

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ATUALIZAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DA
PERITONITE INFECCIOSA FELINA**

Queli Taís Maas Dorn

Porto Alegre

2020/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ATUALIZAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DA
PERITONITE INFECCIOSA FELINA**

Autora: Queli Taís Maas Dorn

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Veterinária da UFRGS como requisito
parcial para graduação em Medicina Veterinária**

Orientador: Régis Adriel Zanette

Coorientadora: Fernanda Vieira Amorim da Costa

Porto Alegre

2020/2

CIP – CATALOGAÇÃO DA PUBLICAÇÃO

Queli Taís Maas Dorn

**ATUALIZAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DA PERITONITE INFECCIOSA
FELINA**

Aprovado em _____

APROVADO POR:

Prof. Dr. Régis Adriel Zanette
Orientador e Presidente da Comissão

Prof^a. Dr^a. Fernanda Vieira Amorim da Costa
Coorientadora

Prof^a. Dr^a. Luciana Dalla Rosa
Membro da Comissão

Mestranda Marina Eichenberg Furasté
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a minha família por todo o apoio prestado durante a minha jornada. Ao meu namorado Pablo Pizutti que cuidou de mim a cada dia, me apoiou na decisão de iniciar uma segunda graduação (anteriormente formada em Administração). Ele que fez possível a minha vida acadêmica acontecer e esteve presente nos momentos bons e ruins, me fazendo manter o foco. Aos meus pais Oldemar e Isolda, que me apoiaram em todas as minhas decisões e me consolaram nos dias difíceis. A minha irmã, querida, Helen por me fazer rir durante nossos pequenos momentos e que tanto me traz orgulho. Quero ressaltar a imensa gratidão por todas as vezes que me reergueram, me mostrando que o caminho era apenas um meio na realização do sonho de me tornar Médica Veterinária.

Agradeço aos meus dois filhos peludos, os felinos Batman e Cheetara, por me inspirarem todos os dias a melhorar vidas felinas, e me aquecerem nas madrugadas de trabalho. Assim como a todos os felinos que moram no meu coração, em especial as estrelinhas Garfield, Isar e ao Tarzan que me inspirou a seguir um novo caminho dentro da Medicina Veterinária.

Sou muito grata a todas as minhas amigas que me apoiaram durante esta jornada e que em tantas noites seguraram a minha mão, me mantendo no caminho. Em especial a nossa turminha do chimarrão Alana, Carolina, Lauren e Sarah.

Expresso aqui toda a minha gratidão aos professores que, ao longo do caminho, me auxiliaram, de uma forma ou outra, na construção da base profissional, alicerce da minha carreira. Em especial ao meu orientador Régis e a minha coorientadora Fernanda, por toda paciência e dedicação durante esse processo e pelas maravilhosas orientações. Vocês me ajudaram a fazer acontecer, muito obrigada.

RESUMO

A infecção pelo coronavírus felino (FCoV) resulta na doença conhecida por peritonite infecciosa felina (PIF), que acomete gatos, principalmente machos, de até dois anos de idade. A PIF ocorre de duas formas, úmida ou efusiva e seca ou não-efusiva, ambas cursando com sinais clínicos sistêmicos e com prognóstico grave, levando a maioria dos felinos ao óbito. Como ferramentas de diagnóstico, o clínico pode fazer o uso, principalmente, do teste de Rivalta, RT-PCR, imunofluorescência direta, imunoperoxidase e imuno-histoquímica *ante mortem* e histopatológico como confirmação *post mortem*. Por se tratar de uma doença imunomediada, o tratamento de suporte se baseava no controle da resposta imune do indivíduo acometido, através da imunossupressão com o uso de glicocorticoides. Porém, os corticoides apenas retardam a progressão da doença e minimizam seus sinais clínicos, sem levar à cura. Pesquisas recentes levantaram a possibilidade de estimular a imunidade dos felinos, com o uso do imunoestimulante poliprenil, com resultados positivos no aumento da sobrevivência. Igualmente, as moléculas, com ação antiviral, GC-376 e GS-441524 têm se mostrado promissoras, conseguindo inibir a replicação viral e levando à remissão total da doença após 12 semanas de tratamento. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre a doença com ênfase nos fármacos pesquisados ao seu tratamento. Embora mais estudos sejam necessários, os resultados apresentados com o uso de antivirais mostraram-se promissores, ensejando a sua liberação para uso na medicina veterinária no país.

Palavras-chave: Coronavírus felino. GC-376. GS-441524. Poliprenil.

ABSTRACT

Infection with feline coronavirus (FCoV) results in the disease known as feline infectious peritonitis (FIP), which affects cats, especially males, up to two years old. FIP occurs in two forms, wet or effusive and dry or non-effusive, both with systemic clinical signs and a severe prognosis, leading most felines to death. As diagnostic tools, the clinician can mainly use the Rivalta test, RT-PCR, direct immunofluorescence, immunoperoxidase and immunohistochemistry before mortem and histopathology as post mortem confirmation. Because it is an immune-mediated disease, supportive treatment was based on controlling the immune response of the affected individual, through immunosuppression with the use of glucocorticoids. However, corticosteroids only slow the progression of the disease and minimize its clinical signs, without leading to a cure. Recent research has raised the possibility of stimulating feline immunity, with the use of the polyprenyl immunostimulant, with positive results in increasing survival. Likewise, the molecules, with antiviral action, GC-376 and GS-441524 have shown promise, managing to inhibit viral replication and leading to total remission of the disease after 12 weeks of treatment. The objective of this work was to carry out a bibliographic survey on the disease with an emphasis on the researched drugs for its treatment. Although more studies are needed, the results presented with the use of antivirals have shown promise, giving rise to their release for use in veterinary medicine in Brazil.

Keywords: *Feline coronavirus. GC-376. GS-441524. Polyprenyl.*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Diferenciação clínica entre PIF úmida e PIF seca.....	17
Tabela 2 – Principais métodos de diagnóstico da PIF.....	21
Tabela 3 – Diagnósticos diferenciais da PIF úmida e da PIF seca.....	25
Tabela 4 – Principais medicações sugeridas para o tratamento da PIF.....	26

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distensão abdominal e líquido intracavitário em felinos com PIF úmida.....	18
Figura 2 – Órgãos de felino acometido por PIF seca.....	19
Figura 3 – Alterações oculares em felinos acometidos por PIF seca.....	20
Figura 4 – Ultrassonografia e radiografia abdominal de felino acometido por PIF úmida.	22
Figura 5 – Teste de Rivalta positivo.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
ADE	Antibody dependent enhancement
CRFK	Crandell-rees feline kidney cell
EC	Efetivo de concentração
FCoV	Coronavírus felino
FCWF	Felis catus whole fetus
FECV	Coronavírus entérico felino
FCV	Calicivírus felino
FHV	Herpesvírus felino
h	Hora
IFD	Imunofluorescência direta
IFN γ	Interferon-gama
IFN ω	Interferon-omega
IHQ	Imuno-histoquímica
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
IPX	Imunoperoxidase
IP	Intraperitoneal
IT	Intratorácica
IV	Intravenosa
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
PIF	Peritonite infecciosa felina
PIFV	Vírus da peritonite infecciosa felina
PPI	Poliprenil
q	Cada
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
SC	Subcutânea
SPF	Specific pathogen free
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VO	Via oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	12
3	METODOLOGIA.....	13
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
4.1	Etiologia.....	14
4.2	Patogenia.....	15
4.3	Sinais clínicos.....	16
4.4	Diagnóstico.....	20
4.5	Diagnósticos diferenciais.....	24
4.6	Tratamento.....	25
4.6.1	Corticosteroides.....	27
4.6.2	Ciclosporina A.....	27
4.6.3	Cloroquina e hidroxicloroquina.....	28
4.6.4	Interferon omega.....	29
4.6.5	Poliprenil.....	30
4.6.6	Itraconazol.....	30
4.6.7	Inibidor de protease GC-376.....	31
4.6.8	Análogo de nucleosídeo GS-441524.....	32
4.6.9	Antivirais orais.....	35
4.7	Prevenção e prognóstico.....	36
5	CONCLUSÃO.....	38
	REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

A peritonite infecciosa felina (PIF) é uma doença viral causada por uma mutação do coronavírus felino e foi descrita pela primeira vez no ano de 1960 (GROOT; HORZINEK, 1995). Ela é uma doença que acomete grande parte da população de felinos domésticos e, também, felinos selvagens, como: leões, leopardos, leões de montanha, jaguares, lincos e chitas, essas extremamente sensíveis à PIF (GROOT; HORZINEK, 1995; PEDERSEN, 2009). A PIF é considerada uma doença de suma importância na clínica de felinos e é causada, de acordo com Pedersen (2009), pelo vírus da peritonite infecciosa felina (PIFV), originado de uma mutação do coronavírus entérico felino (FECV), a partir de uma variante espontânea do coronavírus felino (FCoV). O PIFV tem relação antigênica com o coronavírus entérico canino e com o vírus da gastroenterite transmissível suína (GROOT; HORZINEK, 1995). A doença acomete normalmente felinos jovens com menos de dois anos de idade (GROOT; HORZINEK, 1995), apresentando maior predisposição em gatos machos e de raças puras (WORTHING *et al.*, 2012; RIEMER *et al.*, 2016).

Clinicamente, observa-se que o prognóstico de muitos felinos diagnosticados com a doença é grave, devido à rápida evolução da doença (EVASON; WEESE, 2019) e ao alto custo monetário do tratamento que vem sendo pesquisado. A PIF cursa, naturalmente, com o óbito quando realizado apenas o tratamento de suporte, ou é sugestiva de eutanásia, nos casos em que o paciente se encontra em um grau mais avançado da doença e/ou não responde adequadamente ao tratamento (ADDIE *et al.*, 2009). Segundo Kennedy (2020), o diagnóstico positivo de PIF é muito frustrante, tanto para o proprietário do felino quanto para o médico veterinário, pois, apesar de haver baixa morbidade, possui uma taxa de mortalidade próxima a 100%, devido à dificuldade de acesso ao tratamento. Apesar do FCoV estar presente em, aproximadamente, 60% dos gatos, a PIF ocorre em uma porcentagem muito menor destes felinos. Contudo, ela cursa com extrema gravidade levando ao óbito a maioria dos gatos que apresentam a doença (PEDERSEN, 2009).

Atualmente, é sugestivo que felinos com diagnóstico de PIF, ou seja, positivos para o PIFV, sejam tratados com alguma das medicações, que estão sendo pesquisadas mundialmente, descritas neste trabalho e cujas respectivas pesquisas encontram-se disponíveis on-line para consulta detalhada. Dentre os tratamentos para PIF em estudo, optou-se por sugerir as seguintes medicações: o inibidor de protease viral poliprenil (LEGENDRE; BARTGES, 2009; ADDIE, 2012), sugerido em casos de PIF seca, o GC-376 (KIM *et al.*,

2013; KIM *et al.*, 2016; PEDERSEN *et al.*, 2017), um inibidor de protease, sugerido em casos de PIF úmida e o GS-441524 (MURPHY *et al.*, 2018; PEDERSEN *et al.*, 2017; ADDIE *et al.*, 2020), um análogo de nucleosídeos, sugerido tanto em casos de PIF úmida como em casos de PIF seca.

2 OBJETIVOS

Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os tratamentos atuais da PIF, fazendo um apanhado das medicações utilizadas mundialmente. Segundo Amirian e Levy (2020), a importância de fármacos antivirais, no tratamento das doenças causadas por coronavírus, tem ganhado destaque mundial e o seu uso multidisciplinar vem se mostrando promissor. No panorama mundial, dada a epidemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), percebemos a importância de ter disponível no mercado antivirais eficazes para o tratamento das inúmeras doenças causadas por vírus. Nesse contexto, o estudo de Yan e Muller (2020) reflete sobre a importância das investigações interdisciplinares para extrapolação de dados interespecies, ao sugerir o uso terapêutico e profilático do GS-441524 em pacientes humanos acometidos por SARS-CoV-2.

3 METODOLOGIA

Esta pesquisa foi dividida em etapas, sendo elas: pesquisa exploratória do tema em 132 publicações, sendo encontradas nos sites da Elsevier, do Journal of Feline Medicine and Surgery, da revista Pubvet, do Journal Veterinary Science, do Journal Viruses, no ABCD Guidelines, em sites especializados sobre o assunto, no google acadêmico, em livros e em materiais fornecidos pelos orientadores. Foi realizada uma seleção dos materiais pertinentes ao estudo, conforme a orientação dos professores responsáveis. Foram utilizados artigos científicos, casos clínicos, monografias e trabalhos de conclusão do curso de Medicina Veterinária. Após foram compilados os materiais, em especial os que traziam o tema atualizações no tratamento da PIF. Por fim, realizou-se a separação quali-quantitativa dos achados bibliográficos e a compilação dos resultados com a análise de 67 produções textuais para, com isso, realizar a elaboração desta produção textual sobre o tema.

4 REVISÃO DE LITERATURA

Nesta sessão será realizada uma revisão da literatura sobre a peritonite infecciosa felina. Passando pela doença em si, seus meios de diagnóstico até os fármacos pesquisados ao seu tratamento.

4.1 Etiologia

O FCoV é um vírus de RNA de cadeia simples, positivo, não segmentado e envelopado (LUYTJES, 1995). Ele pertence ao gênero *Alphacoronavirus*, espécie *Alphacoronavirus-1*, da subfamília *Orthocoronavirinae* (MOTOKAWA *et.al*, 1995 *apud* TAKANO *et al.*, 2020). O FCoV divide-se em dois biotipos: o FECV, que está associado a infecções assintomáticas e diarreia, e o PIFV, que causa a sintomatologia sistêmica da PIF (BARROS, 2014). O PIFV subdivide-se em dois sorotipos conforme a sequência de aminoácidos da proteína spike (S): sorotipo I e sorotipo II (MOTOKAWA *et.al*, 1995 *apud* TAKANO *et al.*, 2020). Mundialmente disseminado, o FCoV encontra-se em todas as populações felinas e aproximadamente 60% dos gatos, oriundos de famílias multigatos, possuem e eliminam o vírus no ambiente (PEDERSEN, 2009). A PIF é uma doença infecciosa causada por uma mutação *in vivo* do FCoV, apresentando sinais clínicos decorrentes de hipersensibilidade do tipo III, que levam ao aumento da permeabilidade vascular, lesões piogranulosas, efusões e destruição celular (TILLEY; SMITH, 2014). A doença não depende somente da cepa viral, sorotipo I ou sorotipo II, a qual o felino entrou em contato, mas também da dose infectante e da rota de inoculação do vírus. Outros fatores que influenciam são: raça, predisposição genética e status do sistema imunológico do gato exposto (GROOT; HORZINEK, 1995).

O agente etiológico da PIF é o PIFV um coronavírus mutado nos genes spike (S), uma porção do vírus altamente variável, 3c e 7b do FECV, no interior de macrófagos, levando a alterações funcionais (LUYTJES, 1995). Dentre essas alterações, o gene 3c sofre uma mutação deletéria, alterando o tropismo celular e aumentando a internalização do PIFV nos macrófagos, já o gene 7b sofre mutações de pequenas deleções, sem literatura aprofundada sobre a sua funcionalidade (SHERDING, 2008; PEDERSEN, 2009; CHANG *et al.*, 2012; BARKER *et al.*, 2017). As proteínas que compõem o FCoV são: glicoproteína de espícula (S), proteína de nucleocapsídeo (N), glicoproteína de membrana (M) e proteína de envelope (E). A proteína S é responsável pela fixação nos receptores celulares específicos, indução de anticorpos neutralizantes e por desencadear a imunidade mediada por células (LUYTJES,

1995; ROTTIER, 1995; ROTTIER *et al.*, 2005; HAAKE *et al.*, 2020). “Os dados sugerem que a presença de substituições M1058L ou S1060A na proteína ‘S’ do FCoV são indicativos de disseminação sistêmica do FCoV, mas não são um marcador definitivo do desenvolvimento de PIF” (BARKER *et al.*, 2017, p.12, tradução nossa).

A PIF é uma doença imunomediada, associada a diversos mecanismos imunológicos, os quais são desencadeados pelo vírus no organismo do hospedeiro. Esses mecanismos são, geralmente, uma resposta imune exacerbada e inadequada mediada por linfócitos T citotóxicos, apoptose de linfócitos T, elevação na replicação viral, diminuição das citocinas associadas à imunidade celular (IL-10, IL-12 e IFN γ) e aumento da diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, elevando, com isso, a resposta imune humoral do indivíduo (ADDIE, 2012; PEDERSEN, 2014; LITTLE, 2015; MASSITEL *et al.*, 2021).

4.2 Patogenia

Os gatos, normalmente, se infectam com FCoV por exposição oronasal ao vírus (ADDIE, 2012). Após esse primeiro contato oronasal o vírus replica-se, inicialmente, nas tonsilas e na orofaringe e, com a ingestão do vírus, penetra no epitélio intestinal a partir do lúmen, fazendo a replicação de estirpes virais, de baixa patogenicidade, no topo das vilosidades intestinais, podendo com isso causar diarreia, vômitos e inapetência (PEDERSEN *et al.*, 2008). Menos frequente, a transmissão pode, também, ocorrer através de fômites, sendo o vírus encontrado na saliva, nas secreções respiratórias e na urina, durante poucas horas após o início da replicação viral nas etapas iniciais da infecção por PIFV (ADDIE *et al.*, 2009). Apesar da ocorrência de pequenos surtos de PIF em colônias de felídeos, sua transmissão horizontal pelo contato gato-gato ou a vertical por meio de mutações internas do FECV, ainda não foi comprovada pela literatura (PEDERSEN, 2009). Embora a transmissão horizontal do FCoV possa ocorrer, esse contato do gato com o vírus não significa que ele vai desenvolver a PIF, pois a ocorrência da doença está ligada a resposta imunológica do hospedeiro e sua capacidade de reverter a doença (PEDERSEN, 1987; ADDIE *et al.*, 2009). Por ser um vírus envelopado, o PIFV pode ser facilmente inativado por desinfetantes, geralmente, sobrevive menos de 48 horas no ambiente, mas em condições específicas, como em superfícies secas, pode sobreviver por até 7 semanas (ADDIE *et al.*, 2009).

A etiopatogenia do PIFV consiste, de acordo com Pedersen (2009), na sua multiplicação no interior dos macrófagos, cuja etapa é essencial no desenvolvimento de sua

virulência (patógeno de enterócitos, localizado e não virulento para um patógeno de monócitos ou macrófagos sistêmico e altamente virulento). “[...] PIF é uma infecção natural de felídeos domésticos e selvagens. Os humanos não são hospedeiros do PIFV” (PEDERSEN, 2009, p.251, tradução nossa).

4.3 Sinais clínicos

Os sinais clínicos da PIF são considerados inespecíficos devido à variabilidade da sintomatologia, as quais podem se assemelhar a outras doenças infecciosas e inflamatórias (NORSWORTHY *et al.*, 2004; ADDIE *et al.*, 2009). Sua sintomatologia geral inclui febre flutuante (40,5 - 41,1°C) refratária ao tratamento da sua possível causa com antimicrobianos (ADDIE *et al.*, 2009). Um estudo realizado por Spencer *et al.* (2017) teve como objetivo determinar as causas de pirexia em felinos, e concluiu que as doenças infecciosas representam a maior causa (38,7%), entre elas a PIF teve maior prevalência, sendo encontrada em 20% dos casos analisados, demonstrando a importância de sua investigação na clínica. A PIF pode levar, em filhotes, ao retardo no crescimento (EVASON; WEESE, 2019).

Vasculite é a lesão principal da PIF, seja na forma úmida ou na forma seca. A migração de monócitos/macrófagos infectados dos vasos sanguíneos para regiões perivasculares incita respostas inflamatórias locais. Ocorrem respostas de hipersensibilidade dos tipos II e III, com ativação do complemento e destruição celular (LITTLE, 2015, p. 1485).

Para entendermos melhor os sinais clínicos da PIF, conforme Tabela 1, diferenciamos em forma úmida (efusiva, não parenquimatosa) e forma seca (não efusiva, parenquimatosa, neurológica). Essa diferenciação contribui para o diagnóstico e prognóstico, no entanto, deve ser levado em consideração que o paciente pode apresentar a forma mista (as duas formas momentaneamente ou como evolução no decorrer da doença) (ADDIE *et al.*, 2009). A forma úmida é considerada a mais comum na rotina clínica, causando tipicamente efusão abdominal de coloração amarelada, com alteração nas proteínas totais e na relação albumina/globulina (SHELLY, 1988; HARTMANN *et al.*, 2003; ADDIE *et al.*, 2009; BARROS, 2014).

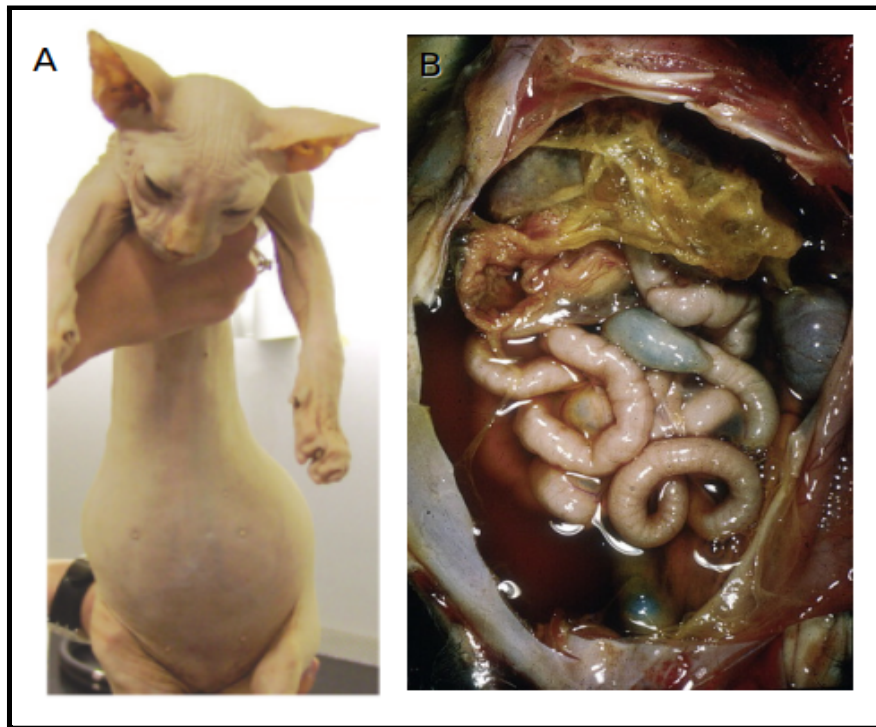
Tabela 1 – Diferenciação clínica entre PIF úmida e PIF seca

Tipos de PIF	Apresentação	Sinais Clínicos
Ambas		Sintomas respiratórios, debilidade progressiva, febre flutuante (40,5 - 41,1°C), inapetência e perda de peso.
Úmida	Vasculite, fluido rico em fibrina nas cavidades corpóreas, acúmulo de líquido cavitário, peritonite ou pleurite.	Ascite, icterícia, dispnéia, cansaço, abafamento de sons cardíacos e pulmonares.
Seca	Lesões piogranulomatosas e granulomatosas em vários tecidos.	Paresia de membros pélvicos, ataxia generalizada, apatia, anorexia, tremores, hiperestesia toracolombar, tetraparesia, convulsão, uveíte, nistagmo, anisocoria, lesões piogranulomatosas na íris e alterações comportamentais.

Fonte: Nelson e Couto (2001); Norsworthy *et al.* (2004); Hartmann (2005); Pedersen (2009); Addie *et al.* (2009); Tsai *et al.* (2011).

A forma úmida caracteriza-se como sendo uma condição inflamatória transmissível de serosa visceral e omento, com exsudação para o abdômen, levando ao derrame abdominal na forma de ascite (Figura 1A e B) ou, menos frequente, derrame torácico e/ou pericárdico, podendo, ainda, envolver a túnica vaginal dos testículos, levando ao aumento do escroto e vasculite (ADDIE *et al.*, 2009). No derrame torácico e pericárdico, a efusão pleural pode levar ao tamponamento cardíaco com sintomatologia de dispneia, taquipneia, respiração ofegante, mucosas cianóticas e sons abafados na auscultação (HARTMANN, 2005; MADRON, 1986 *apud* PEDERSEN, 2009; ADDIE *et al.*, 2009; LITTLE, 2015).

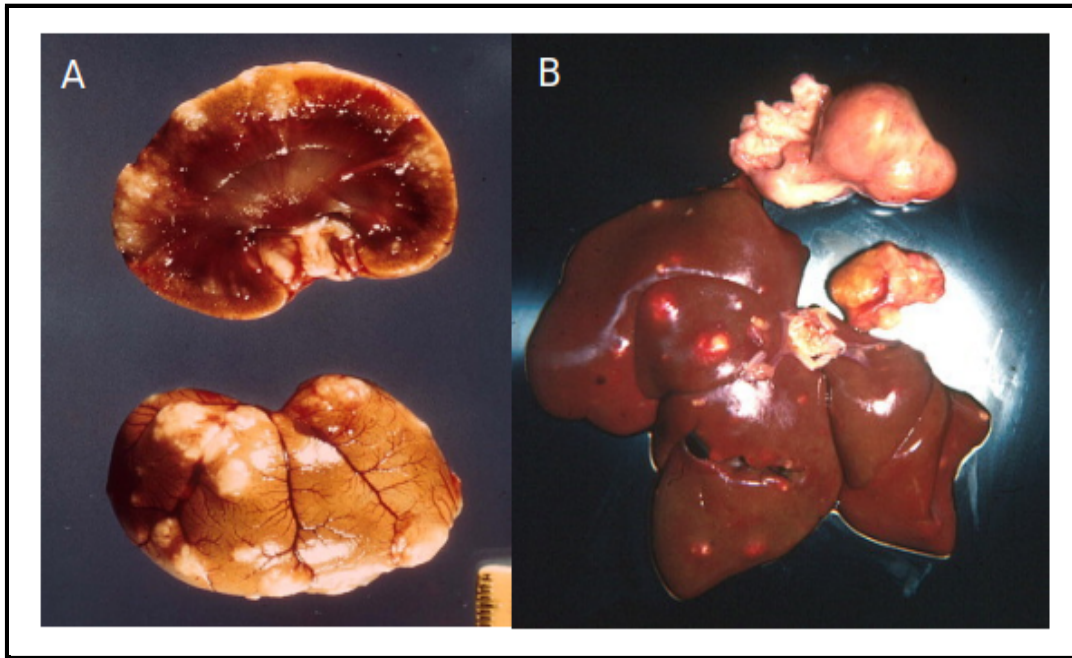
Figura 1 – Distensão abdominal e líquido intracavitário em felinos com PIF úmida



A) Felino de raça pura (sphinx) com PIF úmida, com distensão abdominal devido à ascite. B) Macroscopia da cavidade abdominal de felino com PIF úmida durante necrópsia, demonstrando a superfície serosa do intestino e do baço recoberta por placas fibrosas pontilhadas coalescentes (piogranulomas) e derrame peritoneal. Fonte: A) Addie *et al.* (2009) e B) Pedersen (2009).

Em 60% dos casos de PIF seca o sistema nervoso central (SNC) e olhos estão acometidos, não apresentando exsudação inflamatória nas cavidades corporais. Na região abdominal as lesões piogranulomatosas podem se estender da serosa e pleura até o parênquima subjacente, rins (Figura 2A), linfonodos mesentéricos, parede intestinal (ceco e cólon) e fígado (Figura 2B) (WOLF, 1966 *apud* PEDERSEN, 2009; MONTALI, 1972 *apud* PEDERSEN, 2009; PEDERSEN, 1976 *apud* PEDERSEN, 2009). Na região torácica pode ocorrer o surgimento de pequenos granulomas na pleura e no parênquima pulmonar (PEDERSEN, 2009).

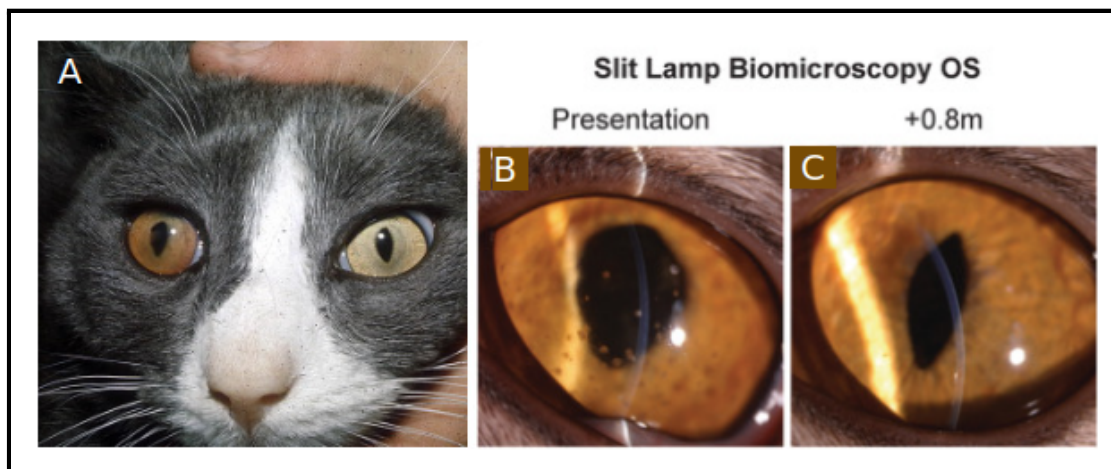
Figura 2 – Órgãos de felino acometido por PIF seca



A) Seção transversal do rim mostrando lesões granulomatosas na cápsula renal se estendendo ao parênquima; B) Fígado, com focos esbranquiçados elevados na cápsula, e linfonodos mesentéricos e hepáticos envolvidos com adenite granulomatosa estendendo-se até o parênquima subjacente. Fonte: Pedersen (2009).

Os sinais clínicos da forma seca com o envolvimento da medula espinhal são ataxia, hiperestesia, paresia posterior, convulsões, paresia dos nervos braquial, trigêmeo e ciático, nistagmo e inclinação ou torção de cabeça (HOLLIDAY, 1971 *apud* PEDERSEN, 2009; KRUM, 1975 *apud* PEDERSEN, 2009; PEDERSEN, 1976 *apud* PEDERSEN, 2009). Em sua apresentação ocular pode haver anisocoria, nistagmo, uveíte (Figura 3A), precipitados ceráticos (Figura 3B), coriorretinite e lesões piogranulomatosas aparentes na íris, que pode, ainda, apresentar alterações em sua coloração (BRAUND, 1994 *apud* OLIVEIRA *et al.*, 2003; CAMPBELL; REED, 1975 *apud* PEDERSEN, 2009; PEDERSEN, 2009; ADDIE, 2012).

Figura 3 – Alterações oculares em felinos acometidos por PIF seca



A) Uveíte no olho direito em gato com PIF seca. Mudança na cor da íris, turbidez da câmara anterior e lesão pigmentada no centro da córnea (precipitado cerático), irregularidade no contorno da pupila direita. B) Precipitados ceráticos visualizados com biomicroscopia de lâmpada de fenda. (C) Um mês após o início do tratamento com GS-441524, uma diminuição acentuada foi observada com biomicroscopia de lâmpada de fenda. Fonte: Pedersen (2009) e Dickinson *et al.* (2020).

4.4 Diagnóstico

No diagnóstico laboratorial da PIF o hemograma é considerado um exame importante quando associado à clínica do paciente. Ele detecta alterações, apresentadas na Tabela 2, como anemia não regenerativa de baixo a moderado grau (hematócrito < 30%) (PEDERSEN, 2009; ADDIE, 2012), hipoalbuminemia (por extravasamento secundário a vasculite em gatos com PIF efusiva) (RIEMER *et al.*, 2016), desvio a esquerda, leucocitose com linfopenia e neutrofilia absolutas e ainda hiperproteinemia (PEDERSEN, 1976 *apud* PEDERSEN, 2009; SPARKES, 1991 *apud* PEDERSEN, 2009; PALTRINIERI, 1998 *apud* PEDERSEN, 2009). Segundo Riemer *et al.* (2016), a linfopenia e hiperbilirrubinemia são consideradas anormalidades laboratoriais típicas em gatos com PIF. As alterações da bioquímica sérica são inespecíficas em gatos com PIF, mas cursam com algumas anormalidades úteis ao considerar a PIF como um diagnóstico diferencial (TASKER *et al.*, 2021). “[...] Deve ser lembrado que um diagnóstico baseia-se em probabilidades cumulativas em vez de um resultado de teste único, simples e definitivo” (PEDERSEN, 2009, p. 236, tradução nossa).

Tabela 2 – Principais métodos de diagnóstico da PIF

Método de diagnóstico	Resultado	Valor diagnóstico
Hemograma	Leucocitose (linfopenia e neutrofilia), anemia não regenerativa, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia hematócrito < 30% (30%-50%) linfopenia (1000-7000 / μ L)	
Bioquímicos	proteína sérica total (6,3-8,8 g/dL) globulina sérica (3,0-5,9 g/dL) albumina sérica (2,6-3,9 g/dL) hiperbilirrubinemia (0,0-0,2 mg/dL)	
Sorologia	Detecta Ac do FECV titulação \geq 1.280	VPP 44% e VPN 90%
A:G - no plasma	\leq 0,4 alta probabilidade de ser positivo \geq 0,8 baixa probabilidade de ser positivo	VPP 92% e VPN 61%
AAG – glicoproteína ácida alfa 1	\leq 500 mg/mL animais saudáveis \geq 1.500 mg/mL animais positivos	
RT-PCR	Altamente específico na detecção de mutação das proteínas de FCoV, realizado em tecidos com lesões, efusão e soro	VPP 90% e VPN 47%
Teste de Rivalta	Negativo se a gota da efusão se dissipar na solução positivo se a gota da efusão mantiver a sua forma, permanecendo na superfície ou se movendo na solução	VPP 86% e VPN 97% Associado a resultado positivo de outros exames de diagnóstico
IFD ou IPX	Realizado na efusão coletada dos felinos suspeitos. Detecta do PIFV em macrófagos coletados	VPP 100% e VPN 57%
IHQ	Realizado em biópsia de amostras de tecido infectado ou efusão. Identifica antígenos de FIPV	VPP 100%
Citologia da efusão peritoneal	Líquido de coloração amarela, presença de fibrina, neutrófilos não degenerados e macrófagos	Leucócitos $<2 \times 10^9$ /dL Proteínas $>3,5$ g/dL
Histopatológico	Demonstra diversos graus de perivasculite e vasculite piogranulomatosa	Diagnóstico definitivo PIF <i>post-mortem</i>

Fonte: Hartmann *et al.* (2003); Spadin (2008); Addie *et al.* (2009); Lewis; O'Brian (2010); Fischer *et al.* (2013); Moraillon *et al.* (2013); Pedersen (2014), Porter *et al.* (2014); Hugo; Heading (2015); Barker *et al.* (2017); Felten *et al.* (2017b); Dunbar *et al.* (2019); Emmmler *et al.* (2019); Dickinson *et al.* (2020); Massitel *et al.* (2021); Tasker *et al.* (2021).

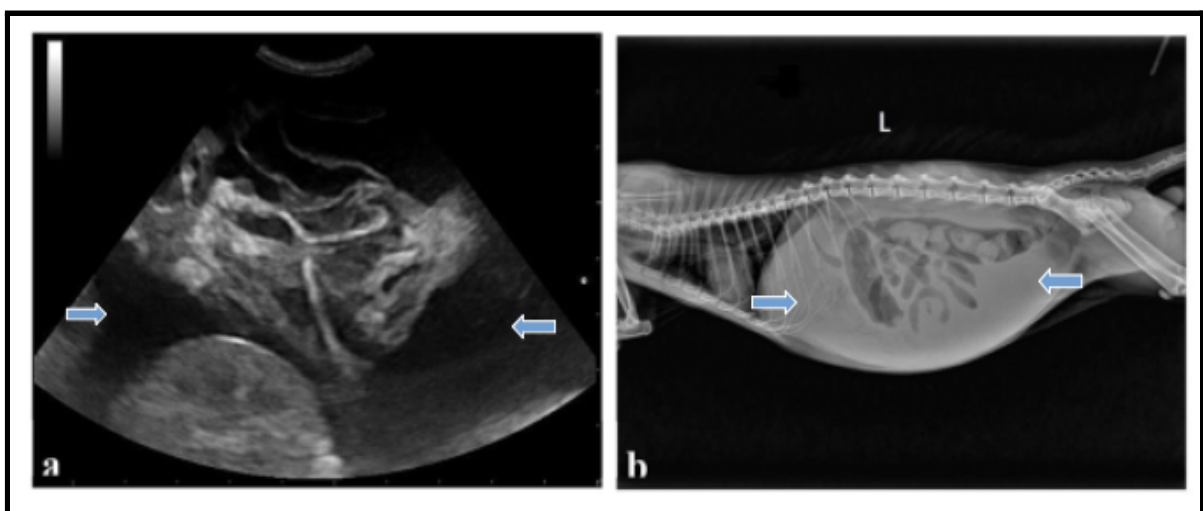
A sorologia é considerada outro exame que contribui para o diagnóstico da PIF e visa a detecção de anticorpos séricos no sangue. No entanto, a presença de anticorpos não

diagnóstica PIF, devido ao número elevado de gatos hígidos que possuem anticorpos FCoV mas não desenvolvem a doença. Sendo assim, o resultado deve ser interpretado com prudência e ser associado a outros exames (ADDIE *et al.*, 2009).

Segundo Pedersen (2009), a elevação das proteínas totais séricas está associada à elevação nos níveis de globulina e à redução nos níveis de albumina. O resultado da eletroforese tem alta probabilidade de diagnóstico positivo quando em conjunto ao resultado da relação albumina:globulina $< 0,4$ e alta probabilidade de diagnóstico negativo em conjunto ao resultado $> 0,8$ (HARTMANN *et al.*, 2003; SHELLY, 1988 *apud* ADDIE *et al.*, 2009).

No auxílio clínico ao diagnóstico faz-se o uso dos exames de imagem, (ultrassonografia, radiografia e ressonância magnética), os quais permitem a avaliação da integridade dos órgãos e a presença de fluidos nas cavidades. A ultrassonografia, ainda, pode ser usada como um guia na coleta de efusões, quando necessário (LITTLE, 2015). Na ultrassonografia (Figura 4A) observa-se fluido peritoneal anecóico ou de ecogenicidade moderada, enquanto na radiografia (Figura 4B) observa-se a presença de efusão pleural e pericárdica, além da efusão abdominal (LEWIS; O'BRIEN, 2010; MORAILLON *et al.*, 2013; MASSITEL *et al.*, 2021). Na ressonância magnética identifica-se anormalidades no cérebro e na medula espinhal em felinos positivos para PIF neurológica. Alterações neurológicas como: acentuação do contraste periventricular, dilatação ventricular e hidrocefalia (CRAWFORD *et al.*, 2017).

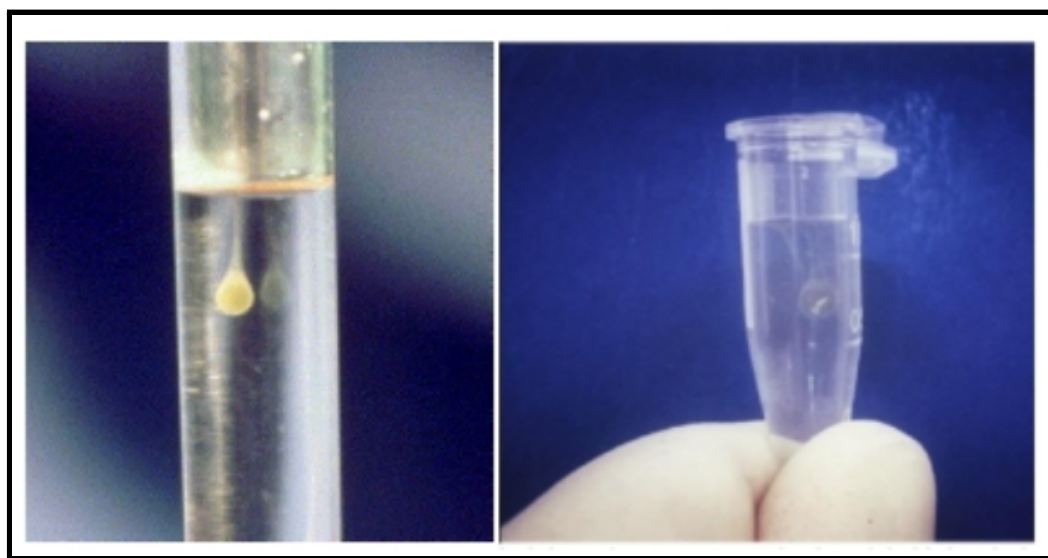
Figura 4 – Ultrassonografia e radiografia abdominal de felino acometido por PIF úmida



A) Ultrassonografia abdominal demonstrando hipocogenicidade em região inferior direita e esquerda (setas) causada pela ascite. B) Radiografia abdominal demonstrando radiopacidade difusa no abdômen devido a ascite (setas). Fonte: Yin *et al.* (2021).

Para o diagnóstico *ante mortem* é indicado realizar o teste de Rivalta que, segundo Addie *et al.* (2009), consiste na adição de uma gota de ácido acético (98%) à 8 mL de água destilada, num tubo transparente com volume de 10 mL. A essa solução adiciona-se uma gota da efusão coletada do felino. Para leitura, entende-se como negativo se a gota da efusão se dissipar na solução, e positivo se a gota da efusão mantiver a sua forma, permanecendo na superfície ou se movendo na solução (Figura 5). Esse teste tem alta sensibilidade, diferenciando o transudato de exsudato, mas não confirma o diagnóstico de PIF (baixa especificidade) (FISCHER *et al.*, 2013).

Figura 5 – Teste de Rivalta positivo



Ambas as amostras com formação de halo em gota de efusão abdominal de felino acometido por PIF úmida. Fonte: Hartmann (2005); Antunes Júnior e Aguino (2019)

A reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) é um exame altamente específico na detecção do FCoV, tendo alto valor diagnóstico para o clínico (PORTER *et al.*, 2014; BARKER *et al.*, 2017; EMLER *et al.*, 2019). Felten *et al.* (2017a) analisaram soro, plasma ou efusão, coletados *ante-mortem* e armazenados a -80°C , de 127 felinos suspeitos de PIF, por meio de RT-PCR, usando iniciadores específicos para a região do gene S. Os autores detectaram o FCoV em 38 felinos, anteriormente diagnosticados por exame *post-mortem* para PIF, e o resultado foi negativo nos 63 felinos do grupo controle, determinando uma especificidade de 100%. Por ter alta especificidade a RT-PCR se valida como uma importante ferramenta no diagnóstico da PIF, evitando possíveis eutanásias de gatos muito debilitados erroneamente diagnosticados positivos para PIF (FELTEN *et al.*, 2017b). Segundo Dunbar *et al.* (2019), a coleta de material de pacientes com suspeita de PIF seca é complicada, pois eles

se encontram já muito debilitados pela doença, geralmente com diagnóstico tardio, e a laparotomia exploratória pode agravar ainda mais o seu quadro clínico geral.

Segundo Hartmann *et al.* (2003) a detecção viral por imunofluorescência direta (IFD) ou imunoperoxidase (IPX) na efusão é um método de detecção intracelular do antígeno FCoV nos macrófagos coletados desta efusão. O antígeno FCoV pode, ainda, ser detectado por imuno-histoquímica (IHQ) realizada nas amostras de tecidos infectados coletados por biópsia. O método de IFD é mais sensível do que o método de IPX, porém ele requer congelamento da amostra. Já a IPX pode ser realizada em tecidos fixados com formalina (PEDERSEN, 2014). Hugo e Heading (2015) identificaram o antígeno FCoV nos macrófagos do linfonodo abdominal através de IHQ como padrão ouro de diagnóstico para PIF.

[...] Em essência existem duas estratégias para obter um diagnóstico laboratorial de PIF. Se houver efusão, a coloração de IFD positiva dos macrófagos presentes é conclusiva. Se não houver efusão, amostras de tecido dos órgãos afetados devem ser obtidas e processadas para coloração de IHQ (ADDIE *et al.*, 2009, p 599, tradução nossa).

A citologia realizada a partir do exsudato de felinos com PIF consiste, geralmente, em um resultado majoritariamente de macrófagos e neutrófilos, com concentrações de proteínas entre 3,5-12 g/dL (ADDIE *et al.*, 2009). O exame histopatológico demonstra diversos graus de perivasculite e vasculite piogranulomatosa, principalmente ao redor de vênulas, determinando um diagnóstico definitivo na necrópsia (SPADIN, 2008). O diagnóstico da PIF se confirma por histopatologia, além da detecção do antígeno FCoV intracelular por IFD ou IHQ (HARTMANN *et al.*, 2003; DUNBAR *et al.*, 2019).

4.5 Diagnósticos diferenciais

Devido a grande variabilidade e inespecificidade dos sinais clínicos da PIF, para o diagnóstico diferencial é necessário excluir algumas outras enfermidades como: febre de origem desconhecida, cardiopatia causando efusão pleural, linfoma, tumores no SNC em felinos positivos para o vírus da leucemia viral felina (FeLV), doenças respiratórias (clamidiose, FCV, FHV, e outras bactérias), panleucopenia, enterites, entre outras (TILLEY; SMITH, 2014). A Tabela 3 mostra os principais diagnósticos diferenciais a serem observados na PIF seca e na PIF úmida. “Os principais diagnósticos diferenciais incluem doença inflamatória do fígado, linfoma, insuficiência cardíaca e peritonite ou pleurite bacteriana” (ADDIE *et al.*, 2009, p. 598, tradução nossa).

Tabela 3 – Diagnósticos diferenciais da PIF úmida e da PIF seca

Apresentação da PIF	Diagnóstico diferencial
Úmida	Pnotórax, peritonite bacteriana, colangite linfocítica, cardiopatia, neoplasias, hepatopatia, pancreatite, esteatite.
Seca	Toxoplasmose, esteatite, linfoma multicêntrico e infecções micóticas.

Fonte: Barker (1993); Pedersen (2009); Addie *et al.* (2009); Tilley; Smith (2014); Tasker; Gunn-Moore (2000).

4.6 Tratamento

Para o melhor entendimento do tratamento, convém lembrar que a medicação utilizada deve eliminar o vírus do organismo, bem como estimular os linfócitos T. Considerando que as manifestações da PIF são secundárias às reações imunomediadas, um bloqueio na reação inflamatória é uma das principais medidas da terapia paliativa (PERDERSEN, 2014). Algumas medicações têm sido testadas no intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, bem como eliminar ou desacelerar a replicação viral do PIFV (ADDIE, 2012). Segundo Pedersen et al. (2019) o indicador mais simples do sucesso ao tratamento é o ganho de peso constante apresentado pelo felino. O resumo dessas medicações pode ser observado na Tabela 4. “[...] Deve-se considerar a eutanásia somente após cada esforço ter sido feito para obter um diagnóstico definitivo de PIF” (ADDIE *et.al*, 2009, p. 603, tradução nossa).

Tabela 4 – Principais medicações sugeridas para o tratamento da PIF

Tratamento	Dose	Via de administração	Ação	Referências
Prednisolona	2-4 mg/kg/q24h (redução gradual da dose em 50% por vez)	VO	Imunossupressor	Addie (2012)
Dexametasona	1 mg/kg/dose única	IT / IP	Imunossupressor	Addie (2012)
Interferon ômega felino	0,1 ml/kg/q24h, depois a cada 7 dias por 1 ano	SC	Antiviral	Ishida <i>et al.</i> (2007)
Itraconazol	10 mg/kg/q12h	VO	Inibidor do transporte de colesterol	Takano <i>et al.</i> (2019)
Poliprenil (PPI)	3 mg/kg três vezes na semana	VO	Imunoestimulante	Legendre e Bartges (2009); Addie (2012)
GC-376	10-15 mg/kg/q12h	SC	Inibidor de proteases	Kim <i>et al.</i> (2016); Pedersen <i>et al.</i> (2017);
GS-441524	2-4 mg/Kg/q24h	SC	Inibição da transcrição de RNA viral	Murphy <i>et al.</i> (2018); Pedersen <i>et al.</i> (2019)
GS-441524	2-4 mg/Kg/q24h	VO	Inibição da transcrição de RNA viral	Addie <i>et al.</i> (2020a)

Alguns fármacos citados ao longo do texto não foram aqui adicionados, devido aos autores dos estudos recomendarem maior aprofundamento das pesquisas. Fonte: o próprio autor.

Para o tratamento de suporte da PIF objetiva-se melhorar a qualidade de vida e o tempo de sobrevivência do felino. Garantindo um suporte nutricional adequado, através de dieta rica em proteínas, e, em alguns casos, com alimentação via sonda nasogástrica ou esofágica, fluidoterapia, drenagem dos líquidos efusivos, transfusão sanguínea em casos de anemias e antimicrobianos em casos de infecções bacterianas secundárias (SHERDING, 2008).

4.6.1 Corticosteroides

Os fármacos imunossupressores, embora não tenham ação direta sobre o vírus, promovem a supressão da resposta humoral e celular, levando à redução da reação inflamatória imunomediada e estimulando o apetite (PEDERSEN, 2014). Segundo Pedersen (2014), a prednisolona vem sendo utilizada em doses baixas no auxílio ao tratamento da PIF, principalmente, amenizando os sinais clínicos da PIF úmida. Além disso, é utilizada no tratamento da uveíte e outras sintomatologias da PIF seca (ADDIE, 2012). Sem mais evidências de que o seu uso altere o desfecho da doença (PEDERSEN, 2014). O uso, ainda, da prednisolona associada à ciclofosfamida ou ao clorambucil (NORSWORTHY *et al.*, 2004) caracteriza uma abordagem terapêutica menos específica do uso de medicamentos imunossupressores associados a quimioterápicos, combinando uma dosagem alta de corticosteroides a um agente alquilante citotóxico (PEDERSEN, 2014).

Segundo Addie (2012), o tratamento de suporte com a prednisolona se inicia com a dose de 4 mg/kg/q24h, VO, durante 10-14 dias, reduzindo gradativamente essa dose em 50%, a cada novo ciclo de 10-14 dias, até cessar a administração na remissão completa dos sinais clínicos. Se, em qualquer momento deste protocolo, a condição do felino regredir, a indicação é voltar à dose imediatamente anterior. Em casos de PIF úmida pode ser utilizada a dexametasona na dose de 1 mg/kg/q24h, IP ou IT, conforme o local em que se encontra o exsudato, por até 7 dias (RITZ *et al.*, 2007; HARTMANN; RITZ, 2008). Caso uma resposta positiva ao tratamento imunossupressor não for observada, após um mês, deve-se descontinuí-lo (ADDIE, 2012).

[...] um problema na terapia com glicocorticoides é que ela afeta a resposta imune de forma não seletiva, suprimindo as respostas de Th1 e Th2. Idealmente, o tratamento da PIF deve estimular a resposta Th1 e suprimir a resposta Th2. Há uma hipótese de que uma resposta imune celular é benéfica, ao passo que uma resposta imune humoral é prejudicial (ADDIE, 2012, p. 104, tradução nossa)

4.6.2 Ciclosporina A

Tanaka, Sato e Sasaki (2017) realizaram um estudo *in vitro* com a ciclosporina A, um imunossupressor inibidor de calcineurina, capaz de ligar-se competitivamente às regiões de ligação da ciclofilina (Cyp). Os mecanismos subjacentes à regulação da replicação viral necessitam mais estudos. Pesquisou-se, também, o uso do tacrolimo, um inibidor de calcineurina, reduzindo a atividade de linfócitos T e interleucina 2. Esse estudo indicou que os

sítios ativos da peptidil-prolil cis-trans isomerase (PPIase) de CypA e CypB foram responsáveis por alterar as afinidades entre Cyps e ciclosporina A, que podem ser necessários a replicação viral. A destruição da expressão das ciclofilinas inibe a replicação do PIFV, sugerindo que a capacidade de ligação da ciclosporina A e ciclofilina relaciona-se com a replicação viral. Presume-se que, com isso, a ciclosporina A pode ligar-se competitivamente às regiões contra esses fatores de replicação viral para a inibição. O problema encontrado no uso da ciclosporina A foi causado por sua atuação nas vias comuns às atividades virais e celulares do hospedeiro, a exemplo por sua ação na inibição dos linfócitos T (PEDERSEN, 2014).

4.6.3 Cloroquina e hidroxicloroquina

Sendo uma medicação de uso na medicina humana, no tratamento da malária, e disponível comercialmente, a cloroquina foi estudada por Takano *et al.* (2013) no combate ao PIFV *in vitro* com células FCWF-4 e em nove gatos SPF. Os gatos SPF foram divididos em três grupos, sendo tratados o grupo A com cloroquina (10 mg/kg/q72h), o grupo B com solução salina e após ela cloroquina e o grupo C com solução salina. Os gatos sobreviveram, em média, respectivamente 34,3; 31,7 e 21 dias após a infecção pelo PIFV (TAKANO *et al.*, 2013). A cloroquina apresentou propriedades anti-inflamatórias e prevenção da atividade *antibody-dependent enhancement* (ADE) nos monócitos dos gatos SPF. Igualmente, inibiu de forma concentração-dependente, a expressão gênica do PIFV em células tratados pré/pós-exposição. Em contraste, só apresentou efeitos positivos como medida profilática, sem haver inibição da replicação viral quando utilizada após a exposição ao PIFV. Conforme estudos realizados *in vivo*, a cloroquina apresenta citotoxicidade causando aumento dos níveis séricos da atividade da ALT (TAKANO *et al.*, 2013; PEDERSEN, 2014). Devido aos seus efeitos colaterais graves, Takano *et al.* (2013) sugeriram o uso da cloroquina combinado a outros fármacos anti-PIFV, de forma a minimizar a sua toxicidade, porém não citaram quais fármacos podem ser associados.

Com base nos resultados de seu estudo anterior, sobre o uso da cloroquina no tratamento da PIF, Takano *et al.* (2020) sugeriram, em um novo ensaio *in vitro*, o uso de hidroxicloroquina combinada ao antiviral interferon-ômega (IFN- Ω) em células FCWF-4. Conforme os resultados obtidos, a hidroxicloroquina possui atividade antiviral equivalente à cloroquina, mas com um terço a menos de citotoxicidade, fornecendo maior segurança no seu uso. Por não ter na literatura dados da sua farmacocinética em gatos, utilizaram a dose de cães

(25 mg/kg, IM), que resulta numa concentração plasmática de 3,23 μM (1.400 $\mu\text{g/L}$) (MCCHESENEY, 1983 *apud* TAKANO *et al.*, 2020). Porém, nesse estudo observaram-se efeitos terapêuticos em concentrações que variaram de 21,2 – 100 μM , demandando uma maior dosagem. Como alguns tecidos (fígado, baço, rim e pulmão) podem apresentar níveis de concentração maiores que os plasmáticos, outros estudos farmacocinéticos se fazem necessários para uma melhor compreensão da sua dosagem (TAKANO *et al.*, 2020). A combinação IFN- Ω (104 U/mL) e hidroxicloroquina (21,2-100 μM) aumentou a atividade antiviral dos fármacos. Contudo, a extrapolação dos dados *in vitro* nem sempre se traduz ao uso *in vivo*, necessitando mais estudos à compreensão dessa combinação (TAKANO *et al.*, 2020).

4.6.4 Interferon omega

Ishida *et al.* (2004) trataram 12 felinos suspeitos de PIF, que aos hospitais, com IFN- Ω , na dose 1 $\mu\text{m/kg/q48h}$, SC, combinado a prednisolona 1 mg/kg/q24h, VO, até a melhora clínica. Após, a terapia de manutenção foi com IFN- Ω , na dose 1 $\mu\text{m/kg/q7dias}$, SC, combinado à prednisolona 0,5 mg/kg/q48h, VO. Dos 12 felinos inicialmente tratados, quatro não apresentaram remissão dos sintomas e vieram a óbito em um mês de tratamento contínuo a cada 48h. Outros quatro gatos apresentaram remissão parcial da sintomatologia e vieram a óbito de dois a cinco meses após o início do tratamento, que foi de forma contínua a cada 48h. Por fim, quatro gatos obtiveram remissão da sintomatologia por mais de dois anos, sendo tratados por até 22 dias com aplicações a cada 48h e, após, foi realizada a terapia de manutenção com aplicações de IFN- Ω semanalmente por, em média, um ano. Em outro ensaio, realizado por Ritz *et al.* (2007) com 37 gatos com diagnóstico definitivo para PIF, duplo-cego e com grupo controle, foi utilizado IFN- Ω , na dose 10^6 U/kg (0,1 mL/kg/q24h), SC, durante oito dias e após, a cada sete dias por um ano ou até o óbito. O tratamento foi aliado à administração de glicocorticoide, na dose 2 mg/kg/q24h, VO. Possivelmente a associação com o glicocorticoide levou à infecção secundária em cinco gatos do ensaio, os quais não apresentaram melhoras com o uso de IFN- Ω , e necessitando de tratamento com outras medicações, para cura das outras doenças concomitantes. Entre os 37 gatos desse ensaio, 32 sobreviveram menos de quatro semanas, sendo os resultados obtidos sem diferenças significativas no tempo de sobrevida entre o grupo tratado e o grupo controle.

4.6.5 Poliprenil

O poliprenil (PPI) é um imunestimulante, uma mistura de isoprenóides lineares fosforilados, que regula positivamente a biossíntese de RNAm de citocinas Th-1 (ADDIE, 2012). Legendre e Bartges (2009) verificaram a eficácia do PPI, que possui baixa toxicidade e é absorvido por via oral, no tratamento da PIF seca através de um estudo de caso com três gatos. Esses três gatos receberam PPI, na dose de 3 mg/kg, VO, inicialmente duas vezes na semana, aumentando para três vezes por semana após o quarto mês de tratamento. Neste estudo, dois gatos sobreviveram por mais de 27 meses, na data de publicação do artigo (dezembro de 2008), e o outro sobreviveu por 14 meses vindo a óbito com sinais de PIF úmida. Os autores demonstraram que o PPI pode controlar a apresentação seca da PIF.

Legendre *et al.* (2017), posteriormente, realizaram uma investigação envolvendo 60 felinos, sem grupo controle, com PIF seca, sendo os gatos divididos em dois grupos apenas para a análise dos dados. Um grupo, com 31 gatos, recebeu corticosteroides concomitantemente ao tratamento com PPI (sete deles receberam corticoide ocular tópico e 25 receberam corticoide sistêmico). O outro grupo, com 27 gatos, foi tratado somente com PPI. Restaram ainda dois gatos incluídos no estudo, os quais não apresentavam registros de dados claros sobre tratamentos simultâneos, ou não. Todos os gatos, tratados concomitantemente com corticoides ou não, receberam PPI na dose de 3,0 mg/kg, VO, três vezes por semana, por um período indeterminado, no caso dos gatos que sobreviveram por mais de dois anos o PPI teve a frequência diminuída. Esse protocolo resultou no aumento da sobrevida desses gatos em mais de um ano, sendo que um sobreviveu 1829 dias (≈ 5 anos), excedendo o máximo relatado na literatura (200 dias), para esses casos. Concluiu-se, também, com esse estudo que a diferença no tempo médio de sobrevida entre o grupo tratado concomitantemente com corticoide (21,5 dias) comparado ao grupo tratado somente com PPI (73,5 dias) foi significativa. “[...] corticosteroides tópicos e oculares pareceu reduzir o tempo de sobrevivência quando administrado concomitantemente com PPI” (LEGENDRE *et al.*, 2017 13p. tradução nossa).

4.6.6 Itraconazol

O itraconazol foi recentemente sugerido no auxílio ao tratamento da PIF. Esse fármaco é classificado como antifúngico azólico, inibidor da biossíntese de ergosterol por meio da ligação do citocromo P450 fúngico. O colesterol é um cofator essencial na infecção por FCoV

tipo I (TAKANO *et al.*, 2017) e, dada a similaridade com o ergosterol, o itraconazol inibe o transporte de colesterol do PIFV, inibindo a replicação viral (TAKANO *et al.*, 2019). Esses últimos autores realizaram um estudo, em placas, com células FCWF-4. Eles demonstraram a inibição da expressão do antígeno viral do FCoV tipo I, nas células tratadas com itraconazol, na concentração de 2,5 μ M, contudo não afetando a expressão do FCoV tipo II. Dessa forma, os autores sugeriram que a dose de 10 mg/kg/q12h, no tratamento de felinos com diagnóstico positivo de PIF é capaz de diminuir a carga viral do PIFV tipo I (TAKANO *et al.*, 2019). “Recomenda-se que os veterinários usem itraconazol no tratamento da PIF, conforme protocolo de tratamento de infecções fúngicas em gatos” (TAKANO *et al.*, 2019, p. 4, tradução nossa).

No primeiro estudo de caso, realizado por Kameshima *et al.* (2020), o itraconazol (10 mg/kgq12h) foi combinado à prednisolona (1 mg/kg/q24h) no tratamento de PIF espontânea, a qual não foi induzida em laboratório, de um gato com 3 meses de idade. No decorrer do tratamento o gato apresentou uma melhora no quadro clínico, com a diminuição do acúmulo de efusão, aumento da razão albumina/globulina e diminuição da excreção fecal do vírus. O felino foi submetido a eutanásia após 38 dias de tratamento, devido à queda na sua qualidade de vida oriunda das complicações neurológicas. Contudo, por ser um único caso analisado, mais estudos se fazem necessários.

4.6.7 Inibidor de protease GC-376

Segundo um estudo pioneiro de Kim *et al.* (2013), os inibidores competitivos da protease 3CL, GC-373 e GC-376, demonstraram efeitos inibitórios na replicação do PIFV, *in vitro*, sem apresentar efeitos tóxicos celulares. Os autores consideraram que os inibidores de protease 3CL demonstram potencial ao serem desenvolvidos como antivirais ao combate do PIFV. Sendo utilizado como agente único ou combinado a um bloqueador de entrada. Justificando o uso combinado devido ao diferente alvo de ação de cada medicação, potencializando o efeito terapêutico pelo sinergismo.

Kim *et al.* (2016) investigaram a farmacocinética do GC-376 e do NPI64 em quatro felinos SPF, oriundos da colônia de reprodução e nutrição felina da Escola de Medicina Veterinária – UC Davis. Esse estudo concluiu que as concentrações médias do fármaco GC-376 (10 mg/kg) no plasma, permanecem acima dos 50% efetivos de concentração (EC 50), por 18 horas após sua aplicação injetável, por via subcutânea. Já as concentrações plasmáticas do medicamento NPI64, na dose de 5 mg/kg, após sua aplicação via SC, ficaram

acima do EC50 por 12 horas. A concentração máxima detectada no plasma do fármaco NPI64 foi, aproximadamente, 10 vezes inferior à de GC-376. Kim *et al.* (2016) concluíram que o GC-376 possui maior facilidade de absorção ao compará-lo com o NPI64. Após ser determinado o EC50, os quatro gatos SPF receberam o GC-376, dose 10 mg/kg/q12h, SC, por quatro semanas, sem demonstrar toxicidade. Os autores, então, realizaram um estudo para avaliar a eficácia do GC-376, em oito gatos experimentalmente infectados com PIFV. Foram determinados dois grupos de felinos para a pesquisa. O primeiro, com quatro gatos, recebeu o GC-376 após os gatos apresentarem sinais clínicos mais brandos da PIF. O segundo, também com quatro gatos, recebeu o GC-376 somente após os gatos apresentarem sinais clínicos mais graves da PIF, como ascite. A infecção ativa regrediu após 14-20 dias de tratamento antiviral. Os gatos tratados permaneceram sem sintomatologia por até oito meses após o estudo, considerados com cura clínica, com exceção de dois gatos que sofreram eutanásia devido à gravidade da evolução de seus sinais clínicos.

Em um estudo com 20 felinos, infectados naturalmente com PIFV, sem grupo controle, Pedersen *et al.* (2017) administraram GC-376 na dose de 15 mg/kg/q12h, SC, por pelo menos 12 semanas. Ao final do estudo, sete gatos obtiveram uma melhora notável no quadro geral, categorizando-os como potencialmente bem-sucedidos no tratamento. Contudo, 13 gatos vieram a óbito, no decorrer do tratamento, por meio de eutanásia realizada como forma de alívio, frente ao quadro crítico de saúde dos mesmos. A inibição causada pelo 3CLpro do PIFV foi eficaz neste estudo, tanto na redução da replicação do vírus como na remissão dos sinais da PIF úmida, nos gatos recuperados. Os efeitos colaterais observados foram dentição juvenil e, no local da injeção, dor, inchaço subcutâneo, ulceração localizada, nodulações e alopecia. Um gato do estudo apresentou recidiva após treze semanas do término do tratamento, sendo submetido novamente as aplicações de GC-376. Ele ainda estava em tratamento quando o estudo foi publicado.

4.6.8 Análogo de nucleosídeo GS-441524

Segundo Pedersen *et al.* (2019), os análogos de nucleosídeos funcionam substituindo a adenosina, terminando assim a replicação do genoma viral. Nesse sentido, o análogo de nucleosídeos GS-441524 atua como um inibidor de RNA polimerase dependente de RNA. Ele interrompe o processo de replicação do genoma viral, sendo uma pequena molécula que exibe uma potente atividade antiviral contra vários vírus de RNA (CHO *et al.*, 2012), incluindo também o FECV (MURPHY *et al.*, 2018). O GS-441524 requer fosforilação intracelular via

quinase para um monofosfato de nucleosídeo e, subsequentemente, para o metabólito trifosfato ativo NTP. Esse análogo funciona como um competidor dos trifosfatos de nucleosídeos naturais na síntese de RNA viral (MURPHY *et al.*, 2018). “O análogo de nucleosídeo GS-441524 inibe completamente a replicação de PIFV em células CRFK e macrófagos peritoneais felinos, naturalmente infectados, em estudos *in vitro*, em concentrações ≥ 1 μ M e sem toxicidade detectável a 100 μ M” (MURPHY *et al.*, 2018, p. 232, tradução nossa).

Os estudos *in vivo* demonstraram resultados promissores com o uso do GS-441524, tanto em infecções experimentais quanto em infecções adquiridas naturalmente. Os gatos apresentaram remissão da sintomatologia clínica após poucos dias do início do tratamento, além disso, essa molécula está associada, por hora, a mínimos efeitos colaterais. As reações cutâneas locais e o desconforto após a injeção foram os únicos efeitos adversos clinicamente relevantes. Adicionalmente, foi observado aumento significativo da sobrevivência dos felinos tratados (MURPHY *et al.*, 2018; PEDERSEN *et al.*, 2019; DICKINSON *et al.*, 2020; MASSITEL *et al.*, 2021). Segundo Pedersen *et al.* (2019), a dose a ser utilizada do GS-441524 injetável é de 2 mg/kg/24h, SC, durante um mínimo de 12 semanas, podendo estender-se por mais uma a duas semanas. Na persistência de valores anormais de proteína total altera-se a dose para 4 mg/kg/24h, SC. Mesmo com doses mais altas de GS-441524 (5-10 mg/kg), a qual é utilizada no tratamento da PIF neurológica, os resultados laboratoriais não demonstraram toxicidade (PEDERSEN *et al.*, 2019; DICKINSON *et al.*, 2020).

Murphy *et al.* (2018) pesquisaram a farmacocinética do GS-441524, administrando o fármaco em dois grupos de gatos experimentais, ambos na dose 5 mg/kg, porém, administrando em um grupo via SC e em outro grupo via IV. Apesar de pequenas diferenças na concentração plasmática do fármaco, eles não relataram diferenças significativas referente à via de administração. Na sequência, os autores realizaram um estudo com 10 gatos, experimentalmente infectados com PIFV, os quais foram divididos em dois grupos. No grupo A administraram GS-441524 na dose 5 mg/kg/q24h e no grupo B a dose de 2 mg/kg/q24h, ambos por via SC. Após duas semanas de tratamento, ambos os grupos apresentaram remissão dos sintomas, recuperando sua saúde normal. Dois gatos apresentaram recidiva dos sinais clínicos após seis semanas do término do tratamento e receberam um novo ciclo de duas semanas. Por fim, os autores consideram que os análogos de nucleosídeos, os quais ainda não apresentaram toxicidade, são uma grande promessa no tratamento da PIF de ocorrência natural.

Pedersen *et al.* (2019) administraram GS-441524 em 31 gatos diagnosticados com PIF. Inicialmente utilizaram a dose de 2 mg/kg/q24h, SC, por no mínimo 12 semanas. Esse tratamento foi prolongado por uma ou mais semanas, nos casos em que os exames dos gatos permanecerem com valores anormais de proteínas séricas. A dose foi aumentada para 4 mg/kg/q24h nos casos de recidiva ou que necessitou o prolongamento do tratamento. Ao final deste estudo, dos 31 gatos inclusos, 26 gatos apresentaram remissão da doença, e cinco deles foram submetidos a eutanásia devido a agravantes nos sinais clínicos da PIF. Dos 26 gatos tratados, 16 apresentaram reação no local de aplicação e sete deles tiveram ulceração, curadas após tratamento. Os autores atribuíram como tratamento de sucesso, o realizado com 4 mg/kg/q24h, SC, para pelo menos 12 dos 31 gatos do estudo, assim como um gato com doença neurológica. Segundo eles, sendo sugestivo que essa dosagem é mais eficaz e deveria servir como base para tratamentos futuros. “[...] Os resultados obtidos dos 31 gatos tratados com GS-441524 excederam as expectativas e indicam que a PIF, independentemente da sua forma de apresentação, é uma doença tratável usando análogos de nucleosídeos” (PEDERSEN *et al.*, 2019, p. 280, tradução nossa).

[...] os proprietários recebiam um novo suprimento de medicamento a cada quatro semanas na forma de seringas Luer lock de 1 ou 3 ml pré-carregadas com agulhas de cubo Luer 22 G de 1 polegada. As seringas foram armazenadas na geladeira e aquecidas à temperatura ambiente antes da injeção. As injeções foram espaçadas em todo o dorso de 2 cm atrás das omoplatas até a região lombar média e metade da distância no tórax adjacente e flancos (PEDERSEN *et al.*, 2019, p. 273, tradução nossa)

Dickinson *et al.* (2020) dirigiram um estudo utilizando o GS-441524 para o tratamento da PIF seca. Os resultados clínicos foram observados em um único grupo de quatro gatos, os quais receberam o fármaco, inicialmente, na dose 5mg/kg/q24h, SC, conforme a duração individual em cada caso. O gato número um apresentou remissão da doença após receber o tratamento por 14 semanas, sem recidiva dos sinais clínicos, assim como o gato número dois. Os gatos um e dois permaneciam vivos na data da aceitação do estudo (dezembro de 2019), 500 dias após o início do tratamento que durou 14 semanas em cada caso. O gato número três apresentava um quadro clínico mais grave, com sinais de paraparesia posterior. Ele realizou o tratamento, inicialmente por 15 semanas, e após apresentar recidiva, foi retratado por mais 12 semanas, totalizando 27 semanas de tratamento. Como o quadro geral do gato número três era mais delicado, e ele começou a resistir muito às aplicações das injeções de medicação, os proprietários optaram pela eutanásia. O gato número quatro iniciou o tratamento com o mesmo protocolo dos demais (5mg/kg/q24h/SC), e após quatro semanas de tratamento aumentaram a sua dose para 8 mg/kg, sendo tratado por mais 10 semanas, totalizando 14

semanas de tratamento nesse primeiro momento. Este último gato foi, também, tratado com prednisolona 1 mg/kg, VO, durante as duas primeiras semanas. Como alguns exames sugeriram que a infecção ainda estava ativa após as 14 semanas de tratamento, foi realizado um novo protocolo com a administração de GC-441524 na dose 10 mg/kg/q24h, SC, por mais 5 semanas. O gato número quatro foi tratado por 19 semanas, ao total, e na data da aceitação do estudo (dezembro de 2019) apresentava remissão da doença.

Conforme um estudo retrospectivo, de janeiro de 2019 a janeiro de 2020 a partir dos registros médicos de 12 hospitais veterinários de Wuhan, Yin *et al.* (2021) constataram que dos 20.984 felinos atendidos, 127 gatos poderiam ser incluídos na pesquisa, sendo classificados com diagnóstico positivo para PIF. Dentre esses 127 casos, 88 foram documentados com acompanhamento do caso e seus dados foram incluídos na pesquisa. Durante esse período, 59 felinos morreram, dos quais 32 foram submetidos a eutanásia diretamente, 26 não receberam nenhum tratamento específico para PIF e vieram a óbito naturalmente e um felino com PIF seca começou o tratamento com GS-441524, porém o seu proprietário optou por interromper o tratamento e o felino foi submetido a eutanásia. Contudo, eles relataram que 29 gatos obtiveram a cura da PIF (25 PIF úmida, três PIF seca e um PIF mista), sendo 23 gatos tratados com GS-441524 na dose de 2-4 mg/kg/q24h, por quatro semanas, e os demais com o uso do GC-376 na dose de 6-8 mg/kg/q24h, por quatro semanas (não ficou esclarecido quantos gatos foram tratados unicamente com GC-376 ou combinado com GS-441524). Os autores identificaram uma taxa de cura de 33% entre os 88 felinos, com diagnóstico de PIF, tratados e acompanhados nesse período. Eles, ainda, identificaram que os gatos apresentaram uma redução rápida das efusões (uma semana), recuperação mental e do apetite, bem como ganho de peso.

4.6.9 Antivirais orais

Addie *et al.* (2020a) coordenaram um estudo com 29 gatos, oriundos de famílias multigatos ou gatis, portadores de FCoV, sem grupo controle. Nessa pesquisa os proprietários dos gatos adquiriram o Mutian® X on-line, disponível em comprimidos ou cápsulas. Como a formulação do Mutian® X é um segredo comercial, o fabricante o descreve como um análogo de nucleosídeos de adenosina. Sua classificação é como um nutracêutico. Os proprietários utilizaram, de forma profilática, o Mutian® X em doses de 2-4 mg/kg/q24h, VO, por quatro dias, na tentativa de prevenir a transmissão do FCoV entre os seus gatos. A detecção do FCoV

foi realizada em amostras fecais através de RT-qPCR. Os resultados demonstram que, quando usado em dose única, o Mutian® X não apresentou eficácia, mas quando utilizado por quatro dias ele impediu a eliminação fecal do FCoV. Os autores relatam a preocupação de orientar, aos proprietários de gatos, a correta administração dos antivirais, tendo em vista que os mesmos já fazem o uso deles.

Alguns líderes de opinião expressaram a preocupação no uso do Mutian® X com intuito de parar a disseminação do vírus em gatos sem PIF, podendo levar à resistência medicamentosa [...]. pedimos àqueles que defendem essa opinião que considerem o fato deste fármaco já ser usado pelos proprietários [...] e certamente é melhor que um protocolo adequado tenha sido desenvolvido, ao invés de deixá-los tentando e errando [...]. Os antivirais são usados profilaticamente em outras infecções virais: tendo precedentes para esta abordagem. (ADDIE *et al.*, 2020a p. 226, tradução nossa)

Segundo uma descrição de caso pioneira de Addie *et al.* (2020b), um felino com menos de um ano de idade e de raça, norueguês da floresta, se recuperou da infecção sistêmica por PIF seca, sintomatologia ocular, após o tratamento com Mutian® e interferon omega felino. O Mutian® foi administrado entre os dias seis e 25 de tratamento na dose 8 mg/kg/q24h, VO, sendo o dobro da dose normal e diminuído para 6 mg/kg/q24h, VO, dos dias 25 ao 56. A dose alta foi indicada para garantir a penetração da barreira hemato-ocular e hematoencefálica, pois, aproximadamente, apenas 20% do fármaco atravessa essa barreira. No dia 56 o tratamento foi trocado para o interferon omega felino na dose de 100.000 unidades a cada 24 horas, por seis meses. Os autores decidiram parar o tratamento com o Mutian® após identificarem a elevação do SDMA (dimetilarginina simétrica). Porém, os autores não têm certeza do motivo dessa elevação do SDMA, podendo ser causada em consequência das lesões renais do próprio PIFV, necessitando investigações futuras. O felino foi tratado com Mutian® oral por 50 dias e permanecia vivo após seis meses do seu diagnóstico positivo para PIF.

4.7 Prevenção e prognóstico

Segundo Pedersen (2009) a transmissão da PIF ocorre por via fecal-oral, sendo que a eliminação viral nas fezes ocorre dentro de uma semana após a exposição do felino ao PIFV. No entanto, a imunidade em gatos recuperados é tênue, e muitas vezes ocorrem reinfecções semelhantes à exposição primária, pois esse felino já demonstrou sensibilidade ao vírus. Portanto, a higiene e controle ambiental, o manejo adequado e a minimização do estresse são uma importante forma de atenuar o aparecimento e o desenvolvimento da doença nos felinos.

Conforme Addie *et al.* (2009), o estresse constitui um fator predisponente no aparecimento dos sinais clínicos da PIF, sendo importante evitar situações como mudanças de cotidiano ou traumas no manejo de um felino FCoV positivo. “O estresse é conhecido por suprimir o sistema imunológico, aumentando assim o risco de PIF, por meio de uma maior taxa de replicação viral, aumentando o risco de mutações” (RIEMER *et.al*, 2016, p. 351, tradução nossa).

No momento, existe apenas uma vacina disponível no mercado, a qual não é considerada essencial pelo ABCD Guidelines, pois esta vacina pode ser ineficaz em gatos soropositivos, que já foram expostos ao FCoV (ADDIE *et al.*, 2009). Dessa forma, não temos um meio seguro e eficaz de frear a doença. A ineficácia da vacina pode ter relação com a ligação do anticorpo ao vírus, que produz complexos imunes infecciosos facilitando a ligação viral à superfície celular alvo, possivelmente, aumentando a eficiência viral por meio da ADE (GROOT; HORZINEK, 1995).

[...] tem havido uma série de diferentes potenciais vacinas baseadas em tecnologia recombinante, descrita na literatura desde 1990. Um vírus vacinal, geneticamente modificado, que expressa a proteína do envelope de PIFV foi testado, ele aumentou a infecção virulenta por PIFV em vez de proteger os gatos (Pedersen 2009, p. 245, tradução nossa).

Segundo Pedersen (2009), o grau de eficácia ao vacinar a população geral de gatos, onde a incidência de PIF for muito baixa, ou em gatis e casas multigatos, tende a ser questionável. Nesses ambientes, praticamente, todos os filhotes de até 16 semanas, correspondente à janela imunológica, já tiveram contato com gatos soropositivos e, portanto, não respondem adequadamente à vacinação. Tasker *et al.* (2021) relatam que a vacina é contra o sorotipo II e a maioria dos isolados de campo felinos é do sorotipo I.

De acordo com o estudo dirigido por Tsai *et al.* (2011), o tempo médio de sobrevivência de felinos com diagnóstico positivo para PIF, sem tratamento, é de 21 dias na forma efusiva, de 38 dias na forma não-efusiva e de 111 dias em casos de doença mista.

5 CONCLUSÃO

Com esta revisão bibliográfica, conclui-se que estão sendo pesquisados novos tratamentos antivirais, os quais, futuramente podem ser receitados e utilizados pelos médicos veterinários no tratamento da PIF. Em alguns casos, ainda se utilizam medicamentos imunossupressores, principalmente a prednisolona, na tentativa de amenizar os sinais clínicos da doença e com o intuito de proporcionar conforto aos felinos, nessas semanas a mais de sobrevida, apesar de alguns estudos não apoiarem o seu uso. Outro fator importante, observado, é manter um adequado suporte nutricional, fornecendo condições para o organismo combater a doença e evitar o surgimento de outras doenças concomitantes, bem como o acompanhamento clínico e laboratorial no decorrer do tratamento.

Em relação aos novos possíveis tratamentos, mundialmente pesquisados, o imunoestimulante poliprenil demonstrou bons resultados, quando utilizado no tratamento dos gatos com PIF seca positivos, sugerindo o seu possível uso como um imunoestimulante no tratamento da PIF. Ele contribuiu para o aumento da sobrevida dos gatos e, também, melhorando a sua qualidade de vida. Outros medicamentos que estão sendo pesquisados, com sucesso, para o tratamento da PIF são as moléculas GC-376 e GS-441524, as quais, utilizadas em conjunto ou separadamente, já apresentaram bons resultados em pesquisas com pequenos grupos de felinos tratados. Trazendo, com isso, esperança aos tutores de gatos PIF positivos e aos médicos veterinários, de uma possível cura da PIF.

Os antivirais, GC-376 e GS-441524, são medicações que ainda não foram liberadas, nem para a prescrição e nem para o uso, em medicina veterinária no Brasil. Porém, existem relatos de muitos proprietários medicando os seus gatos com resultados positivos, semelhantes aos obtidos nas pesquisas científicas relatadas. Contudo, inúmeras são as recomendações para que os proprietários de gatos continuem realizando acompanhamentos de rotina junto ao médico veterinário, para avaliar a saúde geral de seus gatos. Desse modo, acredito que, com o uso interdisciplinar das informações e com os resultados promissores desses estudos, em breve estas moléculas estarão disponíveis para a venda e prescrição veterinária. Essas pesquisas são uma importante ferramenta na busca por uma cura e abrem novos questionamentos, passíveis de futuras pesquisas, como o uso de um imunoestimulante em conjunto a um antiviral, possivelmente melhorando o resultado positivo ao tratamento.

REFERÊNCIAS

ADDIE, D.; BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HARTMANN, K.; HOSIE, M. J.; LLORET, A.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; PENNISI, M. G.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 7, p. 594-604, July 2009. DOI: 10.1016/j.jfms.2009.05.008

ADDIE, D. D. Feline Coronavirus Infections. *In*: GREENE, C.E. (ed). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4rd. Missouri: Elsevier. 2012. cap 10. 92-108 p.

ADDIE, D. D.; CURRAN S.; BELLINE F.; CROWE B.; SHEEHAN E.; UKRAINCHUK L.; DECARO N. Oral Mutian@X stopped faecal feline coronavirus shedding by naturally infected cats. **Veterinary Science**, v. 130, p. 222-229, 2020a. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.02.012>

ADDIE D.D.; COVELL-RITCHIE J.; JARRETT O.; FOSBERY M. Rapid Resolution of Non-Effusive Feline Infectious Peritonitis Uveitis with an Oral Adenosine Nucleoside Analogue and Feline Interferon Omega. **Viruses**. v. 12, n° 11, 2020b. DOI:10.3390/v12111216

AMIRIAN E. S., LEVY J. K. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. **One Health**, v. 9, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100128>

ANTUNES JÚNIOR, H. J. V.; AGUINO, J. A. D. S. Análise de efusão abdominal em felino suspeito de peritonite infecciosa. **PubVet**, v. 13, n. 6, a 343, p. 1-5, 2019. DOI:<https://doi.org/10.31533/pubvet.v13n6a343.1-5>

BARKER, I. K. The peritoneum and retroperitoneum. *In*: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. San Diego: Academic, 1993. 2v, cap.4, p. 425-445.

BARKER, E. N.; STRANIERI, A.; HELPS, C. R.; PORTER, E. L.; DAVIDSON, A. D.; DAY, M. J.; KNOWLES, T.; KIPAR, A.; TASKER, S. Limitations of using feline coronavirus spike protein gene mutations to diagnose feline infectious peritonitis. **Veterinary Research**, v. 48, n. 60, p. 1-14, oct. 2017. DOI: 10.1186/s13567-017-0467-9

BARROS, A. R. T. Peritonite Infecciosa Felina: Estudo retrospectivo de 20 casos clínicos. **Dissertação de mestrado**. Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. 2014. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10437/5916>>. Acesso em 05 mar. 2021.

CHANG, H-W.; EGBERINK, H. F.; HALPIN, R.; SPIRO, D. J.; ROTTIER, P. J. M. Spike Protein Fusion Peptide and Feline Coronavirus Virulence. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 7, p. 1089-1095, July 2012. DOI:10.3201/eid1807.120143

CHO, A.; SAUNDERS, O. L.; BUTLER, T.; ZHANG, L.; XU, J.; VELA, J. E.; FENG, J. Y.; RAY, A. S.; KIM, C.U. Synthesis and antiviral activity of a series of 1'-substituted

4-aza-7,9-dideazaadenosine C-nucleosides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 8, p. 2705–2707, Apr. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.02.105>

CRAWFORD, A.; STOLL, A.; SANCHEZ-MASIAN, D.; SHEA, A.; MICHAELS, J.; FRASER, A.; BELTRAN, E. Clinicopathologic Features and Magnetic Resonance Imaging Findings in 24 Cats With Histopathologically Confirmed Neurologic Feline Infectious Peritonitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, p. 1477-1486, Sept. 2017. <https://doi.org/10.1111/jvim.14791>

DICKINSON, P. J.; BANNASCH, M.; THOMASY, S. M.; MURTHY, V. D.; VERNAU, K. M.; LIEPNIKS, M.; MONTGOMERY, E.; KNICKELBEIN, K. E.; MURPHY, B.; PEDERSEN, N. C. Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 4, p. 1587-1593, 2020. <https://doi.org/10.1111/jvim.15780>

DUNBAR, D.; KWOK, W.; GRAHAM, E.; ARMITAGE, A.; IRVINE, R.; JOHNSTON, P.; MCDONALD, M.; MONTGOMERY, D.; NICOLSON, L.; ROBERTSON, E.; WEIR, W.; ADDIE, D. D. Diagnosis of non-effusive feline infectious peritonitis by reverse transcriptase quantitative PCR from mesenteric lymph node fine-needle aspirates. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 10, p. 910-921, 2019. DOI:10.1177/1098612X18809165

EMMLER, L.; FELTEN, S.; MATIASEK, K.; BALZER, H-J; PANTCHEV, N.; LEUTENEGGER, C.; HARTMANN, K. Feline coronavirus with and without spike gene mutations detected by real-time RT-PCRs in cats with feline infectious peritonitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 8, p. 791-799, 2019. <https://doi.org/10.1177/1098612X19886671>

EVASON, M., & WEESE, S. **Infectious Diseases of the Dog and Cat: A Color Handbook**. CRC Press. 2019. 1^o ed. <https://doi.org/10.1201/9780429186646>

FELTEN, S.; WEIDER, K.; DOENGES, S.; GRUENDL, S.; MATIASEK, K.; HERMANN, W.; MUELLER, E.; MATIASEK, L.; FISCHER, A.; WEBER, K.; HIRSCHBERGER, J.; WESS, G.; HARTMANN, K. Detection of feline coronavirus spike gene mutations as a tool to diagnose feline infectious peritonitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 4, p. 321-335, 2017a. DOI: 10.1177/1098612X15623824

FELTEN, S.; LEUTENEGGER, C. M.; BALZER, H-J; PANTCHEV, N.; MATIASEK, K.; WESS, G.; EGBERINK, H.; HARTMANN, K. Sensitivity and specificity of a real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction detecting feline coronavirus mutations in effusion and serum/plasma of cats to diagnose feline infectious peritonitis. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 228, 2017b. DOI: 10.1186/s12917-017-1147-8

FISCHER, Y.; WEBER, K.; SAUTER-LOUIS, C.; HARTMANN, K. The Rivalta's test as a diagnostic variable in feline effusions--evaluation of optimum reaction and storage conditions. **Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere**, v. 41, n. 5, p. 297-303, 2013. DOI: 10.1055/s-0038-1623722

GROOT, R. J. de, HORZINEK M.C. Feline Infectious Peritonitis. In: Siddell S.G. **The Coronaviridae. The Viruses**. Springer, Boston, MA. 1995. 293-315 p.

HAAKE, C.; COOK, S.; PUSTERLA, N.; MURPHY, B. Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features. **Viruses**, v. 12, n. 9, p. 1023, Sept. 2020. <https://doi.org/10.3390/v12091023>

HARTMANN, K.; BINDER, C.; HIRSCHBERGER, J.; COLE, D.; REINACHER, M.; SCHROO, S.; FROST, J.; EGBERINK, H.; LUTZ, H.; HERMANN, W. Comparison of Different Tests to Diagnose Feline Infectious Peritonitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 6, p. 781-790, 2003. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02515.x

HARTMANN K. Feline infectious peritonitis. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 35, n. 1, p. 39-79, 2005. DOI: 10.1016/j.cvsm.2004.10.011. PMID: 15627627; PMCID: PMC7114919.

HARTMANN, K.; RITZ, S. Treatment of cats with feline infectious peritonitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 123, p. 172-175, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.01.026>

HUGO, T. B.; HEADING, K. L. Prolonged survival of a cat diagnosed with feline infectious peritonitis by immunohistochemistry. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 56, n. 1, p. 53-58, 2015. PMID: 25565715; PMCID: PMC4266056

ISHIDA, T.; SHIBANAI, A.; TANAKA, S.; UCHIDA, K.; MOCHIZUKI, M. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, n. 2, p. 107-109, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.08.011>

KAMESHIMA, S.; KIMURA, Y.; DOKI, T.; TAKANO, T.; PARK, C. H.; ITOH, N. Clinical efficacy of combination therapy of itraconazole and prednisolone for treating effusive feline infectious peritonitis. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 82, n. 10, p. 1492-1496, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0049>

KIM, Y.; MANDADAPU, S. R.; GROUTAS, W. C.; CHANG, K. Potent inhibition of feline coronaviruses with peptidyl compounds targeting coronavirus 3c-like protease. **Antiviral Research**, v. 97, n. 2, p. 161-168, 2013. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.11.005

KIM, Y.; LIU, H.; KANKANAMALAGE, A. C. G.; WEERASEKARA, S.; HUA, D. H.; GROUTAS, W. C.; CHANG, K.; PEDERSEN, N. C. Reversal of the progression of fatal coronavirus infection in cats by a broad-spectrum coronavirus protease inhibitor. **PLOS Pathogens**, v. 12, n. 3, p. e1005531, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005531>

KENNEDY, M. A. Feline Infectious Peritonitis: Update on Pathogenesis, Diagnostics, and Treatment. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 50, n. 5, p. 1001-1011, 2020. DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561620300425>

LEGENDRE, A. M.; BARTGES, J. W. Effect of Polyprenyl Immunostimulant on the survival times of three cats with the dry form of feline infectious peritonitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 8, p. 624-626, 2009. DOI: 10.1016/j.jfms.2008.12.002

LEGENDRE, A. M.; KURITZ, T.; GALYON, G.; BAYLOR, V. M.; HEIDEL, R. E.

Polyprenyl immunostimulant Treatment of cats with Presumptive non-effusive Feline infectious Peritonitis in a Field study. **Journal Frontiers in Veterinary Science**, v. 4, n. 7, p. 1-16, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00007>

LEWIS, K. M., O'BRIEN, R. T. Abdominal Ultrasonographic Findings Associated With Feline Infectious Peritonitis: A Retrospective Review of 16 Cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 46, n. 3, p. 152-160, 2010. DOI: <https://doi.org/10.5326/0460152>

LITTLE, S. E. **O gato: medicina interna**. tradução Roxane Gomes dos Santos Jacobson, Idilia Vanzellotti. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca. 2015. 1483-1494 p.

LUYTJES W. Coronavirus Gene Expression. In: Siddell S.G. **The Coronaviridae. The Viruses**. Springer, Boston, MA. 1995. cap. 3, 33-54 p.

MASSITEL, I. L.; VIANA, D. B.; FERRANTE M. Peritonite infecciosa felina: Revisão. **Pubvet**, v. 15, n. 1, p. 143, 2021. DOI: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n01a740.1-8>

MORAILLON R.; YVES L.; DIDIER B.; ODILE S. **Manual Elsevier de Veterinária - Diagnóstico e Tratamento de Cães, Gatos e Animais Exóticos**. Rio de Janeiro. Ed. Elsevier. 7^a ed. 2013. 856 p.

MURPHY, B. G.; PERRON, M.; MURAKAMI, E.; BAUER, K.; PARK, Y.; ECKSTRAND, C.; LIEPNIEKS, M.; PEDERSEN, N. C. The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies. **Veterinary Microbiology**, v. 219, p. 226-233, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.04.026>

NELSON, R. G., COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 1^o ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 2001. 371-378 p.

NORSWORTHY, G. D; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **O Paciente Felino**. 2. ed. São Paulo: Manole. 2004. 248-252 p.

OLIVEIRA, F. N. de; RAFFI, M. B.; SOUZA, T. M. de; BARROS, C. S. L de. Peritonite infecciosa felina: 13 casos. **Revista Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 5, p. 905-911, set./out. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782003000500018>

PEDERSEN N. C. Virologic and Immunologic Aspects of Feline Infectious Peritonitis Virus Infection. In: Lai M.M.C., Stohlman S.A. **Coronaviruses. Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 218. Springer, Boston, MA. 1987.

PEDERSEN, N. C, ALLEN C. E, LYONS L. A. Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 6, p. 529-541, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.02.006>

PEDERSEN, N. C. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. **Journal of Feline Medicine and Surger**, v. 11, p. 225-258, 2009. DOI: [10.1016/j.jfms.2008.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.09.008)

PEDERSEN, N. C. An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. **The Veterinary Journal**, v. 201, n. 2, p. 133-141, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.04.016>

PEDERSEN, N. C.; KIM, Y.; LIU, H.; KANKANAMALAGE, A. C. G.; ECKSTRAND, C.; GROUTAS, W. C.; BANNASCH, M.; MEADOWS, J. M.; CHANG, K.-Ok. Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 4, p. 378-392, 2017. DOI:10.1177/1098612X17729626

PEDERSEN, N. C.; PERRON, M.; BANNASCH, M.; MONTGOMERY, E.; MURAKAMI, E.; LIEPNIEKS, M.; LIU, H.. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 4, p. 271-281, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X19825701>

PORTER E, T. S; DAY M. J, HARLEY, R.; KIPAR, A.; SIDDELL, S.G.; HELPS, C.R. Amino acid changes in the spike protein of feline coronavirus correlate with systemic spread of virus from the intestine and not with feline infectious peritonitis. **Veterinary Research**, v. 45, n. 1, p. 1-11, 2014. DOI: 10.1186/1297-9716-45-49.

RIEMER, F.; KUEHNER, K. A.; RITZ, S.; SAUTER-LOUIS, C.; HARTMANN, K. Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis – a retrospective study of 231 confirmed cases (2000–2010). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, n. 4, p. 348-356. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X15586209>

RITZ, S.; EGBERINK, H.; HARTMANN, K. Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 6, p. 1193-1197, 2007. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01937.x>

ROTTIER P. J. M. The Coronavirus Membrane Glycoprotein. In: Siddell S.G. **The Coronaviridae: the viruses**. Springer, Boston, MA. 1995. cap 6, 115-139 p.

ROTTIER, P. J.; NAKAMURA, K.; SCHELLEN, P.; VOLDERS, H.; HAIJEMA, B. J. Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. **Journal of Virology**, v. 79, n. 22, p. 14122-14130, 2005. DOI: 10.1128/JVI.79.22.14122-14130.2005

SHERDING, R. G. Peritonite infecciosa felina. In: BIRCHARD, S. J; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. 3º ed. São Paulo: Roca, 2008. 2072 p.

SPENCER, S. E.; KNOWLES, T.; RAMSEY, I. K.; TASKER, S. Pyrexia in cats: Retrospective analysis of signalment, clinical investigations, diagnosis and influence of prior treatment in 106 referred cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 11, p. 1-8, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X17733624>

SPADIN, M. K. L. **Peritonite Infecciosa Felina (PIF)** - Revisão de literatura e relato de caso. Trabalho Monográfico de Conclusão do Curso de Pós-graduação Latu Sensu em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais. Ciências Veterinárias, UFPR: Curitiba, 2008.

Disponível em

<<https://docplayer.com.br/14700879-Michele-keyko-lenz-spadin-peritonite-infecciosa-felina-pif-revisao-de-literatura-e-relato-de-caso.html>> Acesso em 17 mar. 2021.

TAKANO, T.; KATOH, Y.; DOKI, T.; HOHDATSU, T. Effect of chloroquine on feline infectious peritonitis virus infection in vitro and in vivo. **Antiviral Research**, v. 99, p. 100-107, may. 2013. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.04.016

TAKANO, T.; ENDOH M.; FUKATSU H.; SAKURADA H.; DOKI T.; HOHDATSU T. The cholesterol transport inhibitor U18666A inhibits type I feline coronavirus infection. **Antiviral Research**, v. 145, p. 96-102, 2017. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.07.022.

TAKANO, T.; AKIYAMA, M.; DOKI, T.; HOHDATSU T.; Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection. **Veterinary Research**, v. 50, n. 1, p. 1-6, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13567-019-0625-3>

TAKANO, T.; SATOH, K.; DOKI, T.; TANABE, T.; HOHDATSU, T. Antiviral Effects of Hydroxychloroquine and Type I Interferon on In Vitro Fatal Feline Coronavirus Infection. **Viruses**, v. 12, n. 5, p. 576, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12050576>

TANAKA, Y.; SATO, Y.; SASAKI, T. Feline coronavirus replication is affected by both cyclophilin A and cyclophilin B. **Journal of General Virology**, v. 98, n. 2, p. 190-200, Feb. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000663>

TASKER, S.; GUNN-MOORE, D. Differential diagnosis of ascites in cats. **In Practice**, v. 22, n. 8, p. 472- 479, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1136/inpract.22.8.472>

TASKER, S.; HOSIE M.; MOSTL K.; BARALON C.; ADDIE D.; BELÁK S.; EGBERINK H.; FRYMUS T.; HARTMANN K.; LEHMANN R.; LLORET A.; LUTZ H.; MARSILIO F.; PENNISI M.; THIRY E.; TRUYEN U.; **ABCD guidelines - updated feline infectious peritonitis**. mar. 2021. Disponível em:<<http://www.abcdcatsvets.org/feline-infectious-peritonitis/#Acknowledgement>> Acesso em 04 mai. 2021.

TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. JR. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécies canina e felina**. 5^{ed}. São Paulo: Manole, 2014. 1560 p.

TSAI, H. Y.; CHUEH, L. L.; LIN, C. N.; SU, B. L. Clinicopathological findings and disease staging of feline infectious peritonitis: 51 cases from 2003 to 2009 in Taiwan. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 2, p. 74-80, 2011. DOI:10.1016/j.jfms.2010.09.014

YAN, V. C.; MULLER F. Advantages of the Parent Nucleoside GS-441524 over Remdesivir for Covid-19 Treatment. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 11, p. 1361-1366, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00316>

YIN, Y.; LI, T.; WANG, C.; LIU X.; OUYANG H.; JI W.; LIU J.; LIAO X.; LI J.; HU C.; A retrospective study of clinical and laboratory features and treatment on cats highly suspected of feline infectious peritonitis in Wuhan, China. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-9, Mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84754-0>

WORTHING, K. A.; WIGNEY, D. I.; DHAND, N. K.; FAWCETT, A.; MCDONAGH, P.; MALIK, R.; NORRIS, J. M. Risk factors for feline infectious peritonitis in Australian cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 6, p. 405-412, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X12441875>