Uso da medicação GS-441524 em felino portador de Peritonite Infecciosa Felina - Relato de Caso

Nathália Helena Fernandes Crepaldi [1]*, Regina Maria Nascimento Blaitt[2]

[1]Graduanda do curso de Medicina Veterinária - Universidade de Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brasil.
[2]Docente do curso de Medicina Veterinária - Universidade de Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brasil
**Autor para correspondência, E-mail: nathaliahfcrepaldi@hotmail.com*

Resumo. A Peritonite Infecciosa Felina (PIF) é uma doença fatal causada por um coronavírus entérico. A doença pode ser efusiva ou úmida, caracterizada pelo acúmulo de líquido na cavidade torácica/abdominal, ou não efusiva (seca), sem efusão. Os gatos podem apresentar diversos sintomas, como, distensão abdominal, febre, anorexia, perda de peso, icterícia, entre outros. O diagnóstico baseia-se nos sinais clínicos, histórico do animal, exames de biópsia, além do RT-PRC, porém, a forma mais eficiente de se diagnosticar a doença é o histopatológico de fragmento de biópsia ou amostra de necropsias granulomatosas. A doença é altamente contagiosa e transmitida por excreções de portadores do vírus, sendo os locais de maior aglomeração dos animais, como gatis e abrigos, os principais focos de contaminação. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um felino portador de Peritonite Infecciosa Felina (PIF), que foi atendido em um Hospital Veterinário na cidade de Sorocaba. O animal sem raça definida possuía 7 meses e apresentou sinais e exames laboratoriais compatíveis com a doença. Notou-se abdômen distendido e febre de 40,1 graus, além de alterações no hemograma (trombocitopenia, anemia) e líquido na cavidade abdominal (indicado pela ultrassonografia). Foi realizado teste de Rivalta que indicou potencial positivo para PIF. Estudos recentes têm demonstrado resultados promissores no uso da molécula GS-441524 para o tratamento da PIF. Sendo assim, o animal foi submetido a um tratamento de 12 semanas com o medicamento, apresentando melhora significativa no quadro e sem recidiva até o presente momento.

Palavras chave: infecção, GS-441524, peritonite infecciosa felina

Use of the medication GS-441524 in a feline carrier of Feline Infectious Peritonitis - Case Report

Abstract. Feline Infectious Peritonitis (FIP) is a fatal disease caused by an enteric coronavirus. The disease can be effusive or wet, characterized by the accumulation of fluid in the thoracic/abdominal cavity, or non-effusive (dry), without effusion. Cats may present various symptoms such as abdominal distension, fever, anorexia, weight loss, jaundice, among others. Diagnosis is based on clinical signs, animal history, biopsy exams, and RT-PCR, but the most efficient way to diagnose the disease is through histopathological examination of biopsy fragments or granulomatous necropsy samples. The disease is highly contagious and transmitted through the excretions of virus carriers, with places where animals gather, such as catteries and shelters, being the main sources of contamination. The aim of this work is to report the case of a feline carrier of Feline Infectious Peritonitis (FIP), which was treated at a Veterinary Hospital in the city of Sorocaba. The mixed-breed animal was 7 months old and presented signs and laboratory exams compatible with the disease. Abdominal distension and a fever of 40.1 degrees were noted, as well as alterations in the blood count (thrombocytopenia, anemia), and fluid in the abdominal cavity (indicated by ultrasonography). The Rivalta test was performed, which indicated a potential positive for FIP. Recent studies have demonstrated promising results in the use of the molecule GS-441524 for the treatment of FIP. Therefore, the animal underwent a 12-week treatment with the medication, presenting significant improvement in the condition and without recurrence until the present moment.

Keywords: infection, GS-441524, feline infectious peritonitis

Uso de la medicación GS-441524 en un felino portador de Peritonitis Infecciosa Felina - Informe de Caso

Resumen. La Peritonitis Infecciosa Felina (PIF) es una enfermedad fatal causada por un coronavirus entérico. La enfermedad puede ser efusiva o húmeda, caracterizada por la acumulación de líquido en la cavidad torácica/abdominal, o no efusiva (seca), sin efusión. Los gatos pueden presentar diversos síntomas, como distensión abdominal, fiebre, anorexia, pérdida de peso, ictericia, entre otros. El diagnóstico se basa en los signos clínicos, historial del animal, exámenes de biopsia, además del RT-PRC, pero la forma más eficiente de diagnosticar la enfermedad es el histopatológico de fragmento de biopsia o muestra de necropsias granulomatosas. La enfermedad es altamente contagiosa y se transmite por excreciones de portadores del virus, siendo los lugares de mayor aglomeración de animales, como gateras y refugios, los principales focos de contaminación. El objetivo de este trabajo es relatar el caso de un felino portador de Peritonitis Infecciosa Felina (PIF), que fue atendido en un Hospital Veterinario en la ciudad de Sorocaba. El animal sin raza definida tenía 7 meses y presentó signos y exámenes de laboratorio compatibles con la enfermedad. Se notó abdomen distendido y fiebre de 40,1 grados, además de alteraciones en el hemograma (trombocitopenia, anemia) y líquido en la cavidad abdominal (indicado por la ultrasonografía). Se realizó una prueba de Rivalta que indicó potencial positivo para PIF. Estudios recientes han demostrado resultados prometedores en el uso de la molécula GS-441524 para el tratamiento de la PIF. Por lo tanto, el animal fue sometido a un tratamiento de 12 semanas con el medicamento, presentando una mejora significativa en el cuadro y sin recidiva hasta el momento presente.

Palabras clave: infección, GS-441524, peritonitis infecciosa felina

Introdução

A Peritonite Infecciosa Felina (PIF) é uma doença imunomediada sistêmica fatal e progressiva (Jericó et al., 2015) descrita desde a década de 60, causada por um coronavírus felino entérico (FECoV), que, na sua forma não mutada, causa enterite, e quando mutada, causa PIF. (Fernandes et al., 2015). O vírus pertence à família *coronaviridae*, podendo sobreviver no ambiente seco por vários dias, e no ambiente úmido de 3 a 7 semanas (Murphy et al, 1999).

Embora seja descrita em felinos com menos de três anos de idade, a afecção pode afetar gatos de todas as idades, sendo os machos mais suscetíveis que as fêmeas (Nelson & Couto, 2015). Por ser uma contaminação oro-fecal de excreções do portador, a eliminação do vírus se dá pelas fezes ou por líquidos corporais. Após a ingestão, o vírus infecta as células do epitélio intestinal e se dissemina no restante do organismo através da infecção de macrófagos e monócitos (Casagrande & Machado, 2016). A expectativa de vida de gatos com PIF é de cerca de 2 a 5 semanas após o início das manifestações clínicas e a principal via de contaminação são os locais de maiores aglomerações dos animais, como gatis e abrigos (Jericó et al., 2015).

A doença pode ser classificada como efusiva ou úmida (forma aguda da doença), e não efusiva ou seca (Silva et al., 2017). A PIF efusiva, foco do presente trabalho, é caracterizada pelo acúmulo de líquido na cavidade torácica e/ou abdominal devido à má perfusão sanguínea (Silva et al., 2017; Massitel et al., 2020). O envolvimento de muitos vasos sanguíneos resulta em aumento da permeabilidade vascular e derrame de exsudato rico em proteínas para a cavidade (Ramsey & Tennant, 2010).

O paciente com quadro de PIF efusiva apresenta distensão do abdômen em decorrência do líquido ascítico. Além disso pode apresentar febre, anorexia, perda de peso, icterícia e linfadenomegalia mesentérica, diarreia, sinais neurológicos, oftalmológicos e palidez (anemia) (Jericó et al., 2015). Em casos de efusão torácica, o animal pode apresentar dispneia ou taquipneia pela falta de expansão pulmonar (Birchard & Sherding, 2008). A efusão pode ser confirmada por meio de radiografia, ultrassonografia ou abdominocentese (Spadin, 2008).

A PIF não efusiva ou seca possui sinais clínicos inespecíficos como apatia e anorexia (Jericó et al., 2015), podendo apresentar linfonodos mesentéricos palpáveis e lesões oculares (Addie, 2015). Essa forma da doença possui um diagnóstico mais difícil, pois, embora não leve ao desenvolvimento de efusões, em achados de necrópsia pode apresentar lesões inflamatórias - de granulomatosas a piogranulomatosas - no parênquima de qualquer órgão (Megid et al., 2016).

O diagnóstico da enfermidade baseia-se no histórico do animal, em sinais clínicos, achados em biópsias, necropsias e exames de fezes. Embora não seja um método definitivo, o diagnóstico também pode ser feito através do RT-PCR, onde detecta-se o Coronavírus Felino em efusões cavitárias, punção de linfonodos mesentéricos ou líquor (Hartmann, 2005). De acordo com Spadin (2008), o método diagnóstico mais eficiente é o histopatológico de fragmento de biópsia ou amostras de necrópsia de piogranulomas. Se positivo, o exame indicará inflamações predominantemente granulomatosas ao redor de vasos (especialmente de vênulas). Além disso, poderá ser observado diferentes níveis de perivasculite e vasculite piogranulomatosa.

Por se tratar de uma doença para a qual ainda não existe cura definitiva, o tratamento atual possui como principal objetivo o controle da resposta imune, sendo assim, um tratamento de suporte (Barros, 2014). Esse tratamento envolve o uso de corticosteroides para suprimir a resposta inflamatória, como a prednisona e a dexametasona (Kennedy, 2020). Além disso, também prevê o uso de fluidoterapia (reposição de eletrólitos) e de antibióticos em casos de infecções ou lesões secundárias (Crivellentin & Borin-Crivellentin, 2015).

Para prevenção da doença, uma série de medidas devem ser tomadas em conjunto a fim de reduzir a manifestação do vírus em gatis. Assim sendo, a manutenção da higiene é considerada o método mais eficaz para prevenir a ocorrência da peritonite infecciosa felina. (Jericó et al., 2015).

Até o ano de 2019 as perspectivas para um paciente de PIF eram de prognóstico reservado. Porém, um estudo publicado por Pedersen et al. (2019) apresentou resultados positivos diante dessa doença. O autor utilizou-se do análogo de nucleosídeo GS-441524, uma molécula com ação antiviral que, ao ser utilizada no tratamento de 31 felinos acometidos pela PIF, indicou melhora significativa no quadro clínico de 24 animais. A aplicação da GS-441524 no tratamento da PIF será melhor detalhada posteriormente.

Esse trabalho tem como objetivo descrever um relato de caso de Peritonite Infecciosa Felina, atendido em um Hospital Veterinário da região de Sorocaba no ano de 2021, onde serão discutidos o uso e os resultados obtidos através da aplicação da nova molécula para o tratamento da enfermidade. Os dados aqui apresentados estão registrados no sistema do Hospital Veterinário em que o paciente foi atendido.

Relato do caso clínico

No dia 30 de dezembro de 2021 no município de São Paulo, foi atendido um felino, macho, SRD, castrado, com 7 meses de idade e pesando 2,7 kg. Tutora relatou emagrecimento progressivo e anorexia. O animal não possuía carteira de vacinação e vermifugação, além de conviver com mais 10 gatos em um gatil.

No exame clínico geral apresentou mucosas normocoradas, febre de 40,1 graus e abdômen distendido. Foi realizado exame hematológico - que indicou discreta trombocitopenia - e ultrassonografia abdominal, que revelou a presença de líquido livre na cavidade abdominal (Figura 1).

Devido a suspeita da Peritonite Infecciosa Felina, de acordo com o histórico do animal, sinais clínicos e hematológicos, o Médico Veterinário responsável optou pela realização do teste de Rivalta com o líquido ascítico, indicando resultado compatível para a doença.

No retorno do dia 03 de janeiro de 2022 o animal apresentou piora do quadro clínico e a tutora optou pela internação, onde foi administrado Dexametasona (anti-inflamatório esteroidal) na dose de 0,3mg/kg e polivitamínico, além de fluidoterapia para reposição e correção da desidratação.

No mesmo dia o paciente apresentou alterações no quadro respiratório, sendo necessária a intervenção de oxigenoterapia. Posteriormente, foram repetidos os exames hematológicos, acrescentados exames bioquímicos (ureia, creatinina, ALT, fosfatase alcalina) e solicitada radiografia torácica (Figura 2). Os resultados indicaram piora na trombocitopenia, com 77.000 de plaquetas (referência 300.000 a 800.000), hematócrito em 16% (24-45%), creatinina em 0,7 mg/dl (<1,6), UREIA

55 MG/DL (30-60) ALT 23,0 U/L (<75) e fosfatase alcalina de 29,0 U/L (<100). Além disso, o exame de imagem indicou a presença de efusão torácica difusa. As mucosas do animal se apresentaram levemente ictéricas e com elevado grau de desidratação.

A fim de fornecer conforto e qualidade de vida para o animal, foi realizada drenagem pleural para alívio respiratório e continuados os tratamentos anteriormente prescritos.

O quadro clínico do paciente foi apresentado à tutora, informando-a que por se tratar de uma doença ainda sem cura, o prognóstico é desfavorável e os cuidados podiam passar a ser paliativos. Foi apresentada a possibilidade do tratamento com a GS-441624 e a eficácia indicada pelos recentes estudos, porém, por ser uma medicação não comercializada no Brasil, seu custo é elevado. A tutora se interessou pela informação e de forma independente buscou importar a medicação.

O paciente iniciou o tratamento no dia 31 de janeiro de 2022 com a dose de 0,8 mg/kg uma vez ao dia. Foi orientado o tratamento por 12 semanas, bem como o acompanhamento do quadro clínico, peso e dosagem da medicação. A dose deveria ser ajustada conforme o ganho de peso do animal.

Durante o uso da medicação o Médico Veterinário optou por continuar o tratamento com suplementos vitamínicos (Metacell) e passagem de sonda esofágica para alimentação, até que o animal conseguisse de forma espontânea se alimentar bem.

Após duas semanas de cuidados intensivos, o felino apresentou melhora significativa no seu quadro clínico, mostrando-se mais alerta, melhora do quadro respiratório e da coloração das mucosas. Os exames laboratoriais foram repetidos, dessa vez apresentando hematócrito em 35%, plaquetas em 200.000, ureia em 59,0 mg/dl, ALT 42,0 U/D e fosfatase alcalina 43 U/L. Após 45 dias do início das aplicações do tratamento, a tutora relatou que o animal estava mais ativo e com ganho de peso. Foi retirada a sonda esofágica pois o animal estava apto a se alimentar sozinho.

O animal concluiu o ciclo de 12 semanas da aplicação da medicação com ajuste de dose em relação ao peso. Até o presente momento o paciente se encontra estável e sem alterações clínicas. Além disso, foi ressaltada à tutora, a importância do acompanhamento semestral de exames laboratoriais e de imagem.

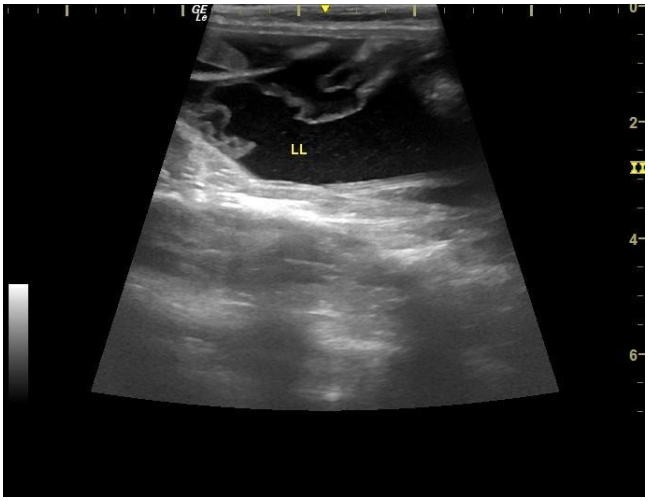

Figura 1. Líquido livre na cavidade abdominal.

Figura 2. Radiografia torácica.

Discussão

De acordo com Casagrande & Machado (2016), a transmissão do vírus da peritonite infecciosa felina ocorre com maior frequência em gatis e outros ambientes com grande número de gatos, devido a facilidade da transmissão por via oral-fecal. Sendo assim, a informação de que o paciente apresentado residia em um gatil com outros dez animais, foi de grande ajuda para orientar o médico veterinário no diagnóstico e tratamento da enfermidade.

Os sinais clínicos apresentados pelo animal foram compatíveis com a enfermidade, que, conforme relatado por Pedersen (2019), se manifesta por meio de sintomas como febre, apatia, perda de peso, acúmulo de líquido na cavidade abdominal, dificuldade de respirar e sinais neurológicos. Entretanto, a doença apresenta sinais inespecíficos, que podem ser confundidos com outras enfermidades de origem infecciosa.

Segundo Nelson & Couto (2015), a avaliação do líquido cavitário tem grande importância no diagnóstico presuntivo da PIF. O animal relatado apresentava líquido na cavidade abdominal na primeira consulta, e posteriormente, na cavidade torácica. O fluido em questão possui coloração amarela, apresenta viscosidade e é transparente, além de conter uma alta concentração de proteínas (especialmente a fibrina) (Jones et al., 2000).

Os líquidos cavitários podem ser classificados como transudato e exsudato modificado. O teste de Rivalta é um importante marcador para fazer a diferenciação desses líquidos. Nesse método, é adicionada uma gota do líquido coletado em uma solução de ácido acético. Se positivo para PIF, o líquido irá se precipitar devido à alta concentração proteica. Caso contrário, o líquido irá se diluir rapidamente (Hartmann, 2005).

A realização de exames de imagem - como a radiografia e a ultrassonografia - pode ser útil na detecção de efusões pleurais e abdominais, bem como na identificação de alterações em órgãos afetados pela doença (Fraga et al., 2011). No gato atendido, o exame ultrassonográfico realizado inicialmente indicou líquido livre na cavidade abdominal e em um segundo momento, também foi detectado líquido na cavidade torácica.

Nos exames hematológicos, as alterações comumente vistas são: leucocitose ou leucopenia, anemia regenerativa, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, proteínas totais aumentadas, alterações de enzimas hepáticas, ureia, creatinina e bilirrubina, dependendo do órgão afetado pela infecção. Também pode ser observada a presença de icterícia por consequência de danos hepáticos graves (Hartmann, 2005; Little, 2016).

No caso apresentado foram observadas algumas dessas alterações hematológicas. A trombocitopenia é o achado mais comum em pacientes de PIF, que pode ocorrer também devido a destruição plaquetária imunomediada. Essa destruição ocorre quando os anticorpos se ligam à superfície das plaquetas, levando à destruição pelos macrófagos. Além disso, uma infecção viral, como a PIF, pode ser a causa primária dessa destruição plaquetária (Sykes, 2013).

Nos exames bioquímicos o animal apresentou alterações para ureia, creatinina, ALT e FA, o que pode indicar o envolvimento dos órgãos abdominais. Os achados encontrados neste caso são consistentes com as descrições de felinos com PIF feitas por Birchard & Sherding (2008).

De acordo com Little (2016), o tratamento da PIF envolve a modulação ou a supressão da resposta imunológica, como a administração de citocinas (interferona), que acelera a resposta mediada por células, e os imunossupressores, como a prednisolona ou ciclofosfamida, para inibir a resposta imunológica. O felino relatado foi submetido ao uso de Dexametasona na dose de 0,3mg/animal, anti-inflamatório e imunossupressor, que atua na resposta inflamatória.

Além desses medicamentos, o tratamento com a GS-441524 vem se solidificando como uma alternativa viável no tratamento da PIF nos últimos anos. Segundo Pedersen (2019), esse medicamento é um análogo de nucleosídeo, que, ao ser incorporado ao RNA viral durante a replicação, interrompe esse processo e impede a propagação do vírus. Para o estudo em questão, a GS-441524 foi fornecida pela empresa farmacêutica Gilead Sciences. Estudos anteriores mostraram que medicamentos similares (GS-5734 - Remdesivir) apresentaram resultados promissores no tratamento de outras doenças causadas por coronavírus, como a Ebola e a Covid-19. Esses trabalhos estimularam os estudos da GS-441524 como potencial tratamento para a PIF (Pedersen, 2019). Entretanto, a droga ainda não é comercializada em diversos países, incluindo o Brasil.

De acordo com o mesmo autor, o tratamento com a GS-441524 foi eficaz no combate à doença em 83% dos gatos tratados, além dos poucos efeitos colaterais observados durante a realização do estudo, evidenciando a segurança do medicamento. O estudo utilizou 31 gatos com idades entre 3,4 e 73 meses, onde 26 eram portadores de PIF efusiva e 5 apresentavam a forma não efusiva da doença. Os animais foram submetidos ao tratamento na dose de 2,0 mg/kg via subcutânea a cada 24 horas por pelo menos 12 semanas. Posteriormente, a dose foi aumentada para 4,0 mg/kg a cada 24 horas, em casos em que o tratamento teve que ser estendido ou quando ocorreram recidivas da doença.

Conclusão

A Peritonite Infecciosa Felina é uma doença de difícil diagnóstico, com tratamento de suporte e alta taxa de mortalidade. Geralmente, os felinos são submetidos à eutanásia ou morrem em questão de dias ou meses após o desenvolvimento dos sintomas clínicos.

A chegada da nova molécula GS-4415424 tem sido um importante avanço no tratamento da enfermidade em felinos. Seus resultados promissores têm prolongado a vida de muitos gatos e apresentado segurança e eficácia durante todo o tratamento. Porém, ainda são necessários mais estudos e investimentos para aumentar a disponibilidade do medicamento e torná-lo mais acessível, de modo a permitir que um maior número de tutores tenha acesso ao tratamento no Brasil.

Referências bibliográficas:

Addie, D. (2015). Infecções pelo coronavírus felino. Doenças Infecciosas em Cães e Gatos. 4a Ed. Roca, São Paulo, 95–112.

Barros, A. R. T. D. (2014). Peritonite infecciosa felina: estudo retrospectivo de 20 casos clínicos (Dissertação de Mestrado). http://hdl.handle.net/10437/5916

Birchard, S. J., & Sherding, R. G. (2008). Manual Saunders: clínica de pequenos animais. Roca. São Paulo.

Casagrande, T., & Machado, D. D. (2016). Peritonite Infecciosa Felina: Relato de dois casos clínicos. *Revista Ciência & Cidadania*, 2(1), 103

Crivellentin, L. Z., & Borin-Crivelletin, S. (2015). Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais. In *MedVet*.

Fernandes, M. H. V., Cargnelutti, J. F., Masuda, E. K., & Hübner, S. O. (2015). Peritonite Infeciosa Felina – Relato de Caso. *Science And Animal Health*, 3(2), 181. https://doi.org/10.15210/sah.v3i2.5490

Fraga, E., Barreiro, J. D., Goicoa, A., Espino, L., Fraga, G., & Barreiro, A. (2011). Abdominal ultrasonographic findings in dogs naturally infected with babesiosis. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52(3), 323–329.

Hartmann, K. (2005). Feline infectious peritonitis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *35*(1), 39-79. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.10.011

Jericó, M. M., Andrade Neto, J. P. D., & Kogika, M. M. (2015). Tratado de medicina interna de cães e gatos. Guanabara Koogan.

Jones, T. C., Hunt, R. D., & King, N. W. (2000). Patologia veterinária. 6ª Ed. Manole, São Paulo, 362-363.

Kennedy, M. A. (2020). Feline infectious peritonitis: update on pathogenesis, diagnostics, and treatment. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *50*(5), 1001-1011. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.05.002

Little, S. E. (2016). O gato: medicina interna. Roca. Rio de Janeiro.

Massitel, I. L., Viana, D. B., & Ferrante, M. (2020). Peritonite infecciosa felina: Revisão. *Pubvet*, *15*, 143. https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n01a740.1-8

Megid, J., Ribeiro, M. G., & Paes, A. C. (2016). Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia. Roca. Rio de Janeiro.

Murphy, F. A., Gibbs, E. P. J., Horzinek, M. C., & Studdert, M. J. (1999). *Veterinary Virology*. Elsevier Science.

Nelson, R., & Couto, C. G. (2015). Medicina interna de pequenos animais. Elsevier Brasil.

Pedersen, N. C., Perron, M., Bannasch, M., Montgomery, E., Murakami, E., Liepnieks, M., & Liu, H. (2019). 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*, *21*(4), 271-281. https://doi.org/10.1177/1098612X19825701

Ramsey, I.K., & Tennant, B.J (2010). Manual de Doenças Infecciosas em Cães e Gatos. Roca. São Paulo.

Silva, A. L., Medeiros, C. M., Prado, M. G., & Andreo, J. (2017). Peritonite Infecciosa Felina (PIF) – Revisão de Literatura. *Anais Do XX Simpósio de Ciências Aplicadas da FAEF*. Garça/SP: Editora FAEF, 39.

Spadin, M.K.L (2008). Peritonite Infecciosa Felina (PIF) - Revisão de Literatura e Relato de Caso. Monografia (Pós-graduação *Latu Sensu* em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais). Curitiba.

Sykes, J. E. (2013). Canine and feline infectious diseases-E-Book. Elsevier Health Sciences.