

USO DE INTERFERON ALFA RECOMBINANTE HUMANO NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA VIRAL FELINA (FELV) – RELATO DE CASO

USE OF HUMAN RECOMBINANT INTERFERON ALPHA IN THE TREATMENT OF FELINE VIRAL LEUKEMIA (FELV) – CASE REPORT

Amanda E Raibolt¹; Tatiana D Lemos²; Cecília R Pombo²; Bethânia F Bastos²; Rafael R Pereira³; Denise de M Bobany²

RESUMO

A Leucemia Viral Felina é uma doença infectocontagiosa que acomete felinos domésticos e selvagens, e é causada por um retrovírus oncogênico. É uma doença de extrema relevância na clínica médica de felinos por ser uma doença de distribuição global, de alta morbidade e fácil transmissão. Sinais clínicos da doença incluem, principalmente, imunossupressão, além de manifestações clínicas inespecíficas, tais como febre, anorexia, prostração e anemia. Não existe cura para a leucemia felina, porém é válido o uso de fármacos antivirais e imunomoduladores, como o interferon, que diminuem a replicação viral e aumentam a imunidade do animal. O objetivo desse trabalho é relatar o caso de um felino, fêmea, SRD, diagnosticada com FeLV aos 6 meses de idade, que desenvolveu o curso progressivo da doença apenas aos 3 anos de idade. Clinicamente, o animal manifestou febre, desidratação, prostração, anorexia e anemia. Ao longo de dois anos, o felino se manteve estável, em boas condições de saúde, com o uso de interferon humano em semanas alternadas. Após sua descompensação, o protocolo terapêutico adotado foi a associação de interferon alfa recombinante humano com outros medicamentos imunomoduladores, o que permitiu a regressão dos sinais clínicos e laboratoriais durante o período de uso. Esse relato permitiu observar a importância da associação do uso do interferon a outros fármacos imunomoduladores e estimuladores de apetite no tratamento da Leucemia Viral Felina. Além disso, é válido ressaltar a necessidade da adoção de medidas de prevenção das retrovírus felinas, assim como a conscientização de seus tutores.

Palavras-chave: Retrovírus. Gatos. Imunomoduladores.

ABSTRACT

Feline Viral Leukemia is an infectious contagious disease that affects domestic and wild felines, it is caused by an oncogenic retrovirus. It is an extremely relevant disease in the feline medical clinic as it is a disease with global distribution, high morbidity and easy transmission. Clinical signs of the disease mainly include immunosuppression, in addition to nonspecific clinical manifestations such as fever, anorexia, prostration and anemia. There is no cure for feline leukemia, but the use of antiviral drugs and immunomodulators, such as interferon, which reduce viral replication and increase the animal's immunity, is valid. The objective of this work is to report the case of a feline, female, SRD, diagnosed with FeLV at 6 months of age, which developed the progressive course of the disease only at 3 years of age. Clinically, the animal manifested fever, dehydration, prostration, anorexia and anemia. Over two years, the feline remained stable, in good health, using human interferon every other week. After its decompensation, the therapeutic protocol adopted was the association of recombinant human interferon alpha with other immunomodulatory drugs, which allowed the regression of clinical and laboratory signs during the period of use. This report allowed us to observe the importance of associating the use of interferon with other immunomodulatory drugs and appetite stimulators in the treatment of Feline Viral Leukemia. In addition, it is worth emphasizing the need to adopt measures to prevent feline retroviruses, as well as the awareness of their guardians.

Keywords: Retroviruses. Cats. Immunomodulators.

¹ Graduada em Medicina Veterinária do UNIFESO – amanda_raibolt@gmail.com

² Docente do curso de Medicina Veterinária do UNIFESO - tatianalemos@unifeso.edu.br

³ Coordenador da Clínica-escola de Medicina Veterinária do UNIFESO – rafaelrempto@unifeso.edu.br

INTRODUÇÃO:

A Leucemia Viral Felina é uma doença infectocontagiosa importante na clínica de felinos domésticos, devido a sua alta distribuição pelo mundo. As diferentes subclasses dos retrovírus gama tem alta patogenicidade e em geral são causadoras de distúrbios degenerativos, imunossupressoras e neoplásicas, como doenças hematopoiéticas, imunodeficiência, linfomas e sarcomas.

Os sinais clínicos podem ser diversos, devido à variedade do tropismo do vírus. Contudo, os felinos acometidos por este vírus apresentam mais comumente perda de peso, anemia, leucemia, linfoma, síndrome mieloproliferativa e imunossupressão (1).

A transmissão do patógeno se dá principalmente pelo contato íntimo entre o animal infectado e o animal hígido, e pode ocorrer pela ingestão de água e comida contaminadas, pelo contato com secreções respiratórias, lacrimais, pelo leite, urina e fezes. Há ainda subclasses que podem ser transmitidas por via venérea e transplacentária (2). Os felinos infectados quando filhotes podem desenvolver manifestações clínicas mais severas (1, 3).

Ainda não é conhecido um tratamento que leve à cura da doença, desta forma, o tratamento tem como base o emprego de agentes antivirais, que atuam na inibição da replicação viral, e o uso de imunomoduladores, que estimulam o sistema imunológico combatendo assim a infecção viral (4) Comumente o tratamento também inclui o combate a infecções secundárias e doenças concomitantes.

O estudo sobre a relevância do uso do interferon como terapia antiviral no tratamento da Leucemia Viral felina é de extrema importância na clínica de felinos domésticos por ser um dos agentes infecciosos mais comuns ao redor do mundo, o que se atribui a sua fácil disseminação (3).

OBJETIVOS:

O presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de um felino doméstico, positivo para FeLV, que recebeu tratamento com interferon alfa recombinante humano, discutindo o avanço da doença, por meio de exames clínicos e laboratoriais.

RELATO DE CASO:

Este trabalho é um relato de caso que dispensa a aprovação da CEUA, de acordo com o deliberado na contextualização do anexo da Resolução Normativa nº 22 (25/6/2015) do CONCEA.

O paciente em questão é um felino fêmea, de três anos, sem raça definida, pesando 3 kg, castrada, e foi diagnosticada com FeLV aos seis meses de idade.

Além de sua irmã, que também tinha FeLV, a gata convivia com um felino soronegativo, vacinado com vacina quintupla. Desde o diagnóstico da retrovirose, ambas as felinas infectadas recebiam tratamento preventivo com Interferon humano A2 (50 UI/animal, a cada 24 horas, por 7 dias, em semanas alternadas).

A irmã faleceu em julho de 2020, aos dois anos e meio, por complicações da doença. Na ocasião, o felino do presente relato estava clinicamente bem.

Em 11 de janeiro de 2021, a tutora levou o animal para atendimento clínico, pois apresentava inapetência e um quadro anormal de prostração, se isolando pela casa (Figura 01).

Ao exame clínico, o animal havia perdido peso e estava levemente desidratado.

Figura 01 - Felino do presente relato apresentando prostração intensa



Foi coletado sangue para hemograma e receitado um polivitamínico por via oral (Supre gatos®), ciproheptadina (2 mg/gato, por via oral), que é um anti-histamínico e estimulante de apetite, e alimentação com patê hipercalórico, forçado se preciso. Recomendou-se que a administração de interferon alfa recombinante humano por via oral não fosse suspensa. Na mesma data foi realizada fluidoterapia subcutânea para correção da desidratação.

O hemograma realizado no dia da consulta do dia 11 de janeiro de 2021 apresentou hematócrito com valor próximo ao limite mínimo, eritropenia

com presença de diversos eritrócitos nucleados, também conhecidos como metarrubricitos, que indicam regeneração medular em resposta a anemia. O leucograma evidenciou eosinopenia e na hematoscopia foram observados monócitos ativados. A contagem plaquetária também estava no limite mínimo e foram observados agregados plaquetários.

Após uma semana de tratamento, o felino permanecia com apetite reduzido e mucosas hipocoradas, sendo prescrito Mirtazapina (3,75 mg/gato, por via oral, a cada 72 horas), que é um medicamento utilizado no estímulo de apetite nos felinos, e prednisolona (1 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas por 15 dias), que é um medicamento corticoide que quando utilizado em baixa dosagem também tem função orexígena.

Um mês após a primeira consulta, no dia 11 de fevereiro, foi realizado novo hemograma que mostrou melhoras satisfatórias. O animal estava se alimentando melhor e encontrava-se mais alerta e participativo. Assim, foi mantida apenas a terapia com interferon. Neste hemograma não havia eritropenia, mas ainda havia aumento de metarrubricitos, e o hematócrito se encontrava dentro dos valores padrões para a espécie. No leucograma houve aumento de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos, e pequena redução do número de monócitos. Ainda haviam agregados plaquetários e a contagem de plaquetas se manteve no valor mínimo. Desta vez o plasma sanguíneo apresentou-se lipêmico.

No dia 25 de fevereiro, o felino foi levado para nova consulta uma vez que estava apresentando episódios de febre há aproximadamente 3 dias. Além disso, estava com anorexia e sem defecar. Ao exame clínico, animal estava com mucosas hipocoradas, desidratação moderada, temperatura retal de 40,1°C. Foi coletada nova amostra de sangue para hemograma. O animal recebeu fluidoterapia subcutânea com soro Ringer com lactato, em associação com dipirona (25 mg/kg) a fim de reduzir, respectivamente, a desidratação e a hipertermia apresentada. Durante o histórico e anamnese, a tutora relatou que havia suspenso o uso do interferon por conta própria desde janeiro, pois o mesmo estava com preço mais elevado. No hemograma do dia 25 de fevereiro, o hematócrito estava consideravelmente reduzido quando comparado ao último, feito quatorze dias antes. Também foi observada eritropenia com redução dos metarrubricitos e presença de diversos eritrócitos nucleados em diferentes fases de maturação. No leucograma, houve redução do número de leucócitos com relação ao exame anterior, com neutropenia e eosinopenia absolutas. Foram encontradas também

manchas de Gumprecht. Ainda, a presença de agregados plaquetários se manteve e desta vez o número de plaquetas reduziu drasticamente, revelando trombocitopenia. Foram solicitadas radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal para melhor elucidação do quadro clínico do animal. Na ocasião, foi receitado dipirona (25 mg/kg, BID, por via oral), devido à hipertermia apresentada pelo felino, doxiciclina (10 mg/kg, SID, por via oral) com objetivo de tratar a micoplasmose, que é uma das principais doenças oportunistas relacionadas a leucemia viral felina, e omeprazol (0,8 mg/kg, SID, por via oral) a fim de proteger a parede do estômago de agressões por meio do aumento do pH do suco gástrico. Também foi recomendado a tutora que retomasse o tratamento com interferon alfa humano anteriormente prescrito, na dose de 50 UI/animal, por via oral, a cada 24 horas, por 7 dias, em semanas alternadas).

A tutora só retornou com os exames no dia 13 de março. Na ultrassonografia, revelou-se um quadro de pancreatite, hepatomegalia e esplenomegalia. As radiografias de tórax mostraram estruturas ósseas dentro da normalidade, diafragma com limite definido, com cúpula e cruras mantidas, espaço pleural sem alterações, mediastino normal, traqueia e esôfago sem alterações, silhueta cardíaca com aumento ventricular esquerdo, aorta e veia cava caudal sem alterações, padrão vascular normal e padrão pulmonar com radiodensidade mantida. No laudo do exame radiográfico foi sugerida uma imagem de cardiomegalia discreta. No dia 13 de março, houve um agravamento do quadro clínico do animal. A gata apresentava-se prostrada, apática, com mucosas intensamente hipocoradas e com anorexia. O hemograma revelou uma anemia severa, com volume globular de 15,4% e presença de metarrubricitos, indicando tentativa de regeneração da medula óssea. No leucograma foi observado monocitose e eosinopenia absolutas. As plaquetas estavam em número ainda menor do que no último hemograma, revelando severa trombocitopenia.

Devido à gravidade da condição clínica, o animal foi internado para tratamento injetável. Após alguns dias de internação e transfusão de sangue, este teve alta. Foi prescrito tratamento domiciliar com timomodulina (4 mg/kg, SID), com função imunomoduladora, prednisolona (1 mg/kg, BID), com função orexígena, ondansetrona (0,5 mg/kg, BID), com função antiemética, L-lisina (5 mg/kg), com função de ser um aminoácido estrutural importante na formação de proteínas, principalmente proteínas antivirais, além de alimentação forçada com patê hipercalórico. Em 31 de março, o felino apresentou nova recaída,

com quadro de anemia intensa, apresentando hematócrito 10,1%, eritropenia com presença de quantidade significativa de metarrubríctos. O leucograma mostrou leucopenia, neutrofilia, linfopenia e eosinopenia absolutas, e trombocitopenia. A tutora optou em não fazer nova transfusão nem internação. Após episódios de intensa dispnéia, o animal foi a óbito no dia 09 de abril de 2021.

DISCUSSÃO:

O felino do presente relato foi diagnosticado com o vírus da FeLV ainda filhote, aos seis meses de idade, concordando com Rojko e colaboradores (5). Estes descrevem maior susceptibilidade em felinos dessa faixa etária por possuírem mais células precursoras linfoides na medula óssea e mais linfócitos no sangue periférico, facilitando a replicação viral, visto que o retrovírus tem tropismo por essas linhagens celulares. Por outro lado, tal fato contrapõe estudos mais atuais de Almeida e colaboradores (6), Carneiro e colaboradores (7) e Hartmann e Hofmann-Lehmann (3), que descreveram maior prevalência da doença em gatos adultos, devido aos hábitos que esses felinos desenvolvem ao longo da vida.

O histórico do animal de ter sido adotado das ruas juntamente com sua irmã quando ainda filhotes, aos três meses de idade, e ambas terem contato com outros gatos de rua em sua casa, acorda com as literaturas de Hartmann e Hofman-Lehmann (3), Hofmann-Lehmann e Hartmann (8) e Little e colaboradores (9), que descrevem o aumento das chances de infecção pelo retrovírus para animais com este histórico. Esses autores atribuem a maior susceptibilidade nesses casos às condições nutricionais e sanitárias deficientes que os animais de rua possuem, assim como o contato direto com outros felinos cujo status infeccioso é desconhecido. Além disso, há o compartilhamento de ambientes com os mesmos, dando mais chances de o felino não infectado ter contato com o retrovírus.

No momento do diagnóstico da infecção por FeLV, o felino relatado e sua irmã, ainda filhotes, iniciaram o tratamento com Interferon humano A2 (50 UI/animal), por via oral, a cada 24 horas, por 7 dias, em semanas alternadas, como descrito por Cummins e colaboradores (10) e Pedretti e colaboradores (11). Esse protocolo foi usado como prevenção, tendo como objetivo regredir a taxa de replicação viral no organismo desses animais, impedindo a manifestação da forma progressiva da doença. A progressão da doença só ocorreu aos três anos de idade, ou seja, quando o animal já era adulto, como

descrito por Lutz e colaboradores (12) e Little e colaboradores (9), que dizem que a qualquer momento da vida do felino que desenvolveu o curso regressivo da doença, após um período de imunossupressão pode haver a manifestação do curso progressivo da doença.

Mesmo com o tratamento preventivo com o uso do interferon, a irmã do felino do presente relato foi a óbito por complicações da doença, contradizendo as literaturas de Cummins e colaboradores (10) e Pedretti e colaboradores (11), que descreveram sucesso com o protocolo de tratamento de uso oral de interferon alfa humano. Porém tal relato concorda com Doménech e colaboradores (4), que não obtiveram significativos resultados clínicos com o tratamento de baixa dose utilizado pelos outros autores. O felino do estudo continuou clinicamente bem por um longo período. Os exames laboratoriais feitos no momento em que o animal apresentava sinais clínicos do curso progressivo da doença mostraram anemia regenerativa e monocitose, concordando com as literaturas de Linenberger e Abkowitz (13), Hartmann (2), Sykes e Hartmann (14) e Willett e Hosie (15).

Após descompensação do animal, foi necessário associar ao interferon alfa humano as medicações mirtazapina e prednisolona, a fim de estimular o apetite do animal e auxiliar na melhora do quadro clínico do felino. A mirtazapina é um medicamento antidepressivo humano, utilizado na clínica de felinos pelo seu efeito estimulante de apetite, e a prednisolona é um medicamento corticoide, que quando utilizado cautelosamente em baixa dosagem, possui também efeito orexígeno. Isto concorda com a literatura de Riondato e colaboradores (16) que descrevem a necessidade da associação do interferon a outros agentes terapêuticos.

Alguns dias após o término desse protocolo de tratamento, o felino apresentou piora clínica que coincidiu com a interrupção do uso do interferon alfa humano por algumas semanas, por motivos financeiros da tutora. Suspeita-se que os fatos estejam relacionados tendo em vista que Samuel (17), Sen (18), Platánias (19) e Ferreira e colaboradores (20) descrevem a importante ação dessa citocina sobre a produção de diversas substâncias que inibem estágios diversos da replicação viral, exercendo grande relevância no controle da replicação viral no organismo.

Na ocasião da piora clínica do animal, foram feitos novos exames laboratoriais onde foram observados anemia arregenerativa, leucopenia e manchas de Gumprecht e trombocitopenia. As manchas de Gumprecht são artefatos encontrados nos esfregaços

sanguíneos correspondentes a restos celulares, geralmente linfócitos fragilizados por processos infecciosos. De acordo com Nowakowski e colaboradores (21), essas células são frequentemente associadas a leucemia linfocítica crônica (LLC) e a quantidade em que se mostram no esfregaço sanguíneo pode auxiliar no prognóstico do paciente. A presença dessas manchas no exame do animal revela a rápida progressão da doença, partindo do princípio de que o retrovírus tem tropismo principalmente por células precursoras linfoides e linfócitos periféricos como descrevem Rojko e colaboradores (5). A anemia até então regenerativa, tornou-se arregenerativa, e houve o desenvolvimento de trombocitopenia, o que pode ser atribuído às desordens mieloproliferativas causadas pela replicação do retrovírus na medula óssea, como descrevem Sykes e Hartmann (14). Tais alterações também podem decorrer do desenvolvimento da síndrome mielodisplásica (SMD), onde há redução do número de células no sangue periférico e modificações displásicas na medula óssea. São consideradas mais comuns em felinos as SMD do tipo 2, quando há mieloblastos em excesso, sendo considerado leucemia quando maior que 30%, como descrito por Hartmann (2) e Sykes e Hartmann (14).

Todas as alterações clínicas e laboratoriais do animal concordavam com as alterações descritas por Linenberger e Abkowitz (13) e Sykes e Hartmann (14), que citam a anemia regenerativa ou não regenerativa, neutropenia, monocitopenia e trombocitopenia como alterações laboratoriais comumente encontradas em felinos FeLV positivos, e a febre, desidratação, apatia e mucosas hipocoradas como sinais clínicos recorrentes nesses animais. Após a interpretação do hemograma, com o achado de manchas de Gumprecht e o agravamento clínico do felino, foram solicitados radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal, buscando avaliar a possível presença de um processo neoplásico, que seria esperado pelo potencial oncogênico da infecção por FeLV. Tais exames de imagem revelaram respectivamente cardiomegalia discreta e pancreatite, hepatomegalia e esplenomegalia. A esplenomegalia é descrita por Rickard e colaboradores (22), associada a linfadenopatia, e por Sykes e Hartmann (14) associada a citopenias imunomediadas.

Por falta de recursos financeiros da tutora, não foi possível fazer exames mais elaborados como o ecocardiograma, com a finalidade de investigar o aumento cardíaco evidenciado pela radiografia torácica. A pancreatite associada a hepatite no exame de ultrassonografia leva a suspeita do desenvolvimento da tríade felina, caracterizada pela associação de co-

langiohepatite, doença inflamatória intestinal e pancreatite, que pode ser desencadeada por processo inflamatório em um destes órgãos. Sabendo que o retrovírus tem tropismo pelas células do epitélio da cripta intestinal por serem células de rápida replicação, como descrito por Rojko e colaboradores (5). Essa suspeita se torna ainda maior devido à presença do plasma lipêmico nos hemogramas anteriores.

Após uma intensa piora do quadro clínico e laboratorial do felino, com agravamento da anemia, que é um dos sinais clínicos mais comuns nos pacientes portadores do vírus da leucemia felina, foi necessária a realização de uma transfusão sanguínea. Assim como afirmam Sykes e Hartmann (14), que sugerem transfusões sanguíneas periódicas para felinos com anemias não regenerativas. Mesmo após a transfusão de sangue, poucos dias depois a gata desenvolveu uma anemia severa, com consequente quadro de dispneia.

O animal foi a óbito, dois anos e meio após o resultado positivo para FeLV, concordando com as literaturas de Macy (23), Sykes e Hartmann (14) e Westman e colaboradores (24), que discorrem sobre o prognóstico desfavorável do curso progressivo da doença e estabelecem um tempo aproximado de dois a quatro anos após o diagnóstico, e com Little e colaboradores (9) que afirma que cerca de 80% dos felinos progressivamente infectados não ultrapassa os três anos de idade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

No presente relato, através do acompanhamento clínico e laboratorial, foi possível observar que o interferon alfa recombinante humano pode ter importante relevância na estabilização da infecção no animal mesmo após cerca de dois anos e meio de uso, desde o diagnóstico até o momento das primeiras manifestações clínicas. O que não foi evidenciado em literaturas anteriores, que enfatizam a produção de anticorpos pelo sistema imune do animal contra o interferon alfa recombinante humano por não ser espécie-específico.

Existem diversas causas que levam a imunossupressão, no caso do animal relatado, suspeita-se de estresse devido ao contato com diversos felinos de rua em casa. O que ocasionou o desencadeamento das alterações laboratoriais visto que o sistema imune do felino não foi capaz de controlar a replicação do retrovírus, que estabeleceu sua replicação nas células da medula óssea, levando a desordens hematopoiéticas, como a anemia arregenerativa e as células displásicas evidenciadas no hemograma do animal do presente relato.

Como citado em outras literaturas, durante o tratamento com interferon alfa humano, foi necessário o uso contínuo do fármaco em associação com outros medicamentos imunomoduladores, e ainda, acompanhamento clínico e laboratorial do animal para obtenção de um tratamento conservador contra o retrovírus causador da leucemia nos felinos, buscando frear o avanço da doença.

AGRADECIMENTOS:

Agradeço ao Centro Universitário Serra dos Órgãos por ter proporcionado um estudo de qualidade e professores dedicados. Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho e formação da minha vida acadêmica.

REFERÊNCIAS:

- Lutzke D, Oliveira FM, Sena LM, Trivilin LO, Aptekman KP. Leucemia viral felina: aspectos gerais e terapia antiviral In: Silva MA, Trivilin LO, Cardoso LD, Resende JA. Tópicos Especiais em Ciência Animal IX. Alegre: CAUFES; 2020. p. 62-81.
- Hartmann K. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. *Viruses*. 2012; 4 (11): 2684-2710.
- Hartmann K, Hofmann-Lehmann R. What's new in feline leukemia virus infection. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2020; 50 (5): 1013-1036.
- Doménech A, Miró G, Collado VM, Ballesteros N, Sanjosé L, Escolar E, Martin S, Gómez-Lucía E. Use of recombinant interferon omega in feline retroviro-sis: From theory to practice. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2011; 143: 301-306.
- Rojko JL, Hoover, EA, Mathes, LE, Olsen RG, Schaller JP. Pathogenesis of Experimental Feline Leukemia Virus Infection. *Journal of the National Cancer Institute*. 1979; 63 (3): 759-768.
- Almeida OI, Silva MAA, Sena BV, Paz JS, Jaretta TA, Faria PCG, Horta RS. Retrospective study of retroviruses by immunoenzymatic test in cats in Grande Vitória (ES, Brazil) and associated neoplasms. *Brazilian Journal of Medicine*. 2020; 43: 1-7.
- Carneiro CS, Andrade EFF, Teixeira PA, Junior DGJ. Prevalência do Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e do Vírus da Leucemia (FeLV) em um gatil, no município de Uberlândia – MG – um estudo de caso. *Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer*. 2020; 17 (31): 193-199.
- Hofmann-Lehmann R, Hartmann K. Feline leukemia virus infection - a practical approach to diagnosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2020; 22: 831-846.
- Little S, Levy J, Hartmann K, Hofmann-Lehmann R, Hosie M, Olah G, Denis KS. Feline retrovirus testing and management guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2020; 22 (1): 5-30.
- Cummins JM, Tompkins MB, Olsen RG, Tompkins WA, Lewis MG. Oral use of human alpha interferon in cats. *Journal of Biological Response Modifiers*. 1988; 7: 513-523.
- Pedretti E, Passeri B, Amadori M, Isola P, Di Pede P, Telera A, Vescovini R, Quintavalla F, Pistello M. Low-dose interferon- α treatment for feline immunodeficiency virus infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2006; 109: 245-254.
- Lutz H, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, et al. Feline Leukaemia - ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009; 11: 565-574.
- Linenberger ML, Abkowitz JL. Haematological disorders associated with feline retrovirus infections. *Baillibre's Clinical Haematology*. 1995; 8 (1): 73-112.
- Sykes JE, Hartmann K. Feline Leukemia Virus Infection. In: Sykes JE. *Canine and Feline Infectious Diseases*. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 224-238.
- Willet BJ, Hosie MJ. Feline leukaemia virus: Half a century since its discovery. *The Veterinary Journal*. 2013; 195: 16-23.
- Riondato F, Gianella P, Guglielmino R, Cagnasso A, Bo S. Effects of Interferon Alpha (INF- α) Therapy on Peripheral Blood Lymphocyte Subsets from FIV and FeLV Naturally Infected Cats. *Veterinary Research Communications*. 2003; 27: 429-432.
- Samuel CE. Antiviral Actions of Interferons. *Clinical Microbiology Reviews*. 2001; 14 (4): 778-809.
- Sen GC. Viruses and interferons. *The Annual Review of Microbiology*. 2001; 55: 255-281.
- Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nature Reviews Immunology*. 2005; 5: 375-386.
- Ferreira VL, Borba HHL, Bonetti AF, Leonart LP, Pontarolo R. Cytokines and Interferons: Types and Functions. In: Wahid AK. *Anticorpos e citocinas*. London: IntechOpen; 2019. p. 65-87.
- Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, Clive SZ, Call TG, Bone ND, Laplant B, Dewald GW, Tschumper RC, Jelinek DF, Witzig TE, Kay NE. Percentage of Smudge Cells on Routine Blood Smear Predicts Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27 (11): 1844-1849.

Rickard CG, Post JE, Noronha F, Barr LM. A transmissible virus-induced lymphocytic leukemia of the cat. *Journal of the National Cancer Institute*. 1969; 42: 987- 1014.

Macy D. Feline Leukemia Virus (FeLV). In: Rosenthal R. *Veterinary Oncology Secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2001. p. 219-222.

Westman M, Norris J, Malik R, Hofmann-Lehmann R, Harvey A, McLuckie A, Perkins M, Schofiels D, Marcus A, Mcdonalds M, Ward M, Hall E, Sheehy P, Hosie M. The Diagnosis of Feline Leukaemia Virus (FeLV) Infection in Owned and Group-Housed Rescue Cats in Australia. *Viruses*. 2019; 11 (503): 1-23.