

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

CARACTERIZAÇÃO OFTALMOPATOLÓGICA DE DOENÇAS INFECCIOSAS
SISTÊMICAS EM FELINOS

JÚLIA GABRIELA WRONSKI

Porto Alegre

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

CARACTERIZAÇÃO OFTALMOPATOLÓGICA DE DOENÇAS INFECCIOSAS
SISTÊMICAS EM FELINOS

Aluna de mestrado: Júlia Gabriela Wronski

**Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre junto ao Programa de
Pós-graduação em Ciências Veterinárias.**

Orientador: Profa. Dra. Luciana Sonne

Porto Alegre

2020

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

CIP - Catalogação na Publicação

Wronski, Julia Gabriela
CARACTERIZAÇÃO OPTALMOPATOLÓGICA DE DOENÇAS
INFECCIOSAS SISTÊMICAS EM FELINOS / Julia Gâbriela
Wronski. -- 2020.
58 f.
Orientadora: LUCIANA SONNE.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. patologia veterinária. 2. patologia ocular. 3.
oftalmologia de felinos. 4. doenças infecciosas
sistemicas. I. SONNE, LUCIANA, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

JÚLIA GABRIELA WRONSKI

**CARACTERIZAÇÃO OFTALMOPATOLÓGICA DE DOENÇAS INFECCIOSAS
SISTÊMICAS EM FELINOS**

APROVADA POR:

Profa. Dra Luciana Sonne
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr Saulo Petinatti Pavarini
Membro da Comissão

Profa. Dra Fernanda Vieira Amorim da Costa
Membro da Comissão

Profa. Dra Maria Elisa Trost
Membro da Comissão

AGRADECIMENTO

Aos meus pais, Odair e Sonia Wronski, pelo apoio incondicional, por entender minhas ausências, pelo suporte em cada passo e pelos melhores conselhos nos momentos que mais precisei deles. Obrigada por serem o maior exemplo que eu poderia ter na minha vida.

A minha irmã, Luiza, pela amizade, paciência, compreensão, e por sempre estar comigo em todos os momentos.

Ao meu namorado, Carlos, que me apoia, me escuta, me diverte e me ajuda em cada passo, nas horas boas e ruins. Tua tranquilidade e paciência pra encarar cada dificuldade são inspiradoras, e tua persistência e dedicação servem de exemplo pra todos ao teu redor.

A uma das melhores amigas que o destino poderia ter me dado, Jéssica Cristina. Tua ajuda, teu apoio, teu bom humor e tua forma incrível de ver a vida e de encarar as dificuldades foi fundamental em todo esse processo.

Aos migles, Jacqueline, Bianca, Marina, Luan, Regina, Francieli, Camila e Fernanda. Obrigada por serem abrigo nos momentos de tempestade, cada um de vocês contribuiu imensamente para tornar esses dois anos mais fácil. Os risos, comilanças, risos, momentos de descontração, risos, conversas, risos e conselhos tornaram os momentos mais difíceis, mais leves.

A toda equipe do Setor de Patologia Veterinária, em especial minha orientadora Luciana Sonne, obrigada pelas experiências profissionais e pessoais. Aprendi muito com cada membro desse grupo, e tenho certeza de que levarei estas experiências para minha vida.

Aos que me introduziram ao mundo da patologia, Bruno e Maria Elisa, que foram e continuam sendo inspiração pessoal e profissional.

A equipe do *Comparative Ocular Pathology Laboratory Of Wisconsin*, principalmente Leandro Teixeira e Gillian Shawn, pela ajuda e conselhos. E a todos os membros dessa equipe maravilhosa por me apresentarem ao mundo da patologia ocular. Vejo vocês em breve.

A equipe Maldaner MuayThai, por serem meu ponto de fuga e “recuperação”. Com vocês aprendi muito mais que a técnica da luta; aprendi o controle físico e emocional, e a continuar tentando mesmo quando o objetivo parece distante e inalcançável.

Por fim, e mais importante de todos, a Deus. Obrigada por tudo que consegui até aqui, e por todas as oportunidades que ainda estão por vir. Teu apoio incondicional esteve comigo em cada momento dessa jornada, que está longe de terminar.

*“You gain strength, courage and confidence
by every experience in which
you really stop to look fear in the face.
You must do the thing
you think you cannot do.”*

Eleanor Roosevelt

RESUMO

O envolvimento ocular em doenças sistêmicas é comum em diversas espécies animais, e alterações oculares podem fornecer informações importantes ao clínico, já que elas podem ser as primeiras a ser observadas. Dentre as principais causas, estão as infecciosas, incluindo vírus, bactérias, parasitas e fungos, e a principal consequência ocular destas infecções é a uveíte. Ainda, estudos conduzidos por diversos pesquisadores mostram que causas infecciosas estão entre as principais envolvidas em lesões oculares primárias ou secundárias em animais, juntamente com causas proliferativas e traumáticas. Contudo, grande parte destes estudos avaliaram globos oculares com alterações macroscópicas ou de animais com histórico prévio de doença ocular. Para tanto, este estudo pretende caracterizar as lesões oculares causadas por agentes infecciosos a partir da avaliação macroscópica, histopatológica e imuno-histoquímica de globos oculares de felinos submetidos ao exame de necropsia durante 18 meses (abril 2018 a setembro 2019). Os globos oculares de 428 os felinos submetidos ao exame de necropsia foram avaliados, sendo que 16,8% destes apresentaram alterações macroscópicas, e 29% apresentaram alterações oculares histológicas. As alterações foram classificadas como inflamatórias, neoplásicas, degenerativas e metabólicas/vasculares, e destas 39,5% foram diagnosticadas como infecciosas ou neoplásicas de caráter infeccioso. Dentre as causas de morte de caráter infeccioso e que cursaram com lesões intraoculares, destacaram-se neoplasias hematopoiéticas relacionadas ao vírus da leucemia felina, peritonite infecciosa felina e criptococose, e a principal manifestação intraocular foi caracterizada por uveíte. Os resultados obtidos mostram que as lesões oculares estão presentes, embora estas não sejam diagnosticadas pois nem sempre os olhos são avaliados. Sugere-se, portanto, a avaliação sistemática dos globos oculares de felinos, principalmente nos casos em que a suspeita clínica e diagnóstico macroscópico indicam que um agente infeccioso esteja envolvido na causa de morte.

Palavras chaves: peritonite infecciosa felina; criptococose; leucemia viral felina; uveíte.

ABSTRACT

Ocular involvement in systemic diseases is frequent in several species, and ophthalmic alterations can provide important information to the practitioner, since they can be the first to be observed clinically. Among the main causes are the infectious, including virus, bacteria, parasite and fungi, and the main ocular consequence is uveitis. Furthermore, studies demonstrate infectious agents are the main cause involved in ocular lesions in animals, along with proliferative and traumatic etiologies. However, most of those studies evaluated ocular globes with macroscopic alterations or from animals previously diagnosed with ocular disease. For this reason, this study aims to characterize ocular lesions caused by infectious agents through macroscopic, histologic and immunohistochemical evaluation of the ocular globes from felines submitted to necropsy for 18 months (April 2018 to September 2019). The eyes of 428 felines submitted to necropsy were evaluated, from which 16,8% showed macroscopic alterations, and 29% presented histological changes. Lesions were then classified as inflammatory, neoplastic, degenerative and metabolic/vascular, and from these, 39.5% were diagnosed as infectious or neoplastic associated to infectious etiologies. Among the causes of death of infectious origin which led to intraocular lesions, the most important were hematopoietic neoplasia related to feline leukemia virus, feline infectious peritonitis, and cryptococcosis, and the main intraocular manifestation was characterized by uveitis. The results from this research show ocular lesions are present, although they are not diagnosed because the eyes are not always evaluated. Therefore, it is suggested a systematic approach of the ocular globes from felines, mainly for cases in which the clinical suspect or macroscopic diagnosis suggests an infectious agent might be related to the cause of death.

Keywords: feline infectious peritonitis; cryptococcosis; feline leukemia virus; uveitis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1. Anatomofisiologia do globo ocular e resposta ocular a lesões	12
2.2. Manifestações oculares de doenças sistêmicas	14
2.3. Principais doenças infecciosas sistêmicas com acometimento ocular em felinos domésticos	14
2.3.1 Doenças víricas	15
2.3.2 Doenças bacterianas.....	22
2.3.3 Doenças fúngicas	23
2.3.4 Doenças parasitárias	26
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
3.1 Artigo	28
4. CONCLUSÃO	52
5. REFERÊNCIAS	53

1. INTRODUÇÃO

O globo ocular é uma estrutura anatômica complexa, composta por três túnicas de diferentes origens embrionárias e que apresentam respostas teciduais que variam de acordo com o componente ocular afetado (GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018). De maneira geral, o olho responde a estímulos patogênicos como qualquer outro tecido do organismo (DUBIELZIG *et al.*, 2010). Contudo, pequenas alterações na estrutura e/ou função que em outros locais não causariam maiores prejuízos para a função geral do órgão, podem ser de grande impacto na saúde ocular. Essas alterações usualmente cursam com opacidade de estruturas e perda da percepção luminosa, o que pode resultar em cegueira que pode ser permanente e completa ou não, dependendo do tipo e grau de lesão envolvida, bem como das estruturas acometidas (DUBIELZIG *et al.*, 2010; LABELLE, 2017; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

O envolvimento ocular em doenças sistêmicas é frequente em diversas espécies, e alterações oculares podem fornecer informações importantes ao clínico (LA CROIX, 2005). Estudos afirmam que uma causa infecciosa possa estar envolvida em até 70% das uveítes felinas (SHUKLA; PINARD, 2012). Ainda, elas podem ser as primeiras a ser observadas clinicamente e, para tanto, é necessário a realização de um exame clínico completo que inclua a avaliação dos olhos (LA CROIX, 2005). No globo ocular de felinos, a principal manifestação clínica de doenças sistêmicas é a uveíte, que pode ser anterior ou posterior, e que apresenta curso clínico variado de acordo com a etiologia envolvida. O envolvimento uveal reflete a principal via de acesso com que estas etiologias encontram o globo ocular, que é a via hematogena (LA CROIX, 2005; AROCH; OFRI; SUTTON, 2013).

Agentes infecciosos acometem o globo ocular de felinos de forma primária ou como resultado de infecção sistêmica, e incluem vírus, bactérias, parasitas e fungos. Dentre os agentes virais, destacam-se o herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1), calicivírus felino (FCV), vírus da imunodeficiência felina (FIV), vírus da leucemia felina (FeLV), vírus da peritonite infecciosa felina (PIFV) e vírus da panleucopenia felina (FPV) (LA CROIX, 2005; STILES, 2014; JINKS; ENGLISH; GILGER, 2016). As bactérias mais observadas são relacionadas à síndrome de implantação séptica ou a infecções bacterianas sistêmicas que cursem com septicemia, além da *Bartonella henselae*, agente considerado primário por diversos autores, e micro-organismos do gênero *Mycobacterium* (LA CROIX, 2005; BELL; POT; DUBIELZIG, 2012; SHUKLA; PINARD, 2012; JINKS; ENGLISH; GILGER, 2016). Os fungos que mais acometem o globo

ocular de felinos, assim como bacterianos, geralmente são resultado de infecções sistêmicas, como as causadas por *Cryptococcus* sp. e *Histoplasma capsulatum*, ou, mais raramente, relacionados à síndrome de implantação séptica (LA CROIX, 2005; BELL; POT; DUBIELZIG, 2012; SHUKLA; PINARD, 2012; JINKS; ENGLISH; GILGER, 2016). Já dentre as causas parasitárias, destaca-se a toxoplasmose, importante pelo seu papel zoonótico e considerada frequente por alguns autores. A leishmaniose, uma doença emergente em felinos também tem sido associada com doença ocular, embora esta doença não seja tão frequentemente diagnosticada nesta espécie (LA CROIX, 2005; PENNISI; PERSICHETTI, 2018; SHUKLA; PINARD, 2012).

Estudos conduzidos por diversos pesquisadores mostram que as principais alterações oculares encontradas em animais são lesões proliferativas, traumáticas, inflamatórias, degenerativas, do desenvolvimento e distúrbios vasculares/hemorragicos. Dentre as causas inflamatórias, incluem-se as infecciosas e não infecciosas, com grande variação no número de diagnósticos de acordo com a casuística de cada laboratório (DUBIELZIG *et al.*, 2010; MARTINS; BARROS, 2014; MOREIRA *et al.*, 2018). Contudo, grande parte destes estudos avaliaram globos oculares com alterações macroscópicas ou de animais com histórico prévio de doença ocular. Adicionalmente, uma vez que a coleta dos globos oculares não é rotineira em todos os exames de necropsia em grande parte dos laboratórios de patologia veterinária nacionais, levantou-se a hipótese de que o real acometimento ocular nestas doenças possa estar subestimado.

Para tanto, este estudo pretende caracterizar as lesões oculares causadas por agentes infecciosos a partir da avaliação macroscópica, histopatológica e imuno-histoquímica de globos oculares de felinos submetidos ao exame de necropsia no Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (SPV-UFRGS).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Anatomofisiologia do globo ocular e resposta ocular a lesões

Anatomicamente, o globo ocular possui uma organização distinta composta por três túnicas (LABELLE, 2017). A mais externa é a túnica fibrosa, que compreende córnea e esclera e fornece sustentação para as demais estruturas localizadas no interior do olho (DUBIELZIG *et al.*, 2010; LABELLE, 2017). A segunda é a túnica vascular, composta pela úvea anterior (íris e corpo ciliar) e posterior (coroide), e fornece, juntamente com a retina, uma barreira hemato-ocular, além de prover o principal aporte nutricional ao globo ocular. Por este motivo a úvea é um dos locais mais acometidos por doenças oculares de natureza sistêmica, independente da natureza da mesma (SHUKLA; PINARD, 2012). A terceira e mais interna é a túnica nervosa, formada pela retina, que é considerada uma evaginação do tecido cerebral e é responsável pelo processamento da informação luminosa (GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

O olho possui ainda o cristalino, que fica suspenso no interior da abertura pupilar com auxílio dos ligamentos zonulares do corpo ciliar, e é responsável pela focalização, bem como três câmaras intraoculares: anterior, posterior e vítrea. Esta última é preenchida pelo humor vítreo, que mantém o formato do olho e auxilia na manutenção da retina em sua posição normal (LABELLE, 2017). Além disso, o olho possui estruturas extraoculares, que incluem uma órbita óssea, musculatura e pálpebras, que juntas auxiliam na manutenção do olho em sua posição anatômica normal, na movimentação, na lubrificação de estruturas expostas como a córnea, e na proteção (DUBIELZIG *et al.*, 2010; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

Não há uma reação única ao globo ocular, mas eventos gerais de degeneração, necrose, alterações vasculares, inflamação, reparo e neoplasias que, devido aspectos da anatomia e fisiologia ocular, alteram sua manifestação e significância nesta estrutura (GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018). O entendimento destas peculiaridades é fundamental para o entendimento da patologia ocular.

Primeiramente, há uma marcada interdependência entre estrutura e função para a manutenção da fisiologia ocular, com intolerância a imperfeições mesmo que pequenas (LABELLE, 2017). No segmento anterior, a transparência da córnea e do cristalino é alterada por graus reduzidos de edema, que em outros tecidos seriam insignificantes e até mesmo imperceptíveis, mas que nestas estruturas alteram completamente a refração da luz e,

consequentemente, a visão (DUBIELZIG *et al.*, 2010). Ainda, doenças inflamatórias na úvea mudam a quantidade e qualidade de humor aquoso produzido, levando a catarata e glaucoma (SHUKLA; PINARD, 2012). No segmento posterior, mínimas efusões serosas da coroide causam descolamento de retina, que levam a cegueira instantânea e, em poucos dias, a degeneração de fotorreceptores e células ganglionares significativa (FEATHERSTONE, 2008). Além disso, formação de tecido de granulação e fibrose, que são inteiramente apropriados no contexto da cicatrização, podem causar efeitos deletérios no globo ocular como um todo, já que podem causar tração e deslocamento da retina, glaucoma por bloqueio pupilar ou opacidade corneana significativa que alteram de maneira acentuada a visão (PEIFFER; WILCOCK, 1990).

Para a maioria dos tecidos oculares, há capacidade regenerativa limitada e propensão a formação de cicatrizes (DUBIELZIG *et al.*, 2010). A retina e endotélio corneal não possuem capacidade regenerativa. O estroma corneano e cristalino possuem baixa capacidade de regeneração, e mesmo quando isso ocorre, não é uma réplica estrutural ou funcional perfeita do tecido original. Ainda, metaplasia fibrosa é um fenômeno comum no globo ocular, e é uma resposta frequente do endotélio corneano, epitélio lenticular e do epitélio pigmentar da retina (LABELLE, 2017; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

O globo ocular apresenta ainda mecanismos de defesa únicos. Essa resposta imune alternativa é conhecida como desvio imunitário associado a câmara anterior (*anterior chamber-associated immune deviation*), e resulta em supressão de mediadores específicos da hipersensibilidade tardia (MCKENNA; KAPP, 2004). O objetivo deste desvio imunitário, considerado uma adaptação evolutiva, é prevenir o excesso de inflamação intraocular a partir de uma resposta imune altamente regulada e, consequentemente, prevenir lesões em tecidos oculares normais e manter a função visual enquanto elimina agentes infecciosos (MCKENNA; KAPP, 2004). Ao mesmo tempo que este mecanismo possui vantagens quanto a manutenção da anatomia e função ocular, ele apresenta a desvantagem de limitar a eliminação de certos patógenos, como fungos, parasitas e bactérias intracelulares, já que a limitação da resposta inflamatória pode resultar em uma resposta insuficiente para eliminá-los (GIONFRIDDO, 2000; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

Por possuir um ambiente intraocular altamente aquoso, há propensão para distribuição de agentes infecciosos em todas as estruturas oculares, assim como de mediadores inflamatórios (SHUKLA; PINARD, 2012). Além disso, os mesmos mecanismos que compõem a

barreira hemato-ocular e que impedem a entrada de agentes nocivos no olho, impedem a saída destes, fazendo com que o globo ocular seja um reservatório e fonte de reinfecção em casos de doença fúngica sistêmica, parasitas ou bactérias intracelulares que não são eliminados; por este motivo, adicionalmente à remoção do estímulo doloroso constante, oftalmologistas recomendam a enucleação (GIONFRIDDO, 2000; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

2.2. Manifestações oculares de doenças sistêmicas

O envolvimento ocular em doenças sistêmicas em felinos é comum; contudo, a menos que o exame clínico do globo ocular seja realizado metodicamente, como parte do exame clínico do animal, o envolvimento ocular pode passar despercebido (LA CROIX, 2005). Alterações oculares podem fornecer informações importantes ao clínico pois podem ser as primeiras a ser observadas em doenças sistêmicas, com manifestações clínicas caracterizadas por uveíte anterior e/ou posterior de curso clínico variado de acordo com a etiologia envolvida (AROCH; OFRI; SUTTON, 2013). Estudos demonstram que uma causa sistêmica pode estar envolvida na uveíte felina em até 70% dos casos (SHUKLA; PINARD, 2012). Para tanto, a avaliação do globo ocular se torna de fundamental importância para auxílio clínico.

Dentre as doenças sistêmicas com manifestação ocular, destacam-se as infecciosas (virais, bacterianas, parasitárias e fúngicas), vasculares, metabólicas e neoplásicas (LA CROIX, 2005).

A principal doença vascular que leva a lesões oculares em felinos é a hipertensão sistêmica. Dentre as doenças metabólicas, destacam-se *diabetes mellitus*, hipertireoidismo, deficiência de taurina e doença do acúmulo lisossomal (LA CROIX, 2005). O olho é também considerado um sítio metastático importante, embora incomum, em felinos, e a via hematogena é considerada a principal rota pela qual células neoplásicas invadem essa estrutura, acometendo, portanto, principalmente a úvea (DUBIELZIG, 2017; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

2.3. Principais doenças infecciosas sistêmicas com acometimento ocular em felinos domésticos

Infeções sistêmicas frequentemente resultam em sinais oculares característicos de inflamação intraocular. Em algumas doenças, a manifestação ocular pode ocorrer anteriormente

ao aparecimento de sinais clínicos em outros sistemas orgânicos (LA CROIX, 2005). Inversamente, felinos com diagnóstico de doença sistêmica (infecciosa ou não) necessitam de avaliação oftálmica frequente para prevenir possíveis complicações visuais, principalmente relacionadas à perda de visão (SHUKLA; PINARD, 2012).

A principal estrutura ocular acometida em infecções sistêmicas é a túnica vascular (úvea), e a reação inflamatória pode envolver apenas o segmento anterior (íris e corpo ciliar – uveíte anterior), o segmento posterior (coroide – uveíte posterior), ou toda a úvea (panuveíte) (SHUKLA; PINARD, 2012). Ainda, já que o globo ocular possui seu interior rico em um meio altamente aquoso, mediadores inflamatórios e produtos tóxicos se disseminam facilmente dentro do olho, frequentemente resultando em endoftalmite, que é uma das apresentações histopatológicas mais comumente observadas (LABELLE, 2017).

A maioria das causas infecciosas de uveíte são virais, bacterianas, parasitárias e fúngicas, e o trato uveal é apenas um dos tecidos afetados em todo o organismo (SHUKLA; PINARD, 2012). Adicionalmente à reação inflamatória generalizada no tecido ocular, outras consequências intraoculares incluem glaucoma secundário, luxação/subluxação do cristalino, catarata e cegueira (SHUKLA; PINARD, 2012; LABELLE, 2017).

2.3.1 Doenças víricas

Doenças virais em felinos são consideradas frequentes, e as manifestações oculares são variadas, dependendo do agente envolvido. Dentre os agentes virais citados na literatura e que envolvem o globo ocular dos gatos, incluem-se o herpesvírus felino tipo 1, calicivírus felino, vírus da panleucopenia felina, vírus da imunodeficiência felina, vírus da leucemia felina e vírus da peritonite infecciosa felina (STILES, 2014). Lesões oculares induzidas por estes agentes podem ser resultado da interação viral com o tecido ocular, podem ser causadas por infecções por patógenos oportunistas, ou podem ser secundárias a formação de neoplasmas no tecido ocular (WILLIS, 2000).

O herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1) é o agente viral que mais comumente causa doença ocular em felinos (ANDREW, 2001; STILES, 2014). É um vírus DNA que pertence à subfamília *Alphaherpesviridae* e, assim como outros membros da mesma família, desenvolve latência viral após infecção primária e aguda, principalmente no gânglio trigêmeo mas que também pode ocorrer na córnea (TOWNSEND *et al.*, 2013). A infecção pode acometer felinos

de qualquer idade, mas as lesões mais significativas ocorrem em animais mais jovens, principalmente neonatos; recrudescências são comuns após imunossupressão (ANDREW, 2001). Primariamente, a infecção por FHV-1 é caracterizada por doença do trato respiratório superior e doença ocular (LA CROIX, 2005). No olho, o vírus causa ceratite com ou sem ulceração e, mais comumente, conjuntivite. Ainda, pode haver combinação de ceratite e conjuntivite (ceratoconjuntivite). Isso ocorre pelo efeito viral citopático nas células epiteliais durante a replicação viral, que leva à necrose destas (ANDREW, 2001; STILES, 2014).

A gravidade das lesões oculares depende da profundidade da infecção, da cronicidade e da presença de infecção bacteriana secundária (LA CROIX, 2005). Caracteristicamente, FHV-1 leva à hiperemia da conjuntiva, com ou sem quemose, lacrimejamento e desconforto, além de secreção purulenta. Na córnea, principalmente de animais adultos, a lesão herpética característica é a formação de úlceras dendríticas no epitélio corneano, que são lesões erosivas a ulcerativas em formato linear. Ainda, pode haver formação de úlceras geográficas quando úlceras dendríticas coalescem (ANDREW, 2001; TOWNSEND *et al.*, 2013; STILES, 2014). Alguns autores sugerem ainda que qualquer ulceração corneana em felinos é secundária à infecção por FHV-1. Em casos de blefaroconjuntivites recorrentes ou crônicas, ceratoconjuntivite seca pode ocorrer como consequência da lesão nos ductos lacrimais (ANDREW, 2001).

Uma manifestação característica da infecção herpética em neonatos é a *ophthalmia neonatorum*. Normalmente, as pálpebras dos felinos permanecem fechadas até 10-14 dias após o nascimento, para permitir o desenvolvimento ocular completo. A infecção por FHV-1 antes da abertura palpebral pode resultar em uma conjuntivite purulenta e distensão das pálpebras por este conteúdo, ou *ophthalmia neonatorum*. Ainda, simbléfaro (adesões da conjuntiva nela mesma ou na córnea) pode ocorrer em casos de extensa necrose do epitélio conjuntival. Outras consequências da infecção por FHV-1 é a formação de sequestros corneanos, ceratite eosinofílica e uveíte anterior (ANDREW, 2001).

O calicivírus felino (FCV) é um vírus RNA fita simples de replicação rápida e com alta mutagenicidade, resultando em uma diversidade de cepas e antigenicidade variada que permitem ao vírus evasão do sistema imune (REYNOLDS *et al.*, 2009; STILES, 2014). Infecções por este vírus são comuns em animais jovens que permanecem em locais populosos, como abrigos, e embora FCV não produza latência, os felinos podem carregar e excretar partículas virais por longos períodos, razão pela qual a prevalência viral é alta mesmo em

animais saudáveis (STILES, 2014). Primariamente, o FCV causa doença do trato respiratório superior e mucosa oral, além de doença ocular caracterizada por conjuntivite, que pode ocasionalmente ser fatal quando a infecção é sistêmica (REYNOLDS *et al.*, 2009; STILES, 2014). Frequentemente, este vírus encontra-se associado com outros agentes infecciosos causando doença ocular, principalmente com o FHV-1, levando a conjuntivite moderada a severa com erosões epiteliais e secreção mucoide a purulenta, mas sem ulcerações corneanas quando sozinho (REYNOLDS *et al.*, 2009).

A panleucopenia felina é causada pelo parvovírus felino (FPV) e canino, um vírus DNA que persiste por longos períodos no ambiente, facilitando portanto a exposição dos felinos ao mesmo principalmente no primeiro ano de vida (STILES, 2014). Além disso, transmissão intrauterina pode ocorrer (TRUYEN *et al.*, 2009; STILES, 2014). Felinos de todas as idades podem ser infectados pelo vírus, embora animais mais jovens sejam mais susceptíveis e, para tanto, os níveis de mortalidade nestes é alto, podendo chegar a 90% (TRUYEN *et al.*, 2009). A apresentação clínica clássica da infecção por FPV inclui vômitos, diarreia, leucopenia marcada, anemia, imunossupressão, hipoplasia cerebelar em infecções congênicas, e abortos (TRUYEN *et al.*, 2009), embora a maioria dos animais não apresente sinais clínicos (STILES, 2014). As manifestações oculares da doença ocorrem em infecções intrauterinas ou no período neonatal, e são caracterizadas por displasia e degeneração de retina. No exame de fundo de olho, são observadas áreas de hiperreflectividade ou hiporreflectividade na região tapetal, além de rosetas que aparecem como focos pequenos e acinzentados. Estas rosetas também podem ser visualizadas na histologia associadas a perda da arquitetura retiniana (STILES, 2014).

A peritonite infecciosa felina (PIF) é uma das doenças infecciosas mais importantes de felinos devido alta prevalência e letalidade, por ser altamente disseminada nas populações felinas do mundo todo, e cuja patogênese ainda não foi completamente compreendida (PEDERSEN, 2014a). A doença é causada pelo coronavírus felino (FCoV), um vírus RNA fita simples pleomórfico e envelopado, pertencente à família *Coronaviridae*, e que apresenta dois patotipos distintos: coronavírus felino entérico (FECV) e o vírus da peritonite infecciosa felina (FIPV), este último considerado um biotipo resultado de mutações no genoma viral do primeiro (KIPAR; MELI, 2014; PEDERSEN, 2014a).

Embora a prevalência de FCoV seja alta, podendo ultrapassar 90% principalmente em locais com grande quantidade de gatos, a morbidade de PIF raramente ultrapassa 5% (KIPAR;

MELI, 2014). Destes, machos não castrados e jovens (seis meses a dois anos de idade) aparentam ser mais susceptíveis (KIPAR; MELI, 2014; PEDERSEN, 2014b).

A infecção pelo FIPV pode levar a uma grande variedade de sinais clínicos e patológicos caracterizados por inflamação piogranulomatosa e fibrinosa que pode ser localizada ou disseminada em diversos órgãos (PEDERSEN, 2009; KIPAR; MELI, 2014).

A distribuição das lesões varia em cada caso, bem como a característica da lesão (efusiva ou não-efusiva) (PEDERSEN, 2009). Na forma efusiva o curso clínico é rápido, frequentemente há envolvimento do peritônio, com efusões abdominais que cursam com distensão abdominal, ocasionalmente há efusões torácicas, e raramente cardíacas. O fluido geralmente é claro, de coloração amarelada, viscoso e com filamentos de fibrina (PEDERSEN, 2009). Esta última é observada na superfície dos órgãos, dando uma aparência granular à serosa. Adicionalmente, pequenos focos de necrose são observados nas superfícies serosas e se estendem ao parênquima dos órgãos, principalmente nos abdominais (KIPAR; MELI, 2014).

Na forma não-efusiva, os felinos acometidos apresentam um curso clínico crônico, desenvolvendo sinais clínicos específicos aos órgãos acometidos mais severamente pelas lesões vasculares características da doença (KIPAR; MELI, 2014). Dentre os órgãos mais afetados, destacam-se os rins, seguidos do cérebro e olhos (KIPAR; MELI, 2014). O globo ocular está envolvido sempre que há lesões no sistema nervoso central (PEDERSEN, 2009). Em um estudo realizado buscando a caracterização de lesões oculares, notou-se que 29% dos casos de PIF apresentavam o envolvimento dos olhos, normalmente de maneira bilateral (em 68% dos casos) (KIPAR; MELI, 2014), demonstrando que o envolvimento ocular na PIF geralmente é subestimado (PEDERSEN, 2009).

A lesão microscópica característica da PIF é vasculite e perivasculite generalizada, principalmente em veias de pequeno e médio calibre (KIPAR; MELI, 2014). Os macrófagos predominam, e um número variável de neutrófilos, linfócitos e plasmócitos são encontrados circundando os vasos afetados (PEDERSEN, 2009). Há ainda acúmulo de fibrina e restos necróticos em quantidade variável, de acordo com a gravidade da doença (PEDERSEN, 2009; KIPAR; MELI, 2014).

No globo ocular, as manifestações inflamatórias ocorrem mais comumente em casos de PIF não-efusiva, e são caracterizadas por inflamação granulomatosa a piogranulomatosa, que pode ser observada na úvea, esclera, conjuntiva, retina e nervo óptico (LA CROIX, 2005). Uveíte anterior granulomatosa e bilateral acompanhada por coriorretinite é a lesão mais

comumente associada a PIF (KIPAR; MELI, 2014). Histologicamente, esta é caracterizada por acúmulo de macrófagos, linfócitos, plasmócitos e neutrófilos de maneira focal a difusa. Macrófagos infectados lesionam a vasculatura da úvea, permitindo a exsudação de leucócitos, eritrócitos e fibrina para a câmara anterior (ZIOLKOWSKA *et al.*, 2017). Frequentemente, extensos precipitados corneanos e exsudatos fibrinosos são encontrados livres na câmara anterior. A vasculite induzida pelo vírus causa manguitos perivasculares nos vasos da retina, resultando em descolamento e hemorragias nesta estrutura. (KIPAR; MELI, 2014; STILES, 2014; ZIOLKOWSKA *et al.*, 2017).

O vírus da leucemia felina (FeLV) é um gama-retrovírus associado a diversas doenças degenerativas e proliferativas de felinos, distribuído mundialmente e que infecta felinos domésticos e silvestres (HARTMAN, 2012; BEATTY, 2014). Embora a incidência de FeLV tenha diminuído muito nos últimos anos, principalmente devido o advento de vacinas cada vez mais efetivas (HARTMAN, 2012), a prevalência deste vírus ainda é alta no Brasil, principalmente devido à falta de vacinação dos felinos (BIEZUS *et al.*, 2019). Diversos estudos mostram que a soroprevalência no Brasil chega a 32% de acordo com a região de abrangência do estudo (SOBRINHO *et al.*, 2011; COSTA *et al.*, 2017; LACERDA *et al.*, 2017; BIEZUS *et al.*, 2019), diferentemente do observado em países da América do Norte, com 7,5% (ORTEGA-PACHECO *et al.*, 2014), Europa, com 10,13% (LUDWICK; CLYMER, 2019) e Oceania, com 2,6% (LUDWICK; CLYMER, 2019).

A principal forma de transmissão viral é por exposição oronasal com secreções contendo o vírus, como secreções salivares e nasais, seja através de fômites (como bebedouros e comedouros compartilhados) ou por contato direto com felinos contaminados (através do *grooming*) (WILLET; HOSIE, 2013). Os mecanismos pelos quais FeLV causa lesão são caracterizados por disfunção, lise e/ou transformação neoplásica de células linfoides, e estas manifestações clínicas ocorrem após longos períodos de infecção assintomática (HARTMANN, 2012). Os sinais clínicos são variados, e podem ser classificados como tumorais, imunossupressores, desordens hematopoiéticas, doenças imunomediadas, disfunções neurológicas e outras síndromes (como estomatite, desordens reprodutivas, síndrome tipo-panleucopenia felina, dentre outras) (HARTMANN, 2012).

Historicamente, a principal manifestação de FeLV, e que deu nome a este vírus, é a indução de neoplasia de linfócitos T. Felinos FeLV positivos são 62 vezes mais propícios ao desenvolvimento de linfomas ou leucemias do que gatos negativos, e diversos estudos

apontavam que até 70% dos linfomas e leucemias eram relacionadas ao vírus, afetando majoritariamente felinos jovens (FRANCIS *et al.*, 1979; HARTMAN, 2012). Com a redução na prevalência do vírus no mundo, houve também uma mudança nas causas para estes tumores, embora isso não se aplique à realidade brasileira. No Brasil, estudos recentes mostraram que aproximadamente 78% das leucemias (CRISTO *et al.*, 2019b) e 52% dos linfomas (LEITE-FILHO *et al.*, 2019) ainda são relacionados ao FeLV. O principal mecanismo pelo qual FeLV induz malignidade é através da inserção do genoma viral no genoma celular, próximo a oncogenes, resultando na ativação e expressão exagerada destes genes. Isso induz a proliferação celular descontrolada e, conseqüentemente, na ausência de uma resposta imune adequada (HARTMAN, 2012).

A principal manifestação ocular da infecção por FeLV é o desenvolvimento de linfomas, que envolvem predominantemente a úvea anterior (LA CROIX, 2005). Geralmente estes tumores são infiltrativos, normalmente localizados mas que podem envolver extensivamente toda a úvea, bem como expandir para conjuntiva, órbita e/ou córnea (WILLIS, 2000). A motilidade iridal restrita é associada com invasão da úvea anterior pelo tumor. Ainda, disocoria ou anisocoria podem ser resultado dos efeitos neurológicos do vírus nos nervos ciliares ou associadas a infiltração neoplásica na íris (WILLIS, 2000). Tipicamente, há o desenvolvimento de glaucoma secundário a uveíte crônica ou devido a neoplasia intraocular (AROCH; OFRI; SUTTON, 2013). Quando envolve a córnea, geralmente o linfoma apresenta-se macroscopicamente como uma massa altamente vascularizada que se estende a partir do limbo, e pode mimetizar ceratite eosinofílica no início do processo. Ainda, pode haver o desenvolvimento do linfoma envolvendo apenas conjuntiva e pálpebras, bem como envolver a órbita como um todo, situação na qual o principal sinal clínico é exoftalmia (WILLIS, 2000). Adicionalmente, FeLV pode induzir anemia hemolítica e pode resultar em hemorragias retinianas e intraoculares espontâneas, além de degeneração de retina (WILLIS, 2000; LA CROIX, 2005; AROCH; OFRI; SUTTON, 2013).

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) é um lentivírus e, assim como FeLV, um retrovírus disseminado nas populações felinas, que causa uma síndrome de imunodeficiência adquirida similar à que ocorre em humanos (AIDS), aumentando assim o risco de infecções oportunistas, doenças neurológicas e tumores (HARTMAN, 2012). Entretanto, a FIV geralmente não causa doença clínica severa, e com cuidados adequados, felinos FIV-positivos

sobrevivem por anos e acabam morrendo por outras causas não relacionadas ao vírus (HARTMAN, 2012; MOSTL *et al.*, 2015).

Assim como para FeLV, a soroprevalência mundial de FIV é altamente variável, e diferentemente do primeiro, a incidência de FIV no Brasil é similar e por vezes menor que a observada em outros locais do mundo (BIEZUS *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2019). Na Europa e Estados Unidos, as taxas de animais FIV-positivos encontram-se em torno de 12,4% e 7,7% respectivamente (LUDWICK; CLYMER, 2019), enquanto que no Brasil os números giram em torno de 7,6% e 6,1% no Sul e Nordeste do país, respectivamente (BIEZUS *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2019).

A infecção por FIV ocorre em felinos domésticos mundialmente, e machos, não castrados, adultos e de vida livre são os gatos com maior risco de infecção devido a transmissão entre os animais ocorrer principalmente através de mordidas (HOSIE *et al.*, 2009; MOSTL *et al.*, 2015). Fatores de risco adicionais incluem idade avançada (a infecção raramente é observada em filhotes) e doenças intercorrentes (LIEM *et al.*, 2013). A transmissão vertical também pode ocorrer, embora seja incomum (HOSIE *et al.*, 2009).

De forma similar ao que é observado para FeLV, FIV pode causar uma grande variedade de sinais clínicos, e o principal desafio é determinar se os sinais apresentados pelo gato infectado são relacionados ou não a ação viral (LIEM *et al.*, 2012). Dentre as apresentações clínicas descritas para FIV, incluem-se indução de tumores, desordens hematopoiéticas e neurológicas, imunodeficiência, doenças imunomediadas e estomatite (HOSIE *et al.*, 2009; MAGDEN; QUACKENBUSH; VANDEWOUDE, 2011). Felinos FIV-positivos são cinco vezes mais propensos ao desenvolvimento de tumores do que FIV-negativos, e o desenvolvimento tumoral ocorre, provavelmente, por ação indireta devido redução na vigilância imunológica causada pelo vírus, embora os mecanismos envolvidos não tenham sido completamente elucidados (SHELTON *et al.*, 1990; MAGDEN; QUACKENBUSH; VANDEWOUDE, 2011). O tipo tumoral mais comumente relacionado ao FIV são os linfomas, principalmente originários de linfócitos B (SHELTON *et al.*, 1990). Adicionalmente aos linfomas, tumores como carcinoma de células escamosas, fibrossarcomas mastocitomas, desordens mieloproliferativas e tumores mamários já foram detectados relacionados ao FIV, embora este fato seja incomum e nem sempre há relação causa-efeito entre a positividade ao vírus e a indução tumoral (MAGDEN; QUACKENBUSH; VANDEWOUDE, 2011; HARTMANN, 2012).

No globo ocular, FIV causa doença por meio de lesão viral direta no tecido ocular, iniciando resposta imune secundária no olho, ou permitindo o estabelecimento de lesões por patógenos oportunistas (ENGLISH *et al.*, 1994). A principal manifestação ocular inclui uveíte anterior crônica discreta a moderada, glaucoma secundário, conjuntivite, luxação de cristalino e *pars planitis* (ENGLISH *et al.*, 1994; LOESENBECK *et al.*, 1996). *Pars planitis* é caracterizada por infiltrado inflamatório difuso de linfócitos e/ou plasmócitos e que clinicamente é observado como aumento da turbidez do humor aquoso (“*snowbanking*”) (ENGLISH *et al.*, 1994; LA-CROIX, 2005). Ainda, pode haver exacerbação da manifestação ocular de outros patógenos, dentre eles o *T. gondii* (WILLIS, 2000; LA-CROIX, 2005). A presença de IgG e do componente C3 do complemento sugerem que imunocomplexos podem participar do desenvolvimento da uveíte anterior em gatos soropositivos (LOESENBECK *et al.*, 1996; WILLIS, 2000). Por fim, uma vez que infecção por FIV pode induzir o desenvolvimento de linfomas o globo ocular pode estar envolvido, principalmente o trato uveal, conjuntiva e órbita (LOESENBECK *et al.*, 1996; WILLIS, 2000; LA CROIX, 2005; STILES, 2014).

2.3.2 Doenças bacterianas

Doenças oculares causadas por agentes bacterianos sistêmicos incluem infecção por *Bartonella henselae* e micro-organismos do gênero *Mycobacterium* (LA CROIX, 2005). Adicionalmente, doenças bacterianas em diversos locais do organismo também podem levar ao aparecimento de lesões oculares secundárias à septicemia em humanos e animais, caracterizadas principalmente por uveíte, geralmente linfoplasmocitária (BARNES; GRAHN, 2007; LEIVA *et al.*, 2010; PUMPHREY; PIRIE; ROZANSKI, 2011).

B. henselae é uma bactéria fastidiosa transmitida principalmente por vetores, principalmente pulgas, e agente causador da doença da arranhadura do gato em humanos (LA CROIX, 2005; GUPTILL, 2010). Em felinos, a soropositividade é alta, embora a doença clínica raramente seja relatada. Sistemicamente, esta bactéria é associada a casos de endocardite e alguns estudos propõem que esteja envolvida em uma grande variedade de doenças crônicas (GUPTILL, 2010). Uveíte é associada a infecção *B. henselae* por alguns autores, embora estudos demonstrem que a soropositividade ao agente não signifique que este seja o agente causador da inflamação nesta estrutura. Ainda, animais sem doença ocular foram positivos ao

agente nestes mesmos estudos e, assim como para outras manifestações sistêmicas, o diagnóstico de bartonelose geralmente é associado à exclusão de outros agentes infecciosos (FONTENELLE *et al.*, 2009; GUPTILL, 2010).

Dentre as infecções bacterianas sistêmicas, as micobacterioses merecem destaque, já que podem ocorrer com ou sem manifestação sistêmica, bem como na ausência de sinais clássicos como imunossupressão (STAVINHOVA *et al.*, 2019). Causada por bactérias do gênero *Mycobacterium*, podem causar doenças clínicas em diversas espécies animais, dentre elas os felinos (LA CROIX, 2005; STAVINHOVA *et al.*, 2019). Os principais representantes deste gênero e que cursam com lesões oculares são *M. tarwinense* e os pertencentes ao gênero *M. tuberculosis* (O'HALLORAN; GUNN-MOORE, 2017). As lesões oculares por esta bactéria incluem inflamação granulomatosa a piogranulomatosa com necrose e ocasional formação de microgranulomas, caracterizadas por infiltrado de macrófagos epitelioides com quantidade variável de neutrófilos e linfócitos, áreas centrais de necrose, e ausência de áreas de mineralização ou células gigante multinucleadas. Este infiltrado encontra-se principalmente na coróide e retina (coriorretinite), geralmente associado com descolamento de retina, uveíte anterior, neurite do nevo óptico, esclerite e episclerite, e celulite retrobulbar (STAVINHOVA *et al.*, 2019). Ainda, há relatos na literatura de hemorragias na coróide e retina, geralmente associadas com descolamento de retina (LA CROIX, 2005).

2.3.3 Doenças fúngicas

Micoses sistêmicas são infrequentes em felinos, e quando presentes, podem alcançar o globo ocular por via hematogênica e se alojar nos vasos da úvea, ou como extensão do sistema nervoso central (GIONFRIDDO, 2000; LA CROIX, 2005; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018). Os fungos saprofíticos *Blastomyces dermatidis*, *Cryptococcus* spp., *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum* são os patógenos mais frequentemente associados com lesões intraoculares (GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

Enquanto cada um dos micro-organismos fúngicos citados acima apresentam características distintas quanto à morfologia histológica, todos compartilham apresentações clínicas e lesões macroscópicas e histológicas similares (GIONFRIDDO, 2000; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018). Características clínicas e macroscópicas frequentes são humor aquoso e vítreo plasmóide, descolamento de retina exsudativo, além de lesões características de

endoftalmite, como vascularização corneana, hipópio, deposição de material amorfo esbranquiçado nas câmaras anterior (fibrina), posterior e vítrea, espessamento de estruturas intraoculares como úvea e retina, e catarata (GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018). Histologicamente, estas micoses sistêmicas causam endoftalmite piogranulomatosa com descolamento de retina exsudativo, sendo que as lesões tendem a ser mais severas na coroide e espaço subretiniano do que na úvea e câmara anterior (GIONFRIDDO, 2000; LA CROIX, 2005; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

Em todas as micoses sistêmicas, a inflamação intraocular é causada pelo micro-organismo na lesão e não pela resposta inflamatória sistêmica à infecção (GIONFRIDDO, 2000). Ainda, pela característica única do olho de resposta a infecções, que restringem a resposta imune numa tentativa de minimizar lesões secundárias ao processo inflamatório, os agentes fúngicos persistem no tecido ocular, podendo inclusive ser reservatório e fonte de reinfecção (GIONFRIDDO, 2000; SHUKLA; PINARD, 2012).

Dentre todas as infecções fúngicas sistêmicas, a criptococose é que mais frequentemente acomete o globo ocular (GIONFRIDDO, 2000). Esta é uma doença distribuída mundialmente que acomete humanos e uma grande variedade de espécies domésticas e silvestres, dentre elas os felinos. Nesta espécie, ela é a micose sistêmica mais comum, embora seja considerada uma doença rara ou esporádica. A doença é causada por basidiomicetos leveduriformes pertencentes ao gênero *Cryptococcus* e ao complexo *C. neoformans* – *C. gatii* (GIONFRIDDO, 2000; LESTER *et al.*, 2011; PENNISI *et al.*, 2013).

As espécies mais comumente isoladas são *C. neoformans* e *C. gatii*, embora *C. albidus* e *C. magnus* já tenham sido isolados em felinos doentes. *C. neoformans* é um agente oportunista que geralmente acomete indivíduos imunossuprimidos em áreas rurais (PENNISI *et al.*, 2013). Sua ecologia geralmente está relacionada a presença de fezes de aves, particularmente de pombos, uma vez que este conteúdo fornece condições ideais para a multiplicação do fungo. Por este motivo, pombos são considerados carreadores de *C. neoformans*. Ambas as espécies de criptococos podem ainda ser encontrados no solo e em árvores, principalmente em folhas de eucalipto. *C. gatii*, diferentemente do anterior, é mais comum em áreas rurais e é considerado um patógeno emergente verdadeiro, por causar doença em indivíduos saudáveis (LESTER *et al.*, 2011; PENNISI *et al.*, 2013).

Os gatos adquirem a infecção através do ambiente contaminado. A infecção ocorre primariamente pela inalação de basidiósporos (principal rota), ingestão de esporos ou, mais

raramente, inoculação cutânea direta (PENNISI *et al.*, 2013). A transmissão direta entre os animais não é relatada e, portanto, a doença não é considerada contagiosa ou zoonótica (MCGILL *et al.*, 2009; PENNISI *et al.*, 2013). Por ser primariamente um patógeno disseminado pelo ar, a principal rota de contato é via inalação e, portanto, a cavidade nasal é geralmente o sítio primário de infecção para cães e gatos. A partir do trato respiratório superior, a infecção pode chegar ao sistema nervoso central (SNC) via osso etmoidal, e pode, raramente, envolver os pulmões ou causar infecção sistêmica (GIONFRIDDO, 2000; PENNISI *et al.*, 2013).

Os sinais clínicos causados pelo *C. neoformans* e *C. gatti* são indistinguíveis. A criptococose apresenta diferentes formas clínicas, incluindo as formas nasal, nervosa, cutânea e sistêmica. Diferenças geográficas na prevalência ocorrem, provavelmente devido a distribuição distinta dos genótipos e as diferenças de virulência entre eles (PENNISI *et al.*, 2013).

No globo ocular, as lesões são caracterizadas por uveíte, coriorretinite e, mais comumente, neurite do nervo óptico; as duas primeiras sugerem disseminação hematogênica, e a última sugere extensão da lesão que envolve o SNC, através do nervo óptico. Pode haver ainda endoftalmite em casos mais graves (GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018). Clinicamente, as lesões são caracterizadas por pequenas áreas puntiformes na retina, múltiplas, irregulares e de coloração que varia de cinza a enegrecida no exame fúndico, além de descolamento de retina em infecções severas. Macroscopicamente, assim como em outras infecções fúngicas que acometem o globo ocular, há descolamento exsudativo de retina, deposição de fibrina e hemorragias nos segmentos anterior e posterior do globo ocular. Comumente, as lesões são bilaterais, e quase sempre há lesões concomitantes em outros locais do corpo (LA CROIX, 2005; TRIVEDI *et al.*, 2011; PENNISI *et al.*, 2013; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

Histologicamente em todos os tecidos acometidos pela criptococose, há uma grande quantidade de micro-organismos encapsulados, pobremente corados e pleomórficos com brotamento de base curta e espessa cápsula mucinosa, que dão a lesão a aparência de “bolhas de sabão” (GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018). Caracteristicamente, este micro-organismo induz uma resposta inflamatória predominantemente granulomatosa a piogranulomatosa e, na maioria das vezes, discreta quando na forma leveduriforme. O infiltrado inflamatório é brando pela característica da cápsula mucinosa que circunda o agente, e que evade o sistema imune (LIN, 2009; SYKES *et al.*, 2010; TRIVEDI *et al.*, 2011; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

2.3.4 Doenças parasitárias

Diversos parasitas que causam doença sistêmica em felinos podem acometer o globo ocular, secundariamente. Dentre eles, destacam-se os protozoários intracelulares *Toxoplasma gondii* (LA CROIX, 2005) e, menos frequentemente, *Leishmania infantum* (PIMENTA *et al.*, 2015). A toxoplasmose é uma das infecções parasitárias mais comuns em animais e humanos no mundo (JONES; PARISE; FIORE, 2014, CALERO-BERNAL; GENNARI, 2019). A doença é considerada a causa mais importante de uveíte posterior em humanos e, geralmente, leva a problemas de visão no olho afetado (KIJLSTRA; PETERSEN, 2013). Gatos e outros felídeos são hospedeiros definitivos deste protozoário, e humanos e todos os outros animais vertebrados agem como hospedeiros intermediários através da ingestão de oocistos excretados pelos felinos em alimentos contaminados (JONES; PARISE; FIORE, 2014, CALERO-BERNAL; GENNARI, 2019).

Nos felinos, a toxoplasmose geralmente é subclínica, mas pode causar doença fatal em qualquer idade, principalmente em neonatos infectados *in utero*, e envolve lesões múltiplos órgãos, dentre eles o globo ocular (CALERO-BERNAL; GENNARI, 2019). Sistemicamente, as lesões incluem hepatite, pneumonia, encefalite, gastroenterite, além de formação de nódulos cutâneos, linfadenomegalia e esplenomegalia. No globo ocular, a principal lesão observada é coriorretinite e iridociclite granulomatosa a linfoplasmocitária multifocal, sendo o corpo ciliar a estrutura mais acometida (DAVIDSON; ENGLISH, 1998; DAVIDSON, 2000; CALERO-BERNAL; GENNARI, 2019).

A patogênese da toxoplasmose ocular em felinos é pouco clara. Diversos estudos sugerem que a doença é uma das principais causas de uveíte linfoplasmocítica anterior em felinos sem doença sistêmica, embora evidências para comprovar tais teorias muitas vezes sejam escassas (DAVIDSON; ENGLISH, 1998). Uma das teorias mais aceitas é a do mimetismo molecular, que afirma que agentes infecciosos, neste caso *T. gondii*, produzem peptídeos similares aos do hospedeiro. Isso induziria uma resposta inflamatória e condições que promoveriam a ativação de linfócitos T-helper (CD4+) por células apresentadoras de antígeno ao agente infeccioso e ao hospedeiro. Conseqüentemente, se o agente infeccioso ativa linfócitos capazes de reconhecer antígenos do hospedeiro, o que poderia resultar no desenvolvimento de uma doença autoimune pelo reconhecimento cruzado de peptídeos próprios. Neste caso, epítomos antigênicos de *T. gondii* teriam estrutura molecular similar a proteínas da úvea anterior de felinos, levando ao

desenvolvimento da uveíte linfoplasmocitária imunomediada (DAVIDSON; ENGLISH, 1998; DAVIDSON, 2000; GRAHN; PEIFFER; WILCOCK, 2018).

A leishmaniose é uma doença zoonótica transmitida por vetores causada pelo protozoário *Leishmania* spp., que infecta uma grande variedade de vertebrados e é uma doença endêmica em várias regiões do mundo, inclusive no Brasil (PENNISI *et al.*, 2015; PENNISI; PERSICHETTI, 2018). Em felinos, a doença é causada principalmente por *L. infantum* e é considerada uma doença emergente nesta espécie em diversas regiões do mundo (PENNISI; PERSICHETTI, 2018). Grande parte dos gatos que desenvolvem a doença clínica apresentam suspeita de uma causa de base que leva à imunossupressão, como infecções pelos vírus FIV e/ou FeLV, carcinoma de células escamosas, *diabetes mellitus*, doenças autoimunes e sarna demodécica, ou tratamento com corticoides ou outros imunossupressores, como quimioterápicos (PENNISI *et al.*, 2015; PENNISI; PERSICHETTI, 2018). Sistemicamente, a leishmaniose felina causa linfadenomegalia, perda de peso, lesões cutâneas ulceradas e áreas de alopecia no corpo principalmente nos membros e face, além de nódulos no fígado, baço e rins. No globo ocular, as lesões são caracterizadas por conjuntivite, blefarite e panoftalmite. Histologicamente, são observados inúmeros macrófagos com citoplasma repleto por formas amastigotas de *Leishmania* spp. (NAVARRO *et al.*, 2010; HEADLEY *et al.*, 2019).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Artigo

Neste item será apresentado o artigo “Caracterização oftalmopatológica de doenças infecciosas sistêmicas em felinos”, que será submetido à publicação na revista *Veterinary Ophthalmology*.

Caracterização oftalmopatológica de doenças infecciosas sistêmicas em felinos

Júlia G Wronski, Bianca S Cecco, Jacqueline Raiter, Luan C Henker, Cíntia de Lorenzo, Marcele B Bandinelli, David Driemeier, Saulo P Pavarini, Luciana Sonne

Resumo

O acometimento ocular em doenças sistêmicas é comum em felinos com doenças sistêmicas de origem infecciosa, vascular, metabólica, imunomediada e neoplásica, envolvendo predominantemente a úvea. Este estudo tem como objetivo caracterizar as lesões oculares causadas por agentes infecciosos em felinos a partir da avaliação macroscópica, histopatológica e imuno-histoquímica de felinos submetidos ao exame de necropsia. Durante 18 meses, os globos oculares de 428 os felinos submetidos para necropsia foram avaliados. Alterações macroscópicas foram observadas em 16,8% dos casos, e 29% apresentaram alterações oculares histológicas classificadas como inflamatórias, neoplásicas, degenerativas e metabólicas/vasculares, sendo que 39,5% destas foram causas inflamatórias ou neoplásicas de caráter infeccioso. Dentre as causas de morte que cursaram com lesões intraoculares, destacaram-se a neoplasias hematopoiéticas relacionadas ao vírus da leucemia felina (12,9%), peritonite infecciosa felina (5%) e criptococose (1,4%). A principal alteração microscópica observada foi uveíte, envolvendo o segmento anterior, posterior ou ambos, além de neurite. Os resultados obtidos mostram que as lesões oculares estão presentes, embora estas nem sempre sejam diagnosticadas no exame clínico ou na análise macroscópica. Sugere-se, portanto, a avaliação sistemática dos globos oculares de felinos, principalmente nos casos em que se suspeite de doença infecciosa como causa de morte.

Palavras-chave: peritonite infecciosa felina; criptococose; leucemia viral felina; uveíte.

Introdução

O envolvimento ocular em felinos com doenças sistêmicas é comum; contudo, a menos que o exame clínico e a avaliação macroscópica e histológica do globo ocular sejam realizados metodicamente, este envolvimento pode passar despercebido. Estudos demonstram que em até 70% dos casos de uveíte em felinos estão associadas a uma causa sistêmica (LA CROIX, 2005; SHUKLA & PINARD, 2012; AROCH *et al.*, 2013).

Inúmeras enfermidades sistêmicas cursam com manifestações oculares, incluindo doenças infecciosas, vasculares, metabólicas, imunomediadas e neoplásicas (LA CROIX, 2005). Infecções sistêmicas frequentemente resultam em sinais característicos de inflamação intraocular, e envolvem de maneira mais marcada o tecido uveal. Dentre os agentes infecciosos que acometem o globo ocular, incluem-se vírus, bactérias, fungos e protozoários (LA-CROIX, 2005; SHUKLA & PINARD, 2012).

Estudos retrospectivos que caracterizem lesões oculares em espécies domésticas, são pouco encontrados na literatura (MARTINS & BARROS, 2014; MOREIRA *et al.*, 2018). Ainda, estes avaliam globos oculares com alterações macroscópicas e/ou com histórico prévio de doença ocular, porém estudos que avaliem o envolvimento ocular de maneira sistemática são escassos.

Este estudo tem como objetivo caracterizar as lesões oculares causadas por agentes infecciosos em felinos a partir da avaliação macroscópica, histopatológica e imuno-histoquímica de felinos submetidos ao exame de necropsia.

Materiais e métodos

A caracterização do envolvimento ocular em doenças infecciosas sistêmicas de gatos foi baseada na avaliação dos globos oculares de todos os felinos encaminhados para necropsia ao longo de 18 meses, no período compreendido entre abril de 2018 e setembro de 2019. Todos os felinos desse estudo eram oriundos da Região Metropolitana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Histórico clínico, dados epidemiológicos assim como diagnóstico de necropsia foram avaliados. Os casos estudados foram posteriormente agrupados de acordo com o agente etiológico atribuído a causa de morte e da presença ou ausência de lesões histológicas no globo ocular. Amostras de diferentes órgãos foram coletadas e fixadas em formol 10%. Os globos oculares foram coletados separadamente, identificados e acondicionados em frasco próprio para posterior avaliação macroscópica. De acordo com o tamanho do globo ocular, 0,5 a 1 mL de formol 10% intravítreo foi injetado por meio de uma seringa de 1mL e agulha hipodérmica de 26g posicionada lateralmente ao nervo óptico, paralela às artérias ciliares posteriores. Os olhos foram fixados por 24h então e seccionados através de um corte vertical perpendicular às artérias ciliares posteriores e adjacente ao nervo óptico. Quando presentes, lesões macroscópicas foram fotografadas e descritas, e os tecidos foram acondicionados em mega-cassetes plásticos (Tissue-Tek, Sakura Finetek, USA). As amostras foram processadas rotineiramente para histologia, embebidas em parafina, seccionadas em micrótomo na espessura de 3 μ m e posteriormente coradas com hematoxilina e eosina (HE).

Cortes histológicos de globos oculares com lesões histológicas foram submetidos para a técnica de imuno-histoquímica (IHQ). Os critérios utilizados para a realização da técnica de IHQ incluíram lesões microscópicas como infiltrado inflamatório ou neoplásico no tecido ocular, associados a diagnóstico de causa infecciosa na necropsia. O método de polímero

universal ligado à peroxidase (MACH 4, Universal HRP-Polymer, Biocare Medical, Pacheco, California, USA) foi utilizado com os seguintes anticorpos: coronavírus felino (FCoV), vírus da leucemia felina (FeLV), vírus da imunodeficiência felina (FIV) e *Escherichia coli* (tabela 1). Para o anticorpo *Toxoplasma gondii*, foi utilizado o método de estreptavidina-biotina (LSAB , Dako Corporation, Carpinteria, Califórnia, EUA). O cromógeno 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC Romulin, Biocare Medical, Pacheco, California, USA) foi utilizado para visualização da marcação, e as amostras foram contra coradas com hematoxilina de Harris. Controles positivos e negativos foram utilizadas para todas as amostras. Informações sobre os anticorpos utilizados, diluição, bem como o método de recuperação antigênica utilizado são apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Anticorpos utilizados, diluições e métodos de recuperação antigênica.

Anticorpo/Clone	Diluição	Recuperação antigênica	Marca
Coronavírus felino (monoclonal FIPV3-70)	1:200	TRIS-EDTA pH 9,0m por 40 min na panela de pressão a 96°C.	Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA
<i>Escherichia coli</i> (policlonal)	1:200	Tampão citrato pH 6,0 por 40 min no micro-ondas.	Virostat, Portland, ME, USA
<i>Toxoplasma gondii</i> (policlonal)	1:1000	Tripsina 0,1% por 10 min a 37°C na estufa.	VRMD, Pullman, WA, USA
Vírus da imunodeficiência felina (monoclonal MCA 2278)	1:200	Tampão citrato pH 6,0 por 40 min na panela de pressão a 96°C.	Bio Rad Serotec, Hercules, CA, USA
Vírus da leucemia felina (monoclonal MCA 1897)	1:500	TRIS-EDTA pH 9,0m por 40 min na panela de pressão a 96°C.	Bio Rad Serotec, Hercules, CA, USA

Adicionalmente, quando lesões histológicas intraoculares sugeriam o envolvimento de agentes bacterianos ou fúngicos, amostras selecionadas foram submetidas às seguintes técnicas histoquímicas: azul alciano (pH 2,5), ácido periódico de Schiff e metanamina de prata de Grocott quando as lesões histológicas sugeriam o envolvimento de fungos; e técnica de Gram e de Ziehl-Neelsen na suspeita de inflamações de origem bacteriana.

As lesões microscópicas de todos os olhos coletados foram descritas, bem como o agente etiológico envolvido foi caracterizado a partir das técnicas histoquímicas e imuno-histoquímicas. Foram, posteriormente graduadas de acordo com o grau de intensidade como discretas, moderadas ou acentuadas, e da presença de lesões sistêmicas características da doença infecciosa em questão.

Resultados

Durante os 18 meses de estudo, foram realizadas necropsias de 451 gatos, dos quais foram avaliados os olhos de 428. Os olhos de 23 felinos não foram coletados e/ou avaliados devido ao avançado grau de autólise do cadáver ou devido a extenso trauma envolvendo a cabeça. Dentre as causas de morte dos felinos necropsiados, 16,8% (72/428) envolveram processos inflamatórios relacionados a agentes infecciosos, e 37,9% (162/428) se referiram a neoplasmas principalmente os originados no tecido hematopoiético induzidos por agentes infecciosos, especialmente de natureza vírica.

Dentre as que cursaram com lesões intraoculares, destacaram-se neoplasias hematopoiéticas relacionadas a FeLV (12,9%, 55/428), lesões inflamatórias ocasionadas pelo vírus da peritonite infecciosa felina (PIF) (5%, 21/428), criptococose (1,4%, 6/428), e

infecções sistêmicas como pneumonias e meningites relacionadas a agentes infecciosos, como bactérias e *T. gondii* (2,8%, 12/428).

Dos felinos avaliados, 16,8% (72/428) apresentaram alterações macroscópicas oculares, e 29% (124/428) apresentaram alterações oculares histológicas associadas à alterações macroscópicas ou não. Dentre as alterações macroscópicas mais comuns, incluem-se ceratopatia tropical (*Florida spot*) (29/72, 40,3%), quemose (7/72, 9,7%), hifema (4/72, 5,5%), melanose (4/72, 5,5%), nódulos intraoculares (4/72, 5,5%), *rubeosis iridis* (4/72, 5,5%), espessamento de coróide e retina por vezes associadas à descolamento da última (4/72, 5,5%), vítreo sólido e esbranquiçado (3/72, 4,1%), e outras alterações como hipópio, espessamento do nervo óptico e cicatrizes corneanas (13/72, 18%). Ocasionalmente, mais de uma lesão era observada no mesmo animal, embora tenha sido registrada apenas a lesão mais relevante.

Microscopicamente, as alterações foram observadas em um ou ambos os olhos, e incluíram alterações inflamatórias (51/124, 41,1%) e neoplásicas (39/124, 31,5%) de caráter infeccioso ou não infeccioso, bem como alterações degenerativas (24/124, 19,4%) e vasculares/metabólicas (10/124, 8%). Destas, 39,5% (49/124) foram categorizadas como inflamatórias ou neoplásicas de caráter infeccioso, sendo que 44,9% (22/49) foram FeLV induzidas, 20,4% (10/49) foram causadas pelo vírus da PIF, 10,2% (5/49) por *Cryptococcus* sp., e 24,5% (12/49) foram relacionadas a outros agentes infecciosos como bactérias e *T. gondii*.

As doenças infecciosas com acometimento ocular mais diagnosticadas neste estudo foram as neoplasias hematopoiéticas induzidas pelo vírus da leucemia felina (FeLV). Das causa de morte de felinos diagnosticadas no período, 12,9% (55/428) foram leucemia e/ou linfoma associadas ao FeLV por serem positivos para o vírus, dado este coletado através do

histórico de sorologia informado nas requisições de necropsia ou confirmado através do exame de imuno-histoquímica. Destes, 40% (22/55) apresentaram algum tipo de envolvimento ocular, que variavam desde células neoplásicas e/ou agregados linfocitários multifocais na úvea (Figura 1A), ao redor de vasos do plexo venoso da esclera (Figura 1B) e nas meninges do nervo óptico (Figura 1C), uveíte anterior e/ou posterior (Figura 1B), até formação de nódulos macroscópicos que expandiam estruturas oculares. Os diagnósticos incluíram 11 felinos com leucemia e 11 com linfoma. Apenas três destes casos com lesões intraoculares foram positivos na imuno-histoquímica no infiltrado inflamatório e/ou neoplásico intraocular.

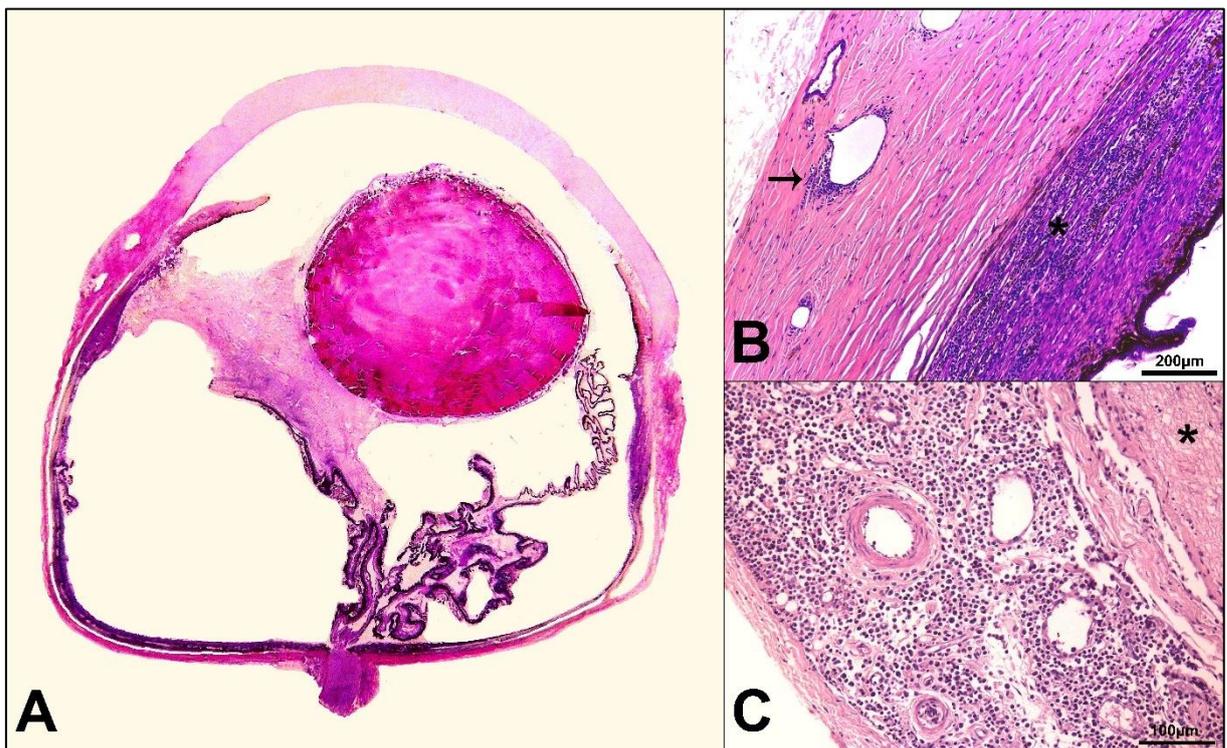


Figura 1 – Neoplasias hematopoiéticas induzidas pelo vírus da leucemia viral felina. A) Acentuada invasão do tecido uveal por linfócitos neoplásicos em um felino FeLV-positivo com linfoma multicêntrico, HE, submacroscopia. B) Acentuada quantidade de linfócitos neoplásicos no corpo ciliar (asterisco) e ao redor de vasos do plexo venoso da esclera (seta) em um felino FeLV-positivo com leucemia linfocítica, HE, Bar. C) Acentuado infiltrado de células mieloides neoplásicas nas meninges do nervo óptico (asterisco) em um felino FeLV-positivo com leucemia mieloide, HE, Bar.

Durante o período avaliado, 21 gatos foram diagnosticados com PIF, dos quais 48% (10/21) apresentaram envolvimento ocular (Tabela 2). Em relação a apresentação da doença, a principal forma foi a efusiva. Em quatro felinos haviam lesões oculares macroscópicas, sempre unilaterais, caracterizadas por deposição de material friável e esbranquiçado na câmara vítrea e/ou no espaço entre as camadas do polo posterior do globo ocular, associadas ou não com descolamento de retina (Figuras 2A e 1B). Conteúdo esbranquiçado similar também foi observado circundando o cristalino, e livre nas câmaras anterior e posterior. A lesão histológica mais frequentemente observada foi panuveíte neutrofílica e macrofágica, além de vasculite do plexo venoso escleral. Associadas a estas lesões, havia marcada proliferação neovascular (membranas fibrovasculares pré-iridais, pós-iridais e membranas ciclísticas), deposição de material proteináceo nas câmaras oculares, hemorragia e descolamento de retina. Em quatro casos, meningite e neurite do nervo óptico (Figura 2C, 2D e 3A-C) também foi detectada. Dentre os gatos com lesões oculares, sete apresentaram lesões também no sistema nervoso central (SNC), e neles houve o envolvimento ocular concomitante em 87,5% (7/8) dos casos. A técnica imuno-histoquímica demonstrou positividade em sete casos com lesões, marcação esta que variou de discreta a acentuada. As áreas de marcação estavam localizadas principalmente no infiltrado inflamatório que envolvia a úvea e meninges do nervo óptico, bem como no infiltrado piogranulomatoso em outros órgãos acometidos, como rins e encéfalo (Figura 2C).

Tabela 2 - Casos de peritonite infecciosa felina com envolvimento ocular diagnosticados através do exame *post mortem* .

Caso	Característica PIF	Lesões macroscópicas	Lesões histológicas	IHQ
Caso 1	Efusiva	-	Meningite do nervo óptico, discreta, bilateral	+
Caso 2	Efusiva	-	Panuveíte e hipópio acentuado e vasculite na esclera discreta, unilateral	+
Caso 3	Efusiva	-	Uveíte posterior e meningite do nervo óptico, moderada, unilateral	+
Caso 4	Efusiva	OD:+++ / OS:-	Panuveíte, retinite, meningite do nervo óptico, vasculite na esclera e hipópio, acentuada, bilateral	+++
Caso 5	Efusiva	-	Vasculite na esclera, discreta, unilateral	-
Caso 6	Não-efusiva	-	Panuveíte, vasculite na esclera e hipópio, acentuado, bilateral	+++
Caso 7	Não-efusiva	-	Uveíte anterior e hipópio, acentuado, bilateral	+
Caso 8	Não-efusiva	OD:+++ / OS:-	Uveíte posterior e vasculite na esclera, acentuada, unilateral	-
Caso 9	Não-efusiva	OD:+++ / OS:-	Coriorretinite, meningite do nervo óptico, vasculite na esclera e hipópio, acentuado, bilateral	+
Caso 10	Não-efusiva	OS:+++ / OD:-	Uveíte anterior, hipópio, vasculite na esclera e ceratite, acentuado, bilateral	-

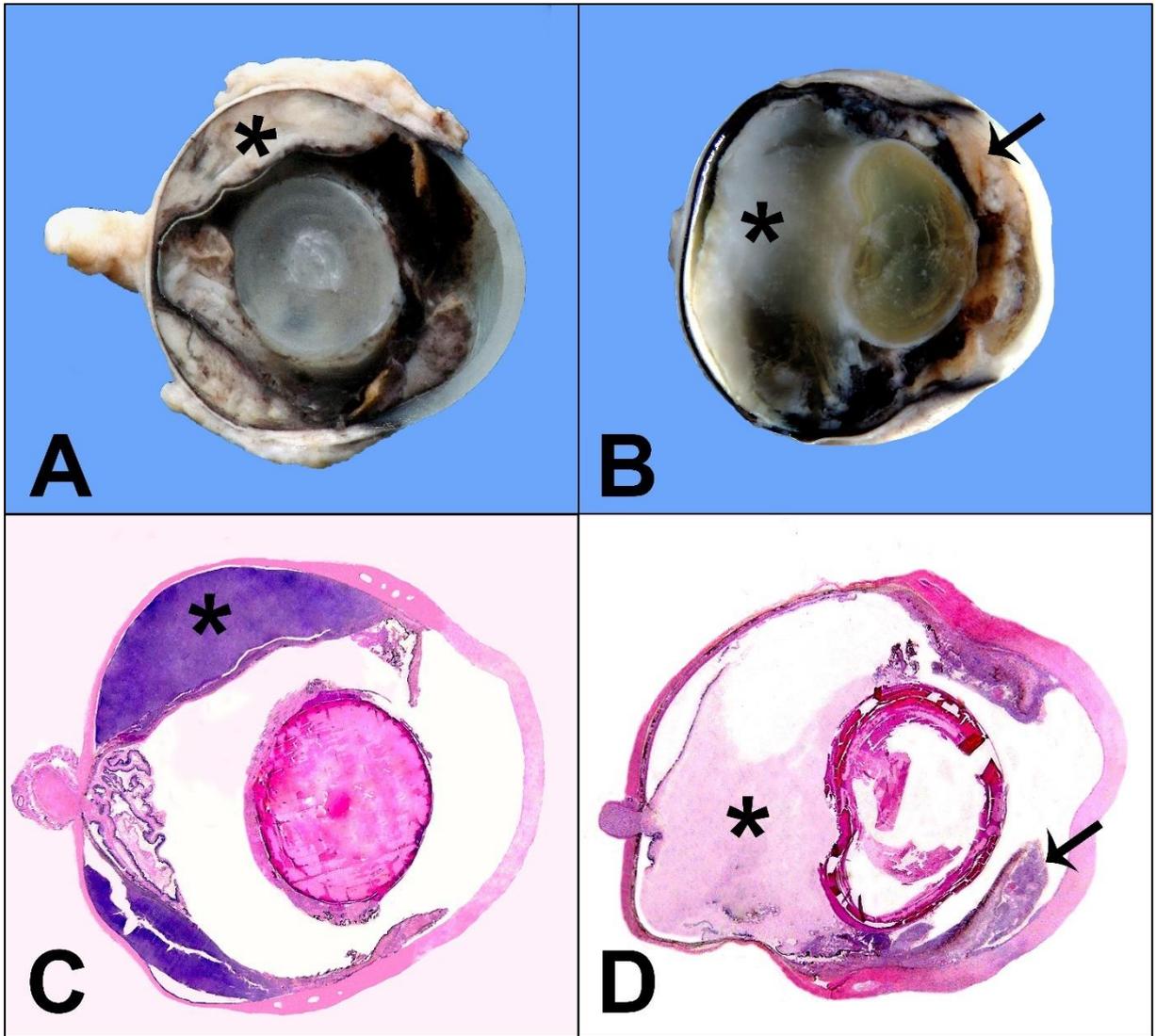


Figura 2 – Apresentação macroscópica e submacroscópica da peritonite infecciosa felina. A) Caso 8, acentuada deposição de material esbranquiçado e friável no espaço entre coróide e esclera (asterisco), associado a descolamento de retina. B) Caso 10, acentuada deposição de material esbranquiçado no humor vítreo (asterisco), bem como na câmara anterior (seta). C) Submacroscopia da figura 2A, acentuado infiltrado inflamatório no espaço entre coróide e retina (asterisco) associado a descolamento de retina e deposição de material proteináceo circundando o cristalino, HE. D) Submacroscopia da figura 2B, acentuada deposição de material proteináceo na câmara vítreo (asterisco), e marcada membrana fibrovascular pré-iridal (seta), pós-iridal e membrana ciclítica associada a infiltrado inflamatório, HE.

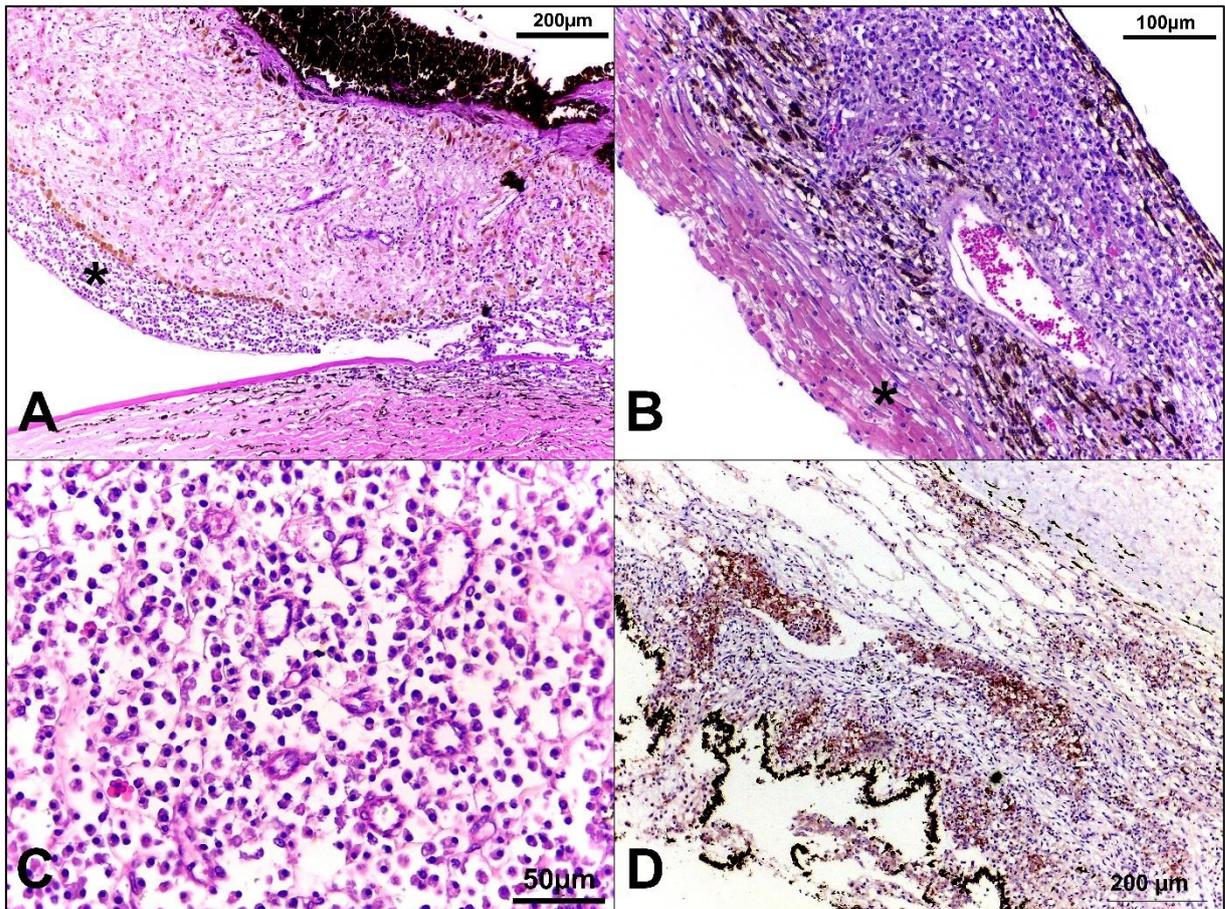


Figura 3 – Apresentação histológica e imuno-histoquímica da peritonite infecciosa felina. A) Membrana fibrovascular pré-iridal associada a infiltrado inflamatório (asterisco) e uveíte anterior, HE, Bar. B) Uveíte posterior na região tapetal (asterisco), HE, Bar. C) Acentuada proliferação fibrovascular associada a infiltrado piogranulomatoso, HE, Bar. D) Acentuada imunomarcção no tecido uveal, imuno-histoquímica PIFV, cromógeno 3-amino-9-ethylcarbazole, Bar.

A terceira doença infecciosa com acometimento ocular mais importante diagnosticada neste estudo foi a criptococose (Tabela 3). Dos seis felinos acometidos por essa enfermidade, cinco apresentaram alterações oculares causadas pelo fungo, e desses quatro tinham envolvimento do SNC. Em nenhum caso observaram-se lesões macroscópicas. Todos estes casos, o globo ocular foi acometido de maneira bilateral, embora nem sempre as lesões fossem na mesma intensidade em ambos os olhos. Histologicamente, havia quantidades variáveis de estruturas fúngicas morfológicamente compatíveis com *Cryptococcus* sp. nas meninges e frequentemente envolvendo o nervo óptico, se estendendo até a retina, associadas a inflamação piogranulomatosa discreta a moderada (Figura 4A e 4B). A cápsula

polissacarídica das leveduras foram evidenciadas pela coloração de azul alciano (Figura 4C). Em apenas um dos casos (caso 2), a coroide e a retina foram as principais estruturas acometidas; sistemicamente, neste felino não houve envolvimento do sistema nervoso central, apresentando apenas lesões cutâneas, nodais e pulmonares.

Tabela 3 - Casos de criptococose com envolvimento ocular diagnosticados através do exame *post mortem*.

Caso	Envolvimento sistêmico	Estrutura ocular acometida	Infiltrado inflamatório
Caso 1	Cavidade nasal, cérebro e cerebelo (meninges), linfonodos	Meninges (+++), nervo óptico (+++), retina (+) e coroide (+)	Neutrófilos (+)
Caso 2	Pele (múltiplos nódulos), linfonodos, pulmões	Úvea (++), retina (++) e meninges (+)	Macrófagos (++), linfócitos (+) e neutrófilos (+)
Caso 3	Cérebro, cerebelo e medula espinhal (meninges), pulmões	Nervo óptico (+++) e meninges (+)	Neutrófilos (++), macrófagos (++) e linfócitos (+)
Caso 4	Cérebro, cerebelo, medula espinhal (meninges)	Meninges (+), nervo óptico (+), retina (+) e coroide (+)	Macrófagos (+) e neutrófilos (+)
Caso 5	Cérebro, pele	Meninges (+++), nervo óptico (++) , retina (++) e coroide (+)	Macrófagos (+), linfócitos (+) e neutrófilos (+)

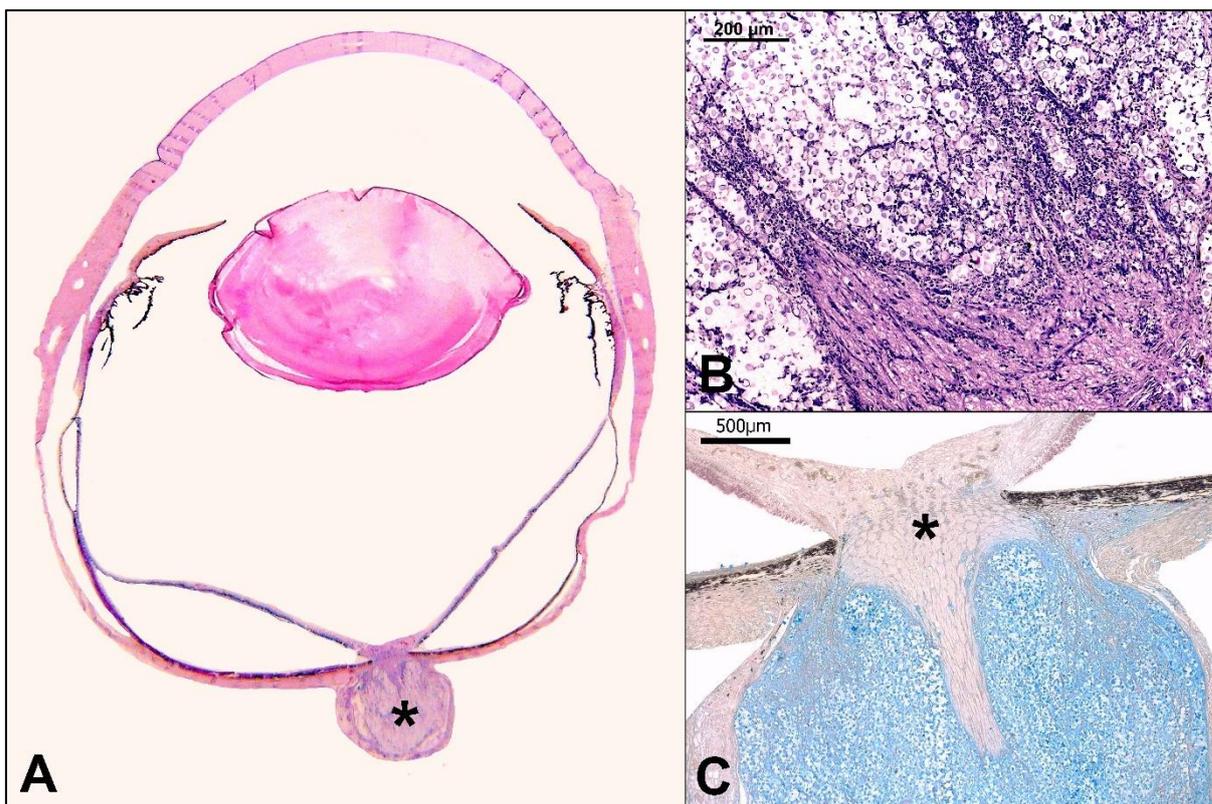


Figura 4 – Criptococose ocular felina, caso 3. A) Acentuada substituição do nervo óptico por estruturas fúngicas (asterisco), HE, submacroscopia. B) Acentuada substituição do nervo óptico por estruturas fúngicas morfológicamente compatíveis com *Cryptococcus* sp. associadas a moderado infiltrado inflamatório, HE, Bar. C) Estruturas fúngicas morfológicamente compatíveis com *Cryptococcus* sp., com uma cápsula mucopolissacarídica espessa acentuadamente marcada pela técnica de azul alciano, Bar.

Por fim, lesões oculares caracterizadas por uveíte anterior e/ou agregados linfocitários ao redor de vasos do plexo venoso da esclera foram observadas em 2,8% dos felinos (12/428) com processos infecciosos sistêmicos, como pneumonias bacterianas (8/12, 66,7%), toxoplasmose (1/12, 8,3%), colite necrotizante (1/12, 8,3%) e meningoencefalite (2/12, 16,7%). Estas amostras foram testadas através da imuno-histoquímica para *E. coli*, FIV e *T. gondii*, e os resultados obtidos no tecido ocular foram negativos, embora no caso de toxoplasmose sistêmica o agente tenha sido identificado em outros tecidos.

Discussão

O globo ocular frequentemente encontra-se envolvido em processos infecciosos, e muitas vezes sinais clínicos oculares precedem o aparecimento de sinais sistêmicos dessas doenças (LA-CROIX, 2005). Neste estudo, 29% dos gatos analisados apresentaram lesões oculares histológicas, classificadas como inflamatórias, neoplásicas, degenerativas e vasculares. Destas, 39,5% correspondiam a processos inflamatórios ou neoplásicos de origens infecciosas causados por FeLV, PIF, *Cryptococcus* sp., e outras doenças infecciosas sistêmicas.

A principal lesão macroscópica diagnosticada foi a ceratopatia tropical, ou *florida spot*. A causa para esta lesão é desconhecida, embora relatos na literatura sugiram que agentes infecciosos como bactérias álcool-ácido resistentes (FISCHER & PEIFFER, 1987) e fungos (PEIFFER & JACKSON, 1979), além de fatores ambientais como luz UV e acesso a ambientes externos, estejam envolvidos (TUCKER *et al.*, 1979; BOLFA *et al.*, 2018). Similarmente ao observado nos felinos deste trabalho, as lesões macroscópicas são caracterizadas por áreas focais a multifocais de opacificação da córnea, localizadas no estroma superficial (BOLFA *et al.*, 2018). Histologicamente, é observado hiperplasia do epitélio e aumento da densidade do estroma com redução das fendas; contudo, estas lesões não puderam ser observadas pelo processo autolítico e congelamento de grande parte das amostras avaliadas.

FeLV é um gama-retrovírus associado a diversas doenças degenerativas e proliferativas de felinos com alta prevalência no Brasil (HARTMAN, 2012; BIEZUS *et al.*, 2019). A principal manifestação ocular da infecção por FeLV é o desenvolvimento de linfomas que envolvem predominantemente a úvea anterior (WILLIS, 2000; LA-CROIX, 2005). Nos casos

aqui descritos, a principal manifestação foi caracterizada pelo envolvimento da úvea anterior, assim como descrito na literatura, e variava desde pequenos agregados de células neoplásicas na íris e corpo ciliar, até formação de nódulos neoplásicos que expandiam o tecido uveal. Ainda, agregados linfocitários e/ou neoplásicos ao redor de vasos do plexo venoso da esclera foram frequentemente observados, além de ocasionalmente células neoplásicas serem observadas ao redor do nervo óptico. Estas duas últimas lesões não são descritas na literatura. Embora em apenas três dos casos com estas lesões houve positividade no tecido ocular para o vírus através da IHQ, a epidemiologia dos casos, a positividade dos animais ao vírus, as lesões sistêmicas e a característica celular no tecido ocular sugerem o envolvimento deste vírus no processo neoplásico sistêmico e, conseqüentemente, nas lesões oculares.

A PIF é uma das doenças infecciosas mais importantes de felinos devido a sua alta prevalência e letalidade (KIPAR & MELI, 2014), e foi a principal doença com envolvimento ocular diagnosticada neste estudo. Dentre os órgãos mais afetados pelo vírus, destacam-se os rins, seguidos do cérebro e olhos (PEDERSEN, 2009; KIPAR & MELI, 2014). Um estudo de caracterização de lesões oculares mostrou que 29% dos casos de PIF apresentavam o envolvimento dos olhos, e que essas alterações se manifestavam de forma bilateral em 68% dos casos (PEDERSEN, 2009; KIPAR & MELI, 2014). Nos casos aqui descritos, o número de felinos com acometimento ocular foi maior, e foi bilateral na grande maioria dos casos, embora nem sempre as lesões fossem na mesma intensidade para ambos os olhos.

Lesões macroscópicas foram observadas em 40% dos casos de PIF com lesões oculares, sempre de maneira unilateral. Embora sejam escassos os estudos que comparem o número de casos com lesões macroscópicas em relação às microscópicas, os dados deste estudo corroboram a afirmação de Pedersen (2009), que diz que o envolvimento ocular de PIF geralmente é subestimado. Histologicamente, a PIF ocular neste estudo foi caracterizada por

uveíte anterior e/ou posterior, vasculite nos vasos do plexo venoso da esclera, infiltrado inflamatório associado a precipitados fibrinosos livres nas câmaras anterior, posterior e vítrea, e meningite que por vezes se estendia à túnica nervosa, o que condiz com o descrito na literatura (LA-CROIX, 2005; KIPAR & MELI, 2014; STILES, 2014; ZIOLKOWSKA *et al.*, 2017).

Em 50% dos casos com lesões oculares por PIF neste estudo, a doença sistêmica foi caracterizada como não-efusiva. Esta informação difere dos achados na literatura, que afirmam que manifestações inflamatórias são mais comuns nesta forma clínica do que a forma efusiva (KIPAR & MELI, 2014; STILES, 2014; ZIOLKOWSKA *et al.*, 2017). Apenas um dos oito casos em que houve envolvimento do SNC, o globo ocular não foi acometido, corroborando com a literatura, que afirma que na grande maioria dos casos o globo ocular está envolvido quando há lesões no sistema nervoso central (PEDERSEN, 2009; KIPAR & MELI, 2014; ZIOLKOWSKA *et al.*, 2017).

A criptococose é a uma doença fúngica causada por basidiomicetos leveduriformes pertencentes ao complexo *C. neoformans* – *C. gatii*, considerada a micose sistêmica mais comum de felinos (GIONFRIDDO, 2000; LESTER *et al.*, 2011; PENNISI *et al.*, 2013). Esta doença apresenta diferentes formas clínicas, incluindo as formas nasal, nervosa, cutânea e sistêmica. No globo ocular, resulta em lesões caracterizadas por uveíte, coriorretinite e, mais comumente, neurite do nervo óptico. As duas primeiras sugerem disseminação hematogena, e a última sugere extensão da lesão que envolve o SNC (LA-CROIX, 2005; TRIVEDI *et al.*, 2011; PENNISI *et al.*, 2013). Neste estudo, cinco dos seis felinos diagnosticados com criptococose apresentaram lesões oculares. Destes, quatro apresentaram meningite e neurite do nervo óptico, e um apresentou apenas coriorretinite. Sistemicamente, este último caso foi o único com lesões oculares no qual o felino não apresentou lesões nervosas, corroborando a

provável disseminação hematogena e que resultaram nas lesões oculares para este felino. Da mesma forma, os outros quatro felinos com lesões nervosas apresentaram lesões no nervo óptico, o que sugere disseminação através do nervo óptico. Diferentemente do encontrado na literatura, que descreve lesões macroscópicas caracterizadas por descolamento exsudativo de retina, deposição de fibrina e hemorragias nos segmentos anterior e posterior do globo ocular (LA-CROIX, 2005; TRIVEDI *et al.*, 2011; PENNISI *et al.*, 2013), nenhum globo ocular avaliado neste estudo apresentou lesões macroscópicas.

Doenças bacterianas em diversos locais do organismo também podem levar ao aparecimento de lesões oculares secundárias à septicemia em humanos e animais, caracterizadas principalmente por uveíte (BARNES & GRAHN, 2007; LEIVA *et al.*, 2010; PUMPHREY *et al.*, 2011). Em oito casos com lesões oculares neste trabalho, pneumonia bacteriana foi diagnosticada como causa da morte dos felinos, e as lesões intraoculares foram caracterizadas principalmente por uveíte anterior linfocitária, por vezes seguida de formação de membranas fibrovasculares.

Por fim, em um felino neonato diagnosticado com toxoplasmose sistêmica, foi observada uveíte anterior linfoplasmocítica. Nos felinos, a toxoplasmose geralmente é subclínica, mas pode causar doença fatal em qualquer idade, principalmente em neonatos infectados *in utero*, e envolve lesões em múltiplos órgãos, dentre eles o globo ocular. No globo ocular, as principais lesões observadas são a coriorretinite e a iridociclite granulomatosas a linfoplasmocitárias, com distribuição multifocal, sendo o corpo ciliar a estrutura mais acometida. Ainda, diversos estudos sugerem que a toxoplasmose é uma das principais causas de uveíte linfoplasmocítica anterior em felinos, mesmo que o protozoário nem sempre seja observado no tecido ocular (DAVIDSON & ENGLISH, 1998; POWELL & LAPPIN, 2001; CALERO-BERNAL & GENNARI, 2019). Neste caso, o protozoário foi

identificado em diversos órgãos, entretanto no globo ocular a IHQ foi negativa, resultado este que condiz com os achados da literatura, que afirmam que nem sempre o protozoário é encontrado no tecido ocular nos casos de uveíte anterior (DAVIDSON & ENGLISH, 1998).

As principais limitações deste estudo foram relacionadas ao processo autolítico e a qualidade dos globos oculares avaliados. Alguns olhos avaliados eram provenientes de animais congelados e em estado de autólise moderado a acentuado, fator este que prejudicou a avaliação de algumas estruturas intraoculares em alguns casos, bem como na identificação de lesões histológicas sutis. Ainda, o processo de autólise também limitou a eficácia de alguns exames imuno-histoquímicos realizados, como para os agentes infecciosos FeLV e PIF, já que mesmo embebidos em formol e bem fixados, o grau de autólise pode alterar a imunorreatividade tecidual (WEBSTER *et al.*, 2009).

Neste estudo, as principais doenças infecciosas com acometimento ocular diagnosticadas foram neoplasias hematopoiéticas induzidas por FeLV, peritonite infecciosa felina, criptococose, e pneumonias bacterianas cursando com uveíte. As lesões oculares secundárias a processos infecciosos sistêmicos são, de maneira geral, subdiagnosticadas principalmente pela não avaliação destes tecidos. Sugere-se, portanto, a avaliação sistemática dos globos oculares de felinos, principalmente naqueles casos cujos achados clínicos e do exame de necropsia sugeriram o envolvimento de um agente infeccioso.

Referências bibliográficas

Aroch I, Ofri R, Sutton GA. Ocular Manifestation of Systemic Diseases. In: *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Saunders Elsevier; 2013. 394-436.

Barnes LD, Grahn BH. Actinomyces endophthalmitis and pneumonia in a dog. *Can Vet J* 2007;48:1155-1158.

Bolfa P, Kelly SJ, Wells HC, Sizeland KH, Scott EM, Kirby N, Mudie S, Armien AG, Haverkamp RG, Kelly PJ. Tropical Keratopathy (Florida Spots) in Cats. *Vet pathol* 2018;55:861-70.

Biezus G, Machado G, Feriana PE, Ubirajara Maciel da Costa U.M., et al. Prevalence of and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) in cats of the state of Santa Catarina, Brazil. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2019;63:17-21.

Calero-Bernal R, Gennari S. Clinical Toxoplasmosis in Dogs and Cats: An Update. *Front Vet Sci* 2019;6:1-9.

Davidson MG, English RV. Feline ocular toxoplasmosis. *Vet ophthalmol* 1998;1:71-80.

Fischer CS, Peiffer JR. Acid fast organism associated with corneal opacities in a dog. *Transactions of the Eighteenth Annual Scientific Program of the American College of Veterinary Ophthalmologists*. Fort Worth, TX: 1987: 241–243.

Gionfriddo JR. Feline systemic fungal infections. *Vet Clin: Small Anim Pract* 2000;30:1029-1050.

Hartmann K. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. *Viruses* 2012; 4:2684-2710.

Kipar A, Meli ML. Feline infectious peritonitis: still an enigma?. *Vet Pathol* 2014;51:505-526.

La Croix NC. Ocular manifestations of systemic disease in cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 2005;20:121-128.

Leiva M, Pena T, Armengou L, Cesarini C, Monreal L. Uveal inflammation in septic newborn foals. *J Vet Intern Med* 2010;24:391-397.

Lester SJ, Malik R, Bartlett KH, Duncan CG. Cryptococcosis: update and emergence of *Cryptococcus gattii*. *Vet Clin Pathol* 2011;40: 4-17.

Martins TB, Barros CS. Fifty years in the blink of an eye: a retrospective study of ocular and periocular lesions in domestic animals. *Pesq Vet Bras* 2014;34:1215-22.

Moreira MV, Neto T, Rachel LA, Langohr IM, Ecco R. Prospective study of ocular and periocular diseases in animals: 188 cases. *Pesq Vet Bras* 2018;38:502-510.

Pedersen NC. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. *J Feline Med Surg* 2009;11:225-258.

Peiffer RL, Jackson WF. Mycotic keratopathy of the dog and cat in the southeastern United States: a preliminary report. *J Am Anim Hosp Assoc* 1979;15:94–97.

Pennisi MG, Hartmann K, Lloret A, Ferrer L, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hosie MJ. Cryptococcosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 2013;15:611-618.

Powell CC, Lappin MR. Clinical ocular toxoplasmosis in neonatal kittens. *Vet Ophthalmol* 2001;4:87-92.

Pumphrey SA, Pirie CG, Rozanski EA. Uveitis associated with septic peritonitis in a cat. *J Vet Emerg Crit Care* 2011;21:279-284.

Shukla AK, Pinard CL. Feline uveitis. *Compend Contin Educ Vet* 2012;34:1-9.

Stiles J. Ocular manifestations of feline viral diseases. *Vet J* 2014;201:166-173.

Trivedi SR, Sykes JE, Cannon MS, Wisner ER, Meyer W, Sturges BK, Dickinson PJ, Johnson LR. Clinical features and epidemiology of cryptococcosis in cats and dogs in California: 93 cases (1988–2010). *J Am Vet Med Assoc* 2011;239:357-369.

Tucker G, Karpinski L, Fuseler J. Morphology and distribution of light-scattering granules in the corneas of South Florida cats. *J Cell Biol* 1979;83:479A.

Webster JD, Miller MA, DuSold D, Ramos-Vara J. Effects of prolonged formalin fixation on diagnostic immunohistochemistry in domestic animals. *J Histochem Cytochem* 2009;57:753-761.

Willis AM. Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000;30:971-986.

Ziółkowska N, Paździor-Czapula K, Lewczuk B, Mikulska-Skupień E, Przybylska-Gornowicz B, Kwiecińska K, Ziółkowski H. Feline infectious peritonitis: Immunohistochemical features of ocular inflammation and the distribution of viral antigens in structures of the eye. *Vet pathol* 2017;54:933-944.

4. CONCLUSÃO

O presente estudo avaliou as lesões oculares macroscópicas e histológicas em doenças infecciosas sistêmicas de felinos domésticos necropsiados no SPV-UFRGS. De todos os globos oculares avaliados, 29% apresentaram lesões histológicas, e pouco mais da metade destes, apenas 16,8% destes apresentaram qualquer alteração macroscópica. As principais doenças infecciosas sistêmicas com acometimento ocular diagnosticadas nos felinos deste estudo foram neoplasias hematopoiéticas causadas pelo vírus da leucemia felina (12,9%), peritonite infecciosa felina (5%), criptococose (1,4%), e infecções sistêmicas como pneumonias relacionadas a agentes infecciosos como bactérias e *T. gondii* (2,8%). Os resultados obtidos mostram que as lesões oculares estão presentes, embora estas nem sempre sejam diagnosticadas pois não são avaliadas. Sugere-se, portanto, a avaliação sistemática dos globos oculares de felinos, principalmente nos casos em que a suspeita clínica e diagnóstico macroscópico indicam que um agente infeccioso esteja envolvido na causa de morte.

5. REFERÊNCIAS

ANDREW, S.E. Ocular manifestations of feline herpesvirus. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, n. 1, p. 9-16, 2001.

AROCH, I.; OFRI, R.; SUTTON, G.A. Ocular manifestations of systemic diseases. In: **Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology**, 5th. Elsevier Saunders, St. Louis, MO, p. 394-436, 2013.

BARNES, L.D.; GRAHN, B.H. Actinomyces endophthalmitis and pneumonia in a dog. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 48, n. 11, p. 1155, 2007.

BELL, C.M.; POT, S.A.; DUBIELZIG, R.R. Septic implantation syndrome in dogs and cats: a distinct pattern of endophthalmitis with lenticular abscess. **Veterinary Ophthalmology**, v. 16, n. 3, p. 180-185, 2013.

BEATTY, J. Viral causes of feline lymphoma: Retroviruses and beyond. **The Veterinary Journal**, v. 201, n. 2, p. 174-180, 2014.

BIEZUS, G. *et al.* Prevalence of and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) in cats of the state of Santa Catarina, Brazil. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 63, p. 17-21, 2019.

CALERO-BERNAL, R.; GENNARI, S. Clinical Toxoplasmosis in Dogs and Cats: An Update. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6, p. 54, 2019.

DA COSTA, F.V.A *et al.* Hematological findings and factors associated with feline leukemia virus (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) positivity in cats from southern Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 12, p. 1531-1536, 2017.

CRISTO, T.G. *et al.* Feline lymphoma and a high correlation with feline leukaemia virus infection in Brazil. **Journal of Comparative Pathology**, v. 166, p. 20-28, 2019a.

CRISTO, T.G. *et al.* Feline Leukaemia Virus Associated with Leukaemia in Cats in Santa Catarina, Brazil. **Journal of Comparative Pathology**, v. 170, p. 10-21, 2019b.

DAVIDSON, M.G.; Toxoplasmosis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 5, p.1051-1062, 2000.

DAVIDSON, M.G.; ENGLISH, R.V. Feline ocular toxoplasmosis. **Veterinary Ophthalmology**, v. 1, n. 2-3, p. 71-80, 1998.

DUBIELZIG, R.R. *et al.*, **Veterinary Ocular Pathology A Comparative Review**. Saunders Elsevier, 2010, 450 pp..

DUBIELZIG, R.R. Tumors of the eye. In: Meuten D.J. (ed) **Tumors in Domestic Animals**, 5th. Iowa State Press: Ames, IA; 2017, Chapter 20, p. 892-922

ENGLISH, R. *et al.* Development of clinical disease in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. **Journal of Infectious Diseases**, v. 170, n. 3, p. 543-552, 1994.

FEATHERSTONE, H. Conditions of the feline fundus. **In Practice**, v. 30, n. 2, p. 62-77, 2008.

FONTENELLE, J.P. *et al.* Prevalence of serum antibodies against Bartonella species in the serum of cats with or without uveitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 1, p. 41-46, 2008.

FRANCIS, D.P. *et al.* Comparison of virus-positive and virus-negative cases of feline leukemia and lymphoma. **Cancer Research**, v. 39, n. 10, p. 3866-3870, 1979.

GIONFRIDDO, J.R. Feline systemic fungal infections. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 30, n. 5, p. 1029-1050, 2000.

GRAHAN B.; PEIFFER R.; WILCOCK B. **Histologic Basis of Ocular Disease in Animals**. Wiley-Blackwell, 2019, 448 pp.

GUPTILL, L. Feline bartonellosis. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 40, n. 6, p. 1073-1090, 2010.

HARTMANN, K. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. **Viruses**, v. 4, n. 11, p. 2684-2710, 2012.

HEADLEY, S.A. *et al.* Immunohistochemical characterization of cutaneous leishmaniasis in cats from Central-west Brazil. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 17, p. 100290, 2019.

HOSIE, M.J. *et al.* Feline immunodeficiency. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v. 11, n. 7, p. 575-584, 2009.

JINKS, M.R.; ENGLISH, R.V.; GILGER, B.C. Causes of endogenous uveitis in cats presented to referral clinics in North Carolina. **Veterinary Ophthalmology**, v. 19, p. 30-37, 2016.

JONES, J.L.; PARISE, M.E.; FIORE, A.E. Neglected parasitic infections in the United States: toxoplasmosis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 5, p. 794-799, 2014.

KIJLSTRA, A.; PETERSEN, E. Epidemiology, pathophysiology, and the future of ocular toxoplasmosis. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 22, n. 2, p. 138-147, 2014.

KIPAR, A.; MELI, M.L. Feline infectious peritonitis: still an enigma? **Veterinary Pathology**, v. 51, n. 2, p. 505-526, 2014.

LABELLE, P. The eye. In: Zachary J.F. **Pathology Basis of Veterinary Disease**, 6th, Elsevier Mosby, St Louis, 2017, Cap.21, p 1265-1318.

LACERDA, L.C. *et al.* Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus: frequency and associated factors in cats in northeastern Brazil. **Genet Mol Res**, v. 16, n. 2, p. 1-8, 2017.

LA CROIX, N.C. Ocular manifestations of systemic disease in cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 121-128, 2005.

LEITE-FILHO, R.V. *et al.* Epidemiological, pathological and immunohistochemical aspects of 125 cases of feline lymphoma in Southern Brazil. **Veterinary and Comparative Oncology**, 2019.

LEIVA, M. *et al.* Uveal inflammation in septic newborn foals. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 2, p. 391-397, 2010.

LESTER, S.J. *et al.* Cryptococcosis: update and emergence of *Cryptococcus gattii*. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 40, n. 1, p. 4-17, 2011.

LIEM, B.P. *et al.* Clinical findings and survival in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 4, p. 798-805, 2013.

LIN, X. *Cryptococcus neoformans*: morphogenesis, infection, and evolution. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 9, n. 4, p. 401-416, 2009.

LOESENBECK, G. *et al.* Immunohistochemical findings in eyes of cats serologically positive for feline immunodeficiency virus (FIV). **Journal of Veterinary Medicine, Series B**, v. 43, n. 1-10, p. 305-311, 1996.

LUDWICK, K.; CLYMER, J.W. Comparative meta-analysis of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus seroprevalence correlated with GDP per capita around the globe. **Research in Veterinary Science**, v. 125, p. 89-93, 2019.

MAGDEN, E.; QUACKENBUSH, S.L.; VANDEWOUDE, S. FIV associated neoplasms—A mini-review. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 143, n. 3-4, p. 227-234, 2011.

MARTINS, T.B.; BARROS, C.S.L. Fifty years in the blink of an eye: a retrospective study of ocular and periocular lesions in domestic animals. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 12, p. 1215-1222, 2014.

MCGILL, S. *et al.* Cryptococcosis in domestic animals in Western Australia: a retrospective study from 1995–2006. **Medical Mycology**, v. 47, n. 6, p. 625-639, 2009.

- MCKENNA, K.C.; KAPP, J.A. Ocular immune privilege and CTL tolerance. **Immunologic Research**, v. 29, n. 1-3, p. 103-111, 2004.
- MOREIRA, M.V.L. *et al.* Prospective study of ocular and periocular diseases in animals: 188 cases. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 3, p. 502-510, 2018.
- MÖSTL, K. *et al.* Something old, something new: update of the 2009 and 2013 ABCD guidelines on prevention and management of feline infectious diseases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 7, p. 570-582, 2015.
- NAVARRO, J.A. *et al.* Histopathological lesions in 15 cats with leishmaniosis. **Journal of Comparative Pathology**, v. 143, n. 4, p. 297-302, 2010.
- O'HALLORAN, C; GUNN-MOORE, D. *Mycobacteria* in cats: an update. **In Practice**, v. 39, n. 9, p. 399-406, 2017.
- ORTEGA-PACHECO, A. *et al.* Seroprevalence of feline leukemia virus, feline immunodeficiency virus and heartworm infection among owned cats in tropical Mexico. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n. 6, p. 460-464, 2014.
- PEDERSEN, N.C. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 4, p. 225-258, 2009.
- PEDERSEN, N.C. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. **The Veterinary Journal**, v. 201, n. 2, p. 123-132, 2014a.
- PEDERSEN, N.C. An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. **The Veterinary Journal**, v. 201, n. 2, p. 133-141, 2014b.
- PEDERSEN, Niels C. An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. **The Veterinary Journal**, v. 201, n. 2, p. 133-141, 2014.
- PEIFFER JR, R.L.; WILCOCK, B.P.; YIN, H. The pathogenesis and significance of pre-iridal fibrovascular membrane in domestic animals. **Veterinary Pathology**, v. 27, n. 1, p. 41-45, 1990.
- PENNISI, M.G.; PERSICHETTI, M.F. Feline leishmaniosis: Is the cat a small dog?. **Veterinary Parasitology**, v. 251, p. 131-137, 2018.
- PENNISI, M.G. *et al.* Leishmaniosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 7, p. 638-642, 2013.
- PENNISI, M.G. *et al.* LeishVet update and recommendations on feline leishmaniosis. **Parasites & vectors**, v. 8, n. 1, p. 302, 2015.
- PUMPHREY, S.A.; PIRIE, C.G.; ROZANSKI, E.A. Uveitis associated with septic peritonitis in a cat. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 21, n. 3, p. 279-284, 2011.

- REYNOLDS, B.S. *et al.* A nosocomial outbreak of feline calicivirus associated virulent systemic disease in France. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 8, p. 633-644, 2009.
- SAMUELSON, D.A. Ophthalmic Anatomy. In.: GELATT, K.N.; GILGER B.C.; KERN T.J. (Eds). **Veterinary Ophthalmology**. 5th, Willey Blackwell, 2013, p. 39-170.
- SHELTON, G.H. *et al.* Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections in pet cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 25, p. 7-12, 1989.
- SHUKLA, A.K. PINARD, C.L. Feline uveitis. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, p. 1-9, 2012.
- SOBRINHO, L.S.V. *et al.* Sorofrequência de infecção pelo vírus da imunodeficiência felina e vírus da leucemia felina em gatos do município de Araçatuba, São Paulo. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 48, n. 5, p. 378-383, 2011.
- STAVINHOVA, R. *et al.* Feline Ocular Mycobacteriosis: Clinical Presentation, Histopathological Features, and Outcome. **Veterinary Pathology**, p. 0300985819844819, 2019.
- STILES, J. Ocular manifestations of feline viral diseases. **The Veterinary Journal**, v. 201, n. 2, p. 166-173, 2014.
- SYKES, J.E. *et al.* Clinical signs, imaging features, neuropathology, and outcome in cats and dogs with central nervous system cryptococcosis from California. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 6, p. 1427-1438, 2010.
- TEIXEIRA, B.M. *et al.* Feline immunodeficiency virus in Northern Ceará, Brazil. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 5, n. 2, p. 2055116919859112, 2019.
- TOWNSEND, W.M. *et al.* Ocular and neural distribution of feline herpesvirus-1 during active and latent experimental infection in cats. **BMC Veterinary Research**, v. 9, n. 1, p. 185, 2013.
- TRIVEDI, S.R. *et al.* Clinical features and epidemiology of cryptococcosis in cats and dogs in California: 93 cases (1988–2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 239, n. 3, p. 357-369, 2011.
- TRUYEN, U. *et al.* Feline panleukopenia. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v. 11, n. 7, p. 538-546, 2009.
- WILLETT, B.J.; HOSIE, M.J. Feline leukaemia virus: half a century since its discovery. **The Veterinary Journal**, v. 195, n. 1, p. 16-23, 2013.
- WILLIS, A.M. Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 30, n. 5, p. 971-986, 2000.

ZIÓLKOWSKA, N. *et al.* Feline infectious peritonitis: Immunohistochemical features of ocular inflammation and the distribution of viral antigens in structures of the eye. **Veterinary Pathology**, v. 54, n. 6, p. 933-944, 2017.