of feline viral diseases. *Vet J*. 201(2):166-173. doi:10.1016/j.tvjl.2013.11.018.
135. **Lappin MR (2000)** Feline infectious uveitis. *J Feline Med Surg*. 2(3):159-163. doi:10.1053/jfms.2000.0090.
136. **Maggs DJ (2009)** Feline uveitis. An "intraocular lymphadenopathy." *J Feline Med Surg*. 11(3):167-182. doi:10.1016/j.jfms.2009.01.001.
137. **Gabor LJ, Jackson ML, Trask B, Malik R, Canfield PJ (2001)** Feline leukaemia virus status of Australian cats with lymphosarcoma. *Aust Vet J*. 79(7):476-481. doi:10.1111/j.1751-0813.2001.tb13017.x.
138. **Magden E, Miller C, MacMillan M, Bielefeldt-Ohmann H, Avery A, Quackenbush SL, VandeWoude S (2013)** Acute virulent infection with feline immunodeficiency virus (FIV) results in lymphomagenesis via an indirect mechanism. *Virology*. 436(2):284-294. doi:10.1016/j.virol.2012.12.003.
139. **Barsanti J a, Brown J, Marks a, Reece L, Greene CE, Finco DR (1996)** Relationship of lower urinary tract signs to seropositivity for feline immunodeficiency virus in cats. *J Vet Intern Med*. 10(1):34-38.
140. **Baxter KJ, Levy JK, Edinboro CH, Vaden SL, Tompkins MB (2012)** Renal Disease in Cats Infected with Feline Immunodeficiency Virus. *J Vet Intern Med*. 26(2):238-243. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00871.x.
141. **Ishida T, Tomoda I (1990)** Clinical Staging of Feline Immunodeficiency Virus Infection. *Japanese J Vet Sci*. 52(3):645-648. doi:10.1248/cpb.37.3229.
142. **Obert LA, Hoover EA (2000)** Relationship of Lymphoid Lesions to Disease Course in Mucosal Feline Immunodeficiency Virus Type C Infection. *Vet Pathol*. 37:386-401.
143. **Hofmann-Lehmann R, Berger M, Sigrist B, Schawalder P, Lutz H (1998)** Feline immunodeficiency virus (FIV) infection leads to increased incidence of feline odontoclastic resorptive lesions (FORL). *Vet Immunol Immunopathol*. 65(2-4):299-308. doi:10.1016/S0165-2427(98)00163-9.
144. **Levy JK, Crawford PC, Slater MR (2004)** Effect of vaccination against feline immunodeficiency virus on results of serologic testing in cats. *J Am Vet Med Assoc*.

- 225(10):1558-1561. doi:10.2460/javma.2004.225.1558.
145. **Hartmann K, Werner RM, Egberink H, Jarrett O (2001)** Comparison of six in-house tests for the rapid diagnosis of feline immunodeficiency and feline leukaemia virus infections. *Vet Rec.* 149(11):317-320. doi:10.1136/vr.149.11.317.
 146. **Westman ME, Malik R, Hall E, Norris JM (2016)** Diagnosing feline immunodeficiency virus (FIV) infection in FIV-vaccinated and FIV-unvaccinated cats using saliva. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 46:66-72. doi:10.1016/j.cimid.2016.03.006.
 147. **Crawford P, Slater M, Levy J (2005)** Accuracy of polymerase chain reaction assays for diagnosis of feline immunodeficiency virus infection in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 226(9):1503-1507.
 148. **MacDonald K, Levy J, Tucker S, Crawford P (2004)** Effects of passive transfer of immunity on results of diagnostic tests for antibodies against feline immunodeficiency virus in kittens born to vaccinated queens. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;225(10):1554-1557.
 149. **Michael R. Lappin (2014)** Infectious Diseases. In *Small Animal Internal Medicine.* eds Nelson RW, Couto CG. 5th ed. Elsevier. St. Louis, Missouri. ISBN: 9780874216561, 1341-1356.
 150. **Egberink HF, De Clercq E, Van Vliet ALW, Balzarini J, Bridger GJ, Henson G, Horzinek MC, Schols D (1999)** Bicyclams, selective antagonists of the human chemokine receptor CXCR4, potently inhibit feline immunodeficiency virus replication. *J Virol.* 73(8):6346-6352.
 151. **Webb C, Bedwell C, Guth A, Avery P, Dow S (2006)** Use of flow cytometry and monochlorobimane to quantitate intracellular glutathione concentrations in feline leukocytes. *Vet Immunol Immunopathol.* 112(3-4):129-140. doi:10.1016/j.vetimm.2006.02.009.
 152. **Webb CB, Lehman TL, McCord KW (2008)** Effects of an oral superoxide dismutase enzyme supplementation on indices of oxidative stress, proviral load, and CD4:CD8 ratios in asymptomatic FIV-infected cats. *J Feline Med Surg.* 10(5):423-430. doi:10.1016/j.jfms.2008.01.008.
 153. **Shelton GH, Grant CK, Linenberger ML, Abkowitz JL (1990)** Severe neutropenia associated with griseofulvin therapy in cats with feline immunodeficiency virus infection. *J Vet Intern Med.* 4:317-319.
 154. **Colitz CMH (2005)** Feline uveitis: Diagnosis and treatment. *Clin Tech Small Anim Pract.* 20(2 SPEC. ISS.):117-120. doi:10.1053/j.ctsap.2004.12.016.

155. **Kann RKC, Seddon JM, Kyaw-Tanner MT, Henning J, Meers J (2014)** Association between feline immunodeficiency virus (FIV) plasma viral RNA load, concentration of acute phase proteins and disease severity. *Vet J.* 201(2):181-183. doi:10.1016/j.tvjl.2014.01.023.
156. **Diehl LJ, Mathiason-Dubard CK, O'Neil LL, Hoover EA (1996)** Plasma viral RNA load predicts disease progression in accelerated feline immunodeficiency virus infection. *J Virol.* 70(4):2503-2507.
157. **Westman ME, Malik R, Hall E, Sheehy PA, Norris JM (2015)** Determining the feline immunodeficiency virus (FIV) status of FIV-vaccinated cats using point-of-care antibody kits. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*; 42:43-52. doi:10.1016/j.cimid.2015.07.004.
158. **Shukla AK, Pinard CL (2012)** Feline uveitis. *Compend Contin Educ Vet.* 34(9):E1-E9.
159. **Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt EB, Guardabassi L, Hillier A, Lloyd DH, Papich MG, Rankin SC, Turnidge JD, Sykes JE (2011)** Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. *Vet Med Int.* 2011:1-9. doi:10.4061/2011/263768.
160. **Bailiff NL, Westropp JL, Nelson RW, Sykes JE, Owens SD, Kass PH (2008)** Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Vet Clin Pathol.* 37(3):317-322. doi:10.1111/j.1939-165X.2008.00065.x.
161. **Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi, MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC (2009)** The process of evidence-based medicine. *J Feline Med Surg.* 11(7):529-604. doi:10.1016/j.jfms.2009.05.001.
162. **Dennis R, Kirberger RM, Barr F, Wrigley RH (2010)** Urogenital tract. In *Handbook of Small Animal Radiology and Ultrasound.* eds Dennis R, Kirberger RM, Barr F, Wrigley RH. 2nd ed. Elsevier 2010. St. Louis, Missouri. ISBN: 978-0-7020-2894-6, 297-330
163. **Pedersen NC (2009)** A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J Feline Med Surg.* 11(4):225-258. doi:10.1016/j.jfms.2008.09.008.
164. **Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, Cole D, Reinacher M, Schroo S, Frost J, Egberink H, Lutz H, Hermanns W (2003)** Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med.* 17(6):781-790. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02515.x.