



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Milena Mayra Dias Silva

NOVAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA PERITONITE INFECCIOSA FELINA: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca
Examinadora da Universidade
Presidente Antônio Carlos, como
exigência parcial para obtenção
do título de Bacharel em
Medicina Veterinária .

Juiz de Fora
2024



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Milena Mayra Dias Silva

NOVAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA PERITONITE INFECCIOSA FELINA: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado na Universidade
Presidente Antônio Carlos, como
exigência parcial para obtenção
do título de Bacharel em
Medicina Veterinária.

Orientadora: Dra. Ana Paula
Falci Daibert.

Juiz de Fora
2024

Milena Mayra Dias Silva

**NOVAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA PERITONITE
INFECCIOSA FELINA: revisão de literatura**

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Ana Paula Falci Daibert

Prof^ª.Ms. Anna Marcella Neves Dias

M.V. Esp. Heloísa Detoni Oliveira

NOVAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA PERITONITE INFECCIOSA FELINA: revisão de literatura

NEW TREATMENT STRATEGIES FOR FELINE INFECTIOUS PERITONITIS: literature review

MILENA MAYRA DIAS SILVA ¹, ANA PAULA FALCI DAIBERT²,

Resumo

Introdução: O Coronavírus Felino afeta os gatos e pode causar a Peritonite Infecciosa Felina (PIF), principalmente em animais imunossuprimidos. Diagnosticada na década de 1960, a PIF é difícil de identificar e se manifesta com ou sem acúmulo de líquido, com sintomas variados. Os antivirais GS-441524 e Remdesivir têm efeitos indicados no tratamento, trazendo melhorias rápidas e sendo uma opção promissora para o controle da doença. **Objetivo:** Explorar as novas estratégias de tratamento da PIF com os antivirais GS-441524 e Remdesivir, analisando as vantagens, desvantagens, intercorrências, protocolos e formas de administração. **Métodos:** Esta pesquisa foi um estudo de revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio dos bancos eletrônicos tais quais Google acadêmico, Pubvet, Pubmed, Scielo, livros e dissertações. Foram adicionados trabalhos de literatura médico veterinária em línguas inglesa e portuguesa, publicados no período de 2004 a 2024. **Revisão de literatura:** A Peritonite Infecciosa Felina (PIF) é uma doença fatal causada pelo coronavírus felino (FCoV), que se prolifera principalmente em ambientes com muitos gatos e condições precárias de higiene. A infecção por FCoV pode ser assintomática, mas, em alguns casos, uma mutação permite a infecção sistêmica, causando lesão grave. A PIF se manifesta em duas formas: efusiva, com acúmulo de líquido no abdômen, e não efusiva, com lesões nos órgãos, podendo atingir os olhos e o sistema nervoso central. Recentemente, novos tratamentos antivirais, como o Remdesivir e seu derivado GS-441524 (GS), mostraram-se promissores, proporcionando uma taxa de cura superior a 90%. Apesar do custo elevado e da dificuldade de acesso em alguns países, esses medicamentos vêm oferecendo esperança para os gatos com PIF. **Considerações finais:** Concluiu-se que os antivirais GS e Remdesivir são promissores no tratamento da PIF. A versão oral do GS é vantajosa em relação à subcutânea por não causar lesões e dor da aplicação, embora seu custo seja mais elevado devido à maior concentração. Em contrapartida o Remdesivir é disponível apenas na forma injetável, e seu custo é mais elevado. A dificuldade de acesso a esses fármacos e o alto custo do tratamento são limitantes à sua ampla utilização.

Descritores: Felinos. Doenças infecciosas. GS-441524. Remdesivir. Coronavírus.

¹ Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG

² Médica veterinária, Professora do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, doutorado

Abstract

Introduction: Feline Coronavirus affects cats and can cause Feline Infectious Peritonitis (FIP), especially in immunosuppressed animals. First diagnosed in the 1960s, FIP is difficult to identify and can manifest with or without fluid accumulation, presenting various symptoms. The antiviral drugs GS-441524 and Remdesivir have shown positive effects in treatment, bringing rapid improvements and presenting a promising option for controlling the disease. **Objective:** To explore new treatment strategies for FIP using the antiviral drugs GS-441524 and Remdesivir, analyzing the advantages, disadvantages, complications, protocols, and methods of administration. **Methods:** This research involved a bibliographic review and critical analysis of studies obtained electronically from sources such as Google Scholar, Pubvet, Pubmed, Scielo, books, and dissertations. Veterinary literature in English and Portuguese, published between 2004 and 2024, was included. **Literature Review:** Feline Infectious Peritonitis (FIP) is a fatal disease caused by feline coronavirus (FCoV), which primarily spreads in environments with large numbers of cats and poor hygiene conditions. FCoV infection can be asymptomatic, but in some cases, a mutation allows systemic infection, causing severe damage. FIP manifests in two forms: effusive, with fluid accumulation in the abdomen, and non-effusive, with organ lesions that may affect the eyes and central nervous system. Recently, new antiviral treatments, such as Remdesivir and its derivative GS-441524 (GS), have shown promise, providing a cure rate above 90%. Despite high costs and limited accessibility in some countries, these medications are offering hope for cats with FIP. **Final Considerations:** It was concluded that the antiviral drugs GS and Remdesivir are promising for FIP treatment. The oral form of GS is advantageous over the subcutaneous form, as it does not cause injection-related lesions and pain, although its cost is higher due to the greater concentration needed. On the other hand, Remdesivir is only available in injectable form and is more expensive. Limited access to these drugs and the high cost of treatment are constraints to their widespread use.

Keywords: Felines. Infectious diseases. GS-441524. Remdesivir. Coronavirus

INTRODUÇÃO

O Coronavírus Felino é um vírus RNA de fita simples que acomete tanto os gatos selvagens quanto os domésticos, podendo causar problemas respiratórios e entéricos. A maioria dos gatos já possui esse vírus em sua microbiota, porém nem todos irão desenvolver a Peritonite Infecciosa Felina (PIF), apenas uma pequena porcentagem sofre a mutação do coronavírus entérico. É uma doença infecciosa comum em gatis, abrigos e ONGs por ser um vírus altamente contagioso e de alta transmissão pelo contato com as fezes, entretanto os mais acometidos são aqueles animais imunossuprimidos como os mais jovens, idosos ou que são positivos para FIV/Felv.¹

A PIF foi diagnosticada pela primeira vez na década de 60. Ao longo dos anos teve um aumento importante nos casos relatados em felinos do mundo todo, e até os dias de hoje, faltam comprovações das causas das mutações desse coronavírus entérico, assim como provas para averiguar se o vírus da PIF vem de mutações de origem entérica ou se existem outras linhagens. De qualquer maneira, estudos mostram diagnosticar as cepas do coronavírus através do RT-PCR, onde apontam RNA viral no íleo, cólon, e reto dos animais infectados.¹

A PIF é uma doença viral imunomediada classificada em forma efusiva (úmida) e não efusiva (seca), essa classificação se dá com base na quantidade de líquido cavitário, ascite (cavidade abdominal) ou hidrotórax (cavidade torácica).² Aqueles que apresentam uma resposta imune eficiente e que entram em contato com o coronavírus, conseguem eliminar a infecção, já os que possuem uma resposta imune humoral e parcial podem apresentar a forma não efusiva, assim como os que apresentam uma resposta imune humoral forte e pouca ou nenhuma resposta imune celular podem produzir anticorpos e desenvolvem a forma efusiva da doença.³

Os sinais clínicos são diversos e inespecíficos e a vasculite é considerada a principal forma de lesão. Mais de 80% dos casos correspondem à forma efusiva ou úmida que é caracterizada pela pericardite, pleurite ou peritonite, febre, anorexia, perda de peso, icterícia, linfadenomegalia mesentérica. Já a forma não efusiva é considerada mais desafiadora por seu difícil diagnóstico, pois seus sinais são inespecíficos, são eles: anorexia, apatia, diarreia crônica, convulsões, alterações oculares como uveíte, granuloma ocular, pneumonias piogranulomatosas, além de também lesões piogranulomatosas em órgãos como intestino, fígado, rins. Geralmente os órgãos abdominais são os mais acometidos.⁴

Em relação ao diagnóstico da PIF, ainda não há exames específicos, sendo assim, não se encontra um diagnóstico definitivo através apenas de testes sorológicos.⁶ Na rotina clínica o método mais eficaz é se basear na combinação de sinais clínicos característicos da doença, hiperglobulinemia, diminuição da albumina e exame de imunofluorescência indireta (IFA) quando possível.⁷

Os gatos sofrem de várias infecções virais muito semelhantes às dos humanos, entretanto o desenvolvimento de medicamentos antivirais para animais com PIF se encontra muito lento. As vacinas são ineficazes e a prevenção é extremamente difícil nos ambientes com vários gatos, gerando uma mortalidade de 0,3%-1,4% nos felinos em todo o mundo. Esses fatores tornam a PIF a melhor candidata para o desenvolvimento de um medicamento antiviral. Um dos medicamentos antivirais que tem se mostrado o mais eficaz contra o vírus de RNA é o pró-fármaco GS-5734 (Remdesivir) e seu nucleosídeo parental GS-441524 especificamente contra a infecção pelo coronavírus felino. Pequenas moléculas presentes no GS-441524 interferem diretamente nos processos replicativos codificados pelo vírus.⁵

Aplicações subcutâneas de GS-441524 na dose de 2 a 5 mg/kg, a cada 24 horas, durante 84 dias foi o protocolo seguido inicialmente.⁶ Porém é importante destacar que para os gatos que desenvolveram sinais neurológicos durante o tratamento, há a necessidade de melhor definição na dosagem ideal. As únicas reações adversas relatadas pela administração do GS-441524 foram reações cutâneas locais e desconforto após a injeção SC. Quando as dosagens apropriadas são administradas, dentro de 24 a 36 horas já é observado um avanço positivo no quadro clínico do animal acometido.⁷

Acredita-se que o Remdesivir seja aproximadamente equipotente ao GS-441524, ele é fornecido em um frasco de 100 mg que é reconstituído com 9 ml de água estéril e administrado na forma injetável de 10 mg/ml (10 mL por frasco após reconstituição).⁸

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi explorar as novas estratégias de tratamento da PIF com os antivirais GS-441524 e Remdesivir, analisando as vantagens, desvantagens, intercorrências, protocolos e formas de administração.

MÉTODOS

Este trabalho foi realizado por meio de revisão de literatura e busca de artigos dos bancos eletrônicos como Google acadêmico, Pubvet, Pubmed, Scielo. Além disso, foi realizada consulta em livros didáticos e publicações impressas periódicas, utilizando os

descritores “Felinos”. “Doenças infecciosas”. “GS-441524”. “Remdesivir”. “Coronavírus”. Foram adicionados trabalhos de literatura médico veterinária em línguas inglesa e portuguesa, publicados no período de 2004 a 2024.

REVISÃO DE LITERATURA

Peritonite Infecciosa Felina

O coronavírus SARS-CoV 2 mundialmente conhecido durante a pandemia global de COVID-19 está relacionado com um vírus específico de felinos, conhecido como coronavírus felino (FCoV). O FCoV é um vírus considerado onipresente em todo o mundo, de RNA de fita simples da família coronaviridae, é o agente causador de uma doença fatal denominada Peritonite Infecciosa Felina (PIF).^{9,10}

O FCoV é comumente encontrado em gatos que vivem em condições de superlotação como em gatis, abrigos para adoção, grupos de resgate, situações de acumulação de animais. Portanto, se torna comum quando as condições de vida são lotadas e precárias onde as caixas sanitárias e tigelas para alimentação são compartilhadas diariamente, pois esse vírus é altamente contagioso e se espalha facilmente por transmissão fecal-oral. Estudos realizados em gatos, antes e após serem colocados em abrigos na Califórnia, EUA, revelaram, após a admissão, uma prevalência global de eliminação de FCoV de 33% em todos os gatos e 90% em gatos jovens com menos de 56 semanas de idade.¹¹

Gatos filhotes em ambientes onde o FCoV é endêmico geralmente são infectados nas primeiras semanas de vida e esses gatos filhotes eliminam cargas virais mais elevadas do que comparados aos gatos mais velhos, isso é explicado pelo seu sistema imunológico imaturo, permitindo então que o vírus se replique de forma mais eficiente. O vírus se replica dentro das células epiteliais colunares apicais maduras das pequenas vilosidades intestinais, do duodeno distal ao ceco.¹¹

A PIF surge de uma forma mutada do FCoV em aproximadamente 5% dos gatos e mata cerca de 0,3 a 1,4% dos gatos em todo o mundo anualmente.⁹ As mutações conferem uma mudança de tropismo celular de enterócitos para monócitos e macrófagos, facilitando a distribuição sistêmica do coronavírus, os gatos infectados apenas com o vírus FCoV geralmente não apresentam sinais clínicos ou terão apenas uma gastroenterite leve auto limitada que comumente gera a diarreia. Mutações no gene que codifica o receptor de superfície viral Spike (S) estão associadas a uma expansão do

tropismo dos enterócitos para os macrófagos, que são as células de defesa do corpo, resultando em disseminação viral sistêmica que irá causar a perivasculite imunomediada e inflamação piogranulomatosa,¹⁰ ou seja, a resposta imune do gato também desempenha um papel na patogênese da PIF.¹²

É importante ressaltar que gatos quando infectados pelo FCoV e vivenciando momentos de constante estresse como, por exemplo, cirurgia, visita a um gatil, mudanças na rotina, entre outros, ficam predispostos ao desenvolvimento da PIF. A gestão do estresse é, portanto, uma tarefa crucial para o controle da doença. Após a infecção, o vírus FCoV é disseminado nas fezes em uma semana e a eliminação persiste por semanas, meses, até para a vida toda. Esses são denominados de portadores.¹³ Apesar de o FCoV ser altamente infeccioso, o vírus da PIF (PIFV) raramente se dissemina de forma horizontal. Os PIFV estão fortemente ligados às células e tecidos, o que torna sua eliminação pelas fezes geralmente improvável.¹⁴

A patologia da PIF foi classificada em duas formas: PIF efusiva (úmida) caracterizada por polisserosite torácica, derrame abdominal e vasculite; e uma PIF não efusiva (seca) caracterizada por lesões granulomatosas em órgãos. Essas duas formas refletem em extremos clínicos e são importantes apenas para fins de diagnóstico, pois não são duas entidades de doenças distintas.^{11,13}

Acerca dos sinais clínicos da doença, a vasculite é a lesão principal, seja na forma efusiva ou na forma seca, pela disseminação viral sistêmica. Filhotes de gatos com PIF geralmente são subdesenvolvidos e estão em baixo peso se comparados a ninhadas normais, em geral também apresentam febre, inapetência, icterícia (em ambas as formas), na palpação revela-se alças intestinais espessadas, linfadenopatia mesentérica ou superfícies serosas irregulares de órgãos abdominais. Na forma efusiva, apresentam ascite abdominal significativa, que pode até mesmo ser confundida com prenhez pelos tutores de gatas pela distensão abdominal. Também pode ocorrer efusão no tórax e/ou no saco pericárdico, gerando sinais como dispneia, taquipneia, respiração com a boca aberta e mucosas cianóticas.¹⁴

Na forma não efusiva não há efusões torácicas ou abdominais. Podem ocorrer alterações oculares como lesões granulomatosas, alterações da retina, uveíte, precipitados ceráticos, congestão aquosa, entre outros. As manifestações oculares podem ser as únicas ou combinadas com acometimento do sistema nervoso central (SNC) ou abdominal. O acometimento do SNC pode ser com lesões únicas ou multifocais, envolvendo a medula espinhal, nervos cranianos ou meninges, podendo causar crises

epiléticas, tremores, ataxia, nistagmo, depressão, alterações no comportamento ou na personalidade, paralisia, oscilação da cabeça, marcha em círculos, hiperestesia ou até mesmo incontinência urinária. A ocorrência de crises epiléticas indica dano cerebral extenso e prognóstico desfavorável.¹⁴

O diagnóstico da PIF é desafiador e é realizado pelo histórico do animal, sinais clínicos característicos da doença, alterações clínicas graves em conjunto a achados laboratoriais anormais sugestivos e exames de imagem, como a ultrassonografia.¹⁵

Apenas a sorologia ou um teste de RT-PCR constando positivo não são suficientes para tal diagnóstico. Portanto, os testes mais importantes não são laboratoriais, mas sim a anamnese e análise dos derrames pleurais e peritoneais (quando presentes), pois possuem valores preditivos positivos muito mais altos do que aqueles que usam sangue. Além disso, outros achados laboratoriais podem ajudar, como a leucocitose com neutrofilia e linfopenia, a hiperglobulinemia, a anemia não regenerativa, a hipoalbuminemia e o fibrinogênio elevado. O médico veterinário deve considerar tudo isso a fim de elaborar a suspeita e o diagnóstico de PIF “tijolo por tijolo”.^{11,15}

Novas modalidades de tratamento

A PIF já foi considerada um diagnóstico terminal, no entanto, atualizações recentes demonstram eficácia de novos antivirais no tratamento da doença. Esses antivirais ainda não estão legalmente disponíveis em muitos países, portanto, por enquanto, os médicos veterinários são incentivados a revisar a literatura e manter-se atualizados acerca dos ensaios clínicos e das aprovações das novas medicações.¹¹

A urgência para o tratamento de doenças como o Ebola, síndrome respiratória do Oriente Médio e a síndrome respiratória aguda grave nas pessoas levou a intensos estudos sobre medicamentos que inibam a replicação do vírus de RNA. Através desses estudos se descobriu um dos antivirais mais promissores, o pró-fármaco GS-5734 (Remdesivir) de nucleosídeo monofosfato de adenosina. Ele se mostrou eficaz na prevenção do Ebola experimental em macacos e na inibição de coronavírus epidêmicos e zoonóticos. Assim iniciou-se a pesquisa sobre seu nucleosídeo parental GS-441524 (GS) contra a infecção por PIF nos gatos. O GS possui cerca de 1 nanômetro de tamanho e, por seu tamanho reduzido, consegue entrar facilmente nas células e interferir diretamente nos processos replicativos codificados pelo vírus.⁵

Essa interferência ocorre quando o GS é incorporado à fita de RNA viral nascente, resultando no término prematuro da síntese deste RNA viral, ou seja, interrompendo a replicação do vírus logo no início do processo. O GS insere uma adenina no RNA viral em desenvolvimento, assim inibindo a replicação do vírus da PIF tanto em células infectadas quanto em macrófagos peritoneais infectados naturalmente, por transcrição de RNA ou bloqueio da clivagem de poliproteínas virais.^{6,10}

Um estudo publicado em 2019 envolvendo o GS conseguiu trazer um prognóstico melhor para animais com PIF, pois demonstrou uma taxa de sobrevivência significativa. Os resultados desse estudo superaram as expectativas e indicaram que a PIF, independente das manifestações clínicas, das formas da doença e da idade dos animais acometidos, é uma doença considerada tratável utilizando os análogos de nucleosídeos. O perfil de segurança do GS foi impressionante, não apresentando nenhum sinal sistêmico de toxicidade com base em hemograma completo e valores bioquímicos que foram avaliados entre 12º a 30º semanas de tratamento.⁵

O GS-441524 tem sido o medicamento de escolha para o tratamento de gatos com PIF neurológica. Nos últimos anos ele tratou milhares de gatos com PIF em todo o mundo, com uma taxa geral de cura de mais de 90%.¹⁹

Acerca das vias de administração do tratamento com o GS, a principal via é a subcutânea, administrada na maioria das vezes pelos próprios tutores. No entanto, os proprietários devem se atentar às feridas na pele que podem ser causadas pelas aplicações/medicação que devem ser realizadas diariamente. É aconselhada a mudança dos locais de injeção regularmente e também evitar a região entre os ombros. Para auxiliar e proporcionar um melhor conforto ao gato, pode ser administrado antes das injeções a Gabapentina (50 a 100 mg por gato) para reduzir a dor e estresse.¹⁶

A medicação injetável do GS é oferecida por um grande número de marcas como: Mutian, SAK, Pine, Kitty Care, Capella entre outros. A dose inicial recomendada para gatos com PIF úmida ou seca e sem sinais oculares ou neurológicos é de 4 a 6 mg/kg, por via subcutânea (SC), a cada 24 horas (q24h), por no mínimo 84 dias. Para gatos com sinais oculares, a dose aumenta para 8 mg/kg, SC, q24h, e para aqueles com sinais neurológicos a dose inicial é de 10-12 mg/kg, SC, q24h.¹⁸

Em agosto de 2021, o GS na forma oral tornou-se disponível legalmente como um produto veterinário regulamentado na Austrália, e desde novembro de 2021 no Reino Unido e em alguns outros países, dependendo de seus regulamentos de importação.¹² Não há diferença significativa no sucesso do tratamento com GS de acordo com a sua

forma de administração. O que muda é a quantidade real (mg) de medicamento administrado oralmente em cada dose, que é até o dobro da quantidade contida na mesma dose de GS injetável.¹⁹

Essa forma oral foi desenvolvida por algumas marcas como a Aura/Sparky, Mutian ou Sortey. No site da Mutian é possível ter acesso às dosagens dos comprimidos formulados, que são de 50, 100 ou 200 mg com dose recomendada de 100 mg/kg/dia para aqueles que não apresentam sinais oculares ou neurológicos, 150 mg/kg/dia para os que apresentam os sinais oculares e 200 mg/kg/dia para os gatos que apresentam os sinais neurológicos. Esse aumento na concentração de GS nos comprimidos interfere no seu preço, que é de 20 a 40% mais caro que a forma injetável.¹⁸

Entretanto ainda estão sendo explorados diferentes dosagens de GS. Busca-se estabelecer doses compatíveis com a biodisponibilidade e que apresentem respostas clínicas adequadas.^{5,7} O que faz com que em algumas abordagens sejam prescritas doses mais altas (50-200 mg/kg), com o propósito de compensar a absorção mais limitada, enquanto dosagens menores (6-10 mg/kg), são alternativas focadas em produtos ou formulações mais biodisponíveis.^{17,18}

É frequentemente recomendado pelas marcas que oferecem a forma oral o jejum de 30 minutos antes e após a administração do medicamento. Apesar do custo mais alto, ela está sendo cada vez mais utilizada para todo ou parte do tratamento, pois possui a vantagem de evitar os efeitos colaterais das aplicações SC, como as feridas locais. Uma das únicas contraindicações da administração oral é a possibilidade de distúrbios digestivos como diarreia e/ou vômito.¹⁸

Embora os estudos experimentais iniciais do GS tenham sido realizados em colaboração com pesquisadores da Gilead Sciences e da UC Davis, a relação do Remdesivir com o GS e o início da pandemia de COVID-19 em 2019 levaram a Gilead Sciences a reter a permissão de desenvolvimento do GS para os gatos, alegando que ele poderia interferir no desenvolvimento do Remdesivir para uso humano.¹⁹ O que levou a uma alta demanda por GS pelos proprietários de gatos diagnosticados com PIF, resultando na fabricação do composto por fabricantes de medicamentos não licenciados (mercado negro) e sendo vendidos pela internet. Evoluindo para uma rede de tratamento e suporte de PIF online e de grande escala nunca vista na medicina veterinária.⁹

Existem vários grupos nas redes sociais que ajudam os donos de gatos com PIF, e a maior parte desse medicamento ainda continua sendo produzida, comprada, administrada e monitorada muitas vezes sem supervisão de médicos veterinários.⁹

Através de dados obtidos para pesquisa com proprietários de gatos, foi observado que apenas 8,7% desses donos receberam auxílio do seu médico veterinário para administrar o tratamento do seu gato com PIF. A maior parte obteve informações sobre o tratamento através da internet. Isso ocorre devido à dificuldade no uso veterinário de formulações não regulamentadas, pois em muitos países a prescrição por veterinários ainda é ilegal, podendo levar à remoção da licença do profissional.¹²

O GS é a forma metabolizada do antiviral Remdesivir utilizado para tratar pessoas com infecções por SARS-CoV-2 e ambos produzem o mesmo metabólito ativo na célula hospedeira e possuem eficácia equivalente na supressão da replicação do FCoV.^{6,10}

Atualmente a Austrália é o único país onde o Remdesivir está disponível para prescrição para uso veterinário. Alguns outros países como a Índia, África do Sul e alguns na Europa permitem que os médicos veterinários prescrevam produtos licenciados para uso em humanos, como o Remdesivir, para o tratamento da PIF nos gatos. Ao contrário do GS, o Remdesivir não pode ser administrado por via oral em razão da sua baixa biodisponibilidade quando ingerido dessa forma.^{12,20}

O Remdesivir injetável (10 mg/ml) é eficaz no tratamento da PIF e é recomendado para aqueles gatos que não podem ser medicados por via oral. Seu uso é restrito para as seguintes situações: graves sinais neurológicos, intolerância ou incapacidade de engolir medicação, gatos extremamente desidratados e gatos que não podem ser medicados por via oral por outras razões. Ele também pode ser usado em conjunto com o GS oral, quando o animal em uso deste apresentar falta de apetite e precisar ser hospitalizado. Então o Remdesivir pode ser administrado por via intravenosa por 48 horas e posteriormente iniciar a administração oral do GS.¹⁷

Gatos com PIF tratados com Remdesivir geralmente apresentam uma melhora significativa nos primeiros 2-3 dias durante a terapia intravenosa (IV) preliminar. No primeiro dia de hospitalização é administrado 10 mg/kg diluídos em 10 ml de solução salina e feito lentamente por 20-30 minutos ou mais. A desidratação, se presente, irá ser corrigida e uma vez que o cateter IV esteja implantado, as injeções diárias não irão causar nenhuma dor ou desconforto.²⁰

O GS oral possui algumas vantagens em relação ao Remdesivir, pois além de evitar a dor das injeções, ele também é mais barato. As doses dessas medicações devem ser ajustadas de acordo com o estado clínico, a resposta do paciente e também de acordo com seu peso. Ou seja, tudo dependerá da gravidade da doença no gato.¹⁷
(Quadro 1)

Quadro 1- Comparação das dosagens do GS-441524 oral com o Remdesivir IV ou SC de acordo com cada sinal clínico.

Apresentação clínica	Dosagem GS-441524 PO	Dosagem de injeção de remdesivir IV ou SQ
Derrame(s) e sem sinais oculares ou neurológicos	6,0 – 7,5 mg/kg a cada 12 horas (ou seja, 12 – 15 mg/kg/dia administrados em dose dividida a cada 12 horas)	10 mg/kg a cada 24 horas
Sem derrame e sem sinais oculares ou neurológicos	6,0 – 7,5 mg/kg a cada 12 horas	12 mg/kg a cada 24 horas
Sinais oculares presentes (± derrame)	7,5 – 10,0 mg/kg a cada 12 horas	15 mg/kg a cada 24 horas
Sinais neurológicos presentes (± derrame)	10 mg/kg a cada 12 horas	20 mg/kg a cada 24 horas

Fonte: Taylor ¹⁷

A transição do Remdesivir IV ou SC para o GS oral pode ser entre o 7^o e 14^o dias após o início do tratamento. Ao usar tanto um quanto o outro, as opções de tratamento incluem um tempo de no mínimo 12 semanas, sendo essas utilizando: o Remdesivir injetável apenas, transição de Remdesivir injetável para GS oral ou um protocolo completo com GS apenas oral. Os gatos devem ser reexaminados após 1-2 semanas, ou mais cedo se não houver melhora ou piora e a dosagem deve ser reajustada dependendo do monitoramento neste momento.^{16,17}

Se o gato estiver em tratamento com prednisolona, este deve ser interrompido durante o tratamento com Remdesivir ou GS a menos que seja necessário para o tratamento de curto prazo de uma doença imunomediada específica decorrente de PIF, como anemia hemolítica por exemplo. Terapias de suporte como antieméticos, estimulantes de apetite, fluidoterapia e analgésicos podem ser administrados juntamente com Remdesivir ou GS conforme a necessidade.¹⁶

Uma pesquisa de campo foi realizada a partir de um questionário online em um grupo da rede social Facebook denominado “FIP Warriors”. Esse grupo é dedicado especialmente ao tratamento da PIF com GS, garantindo a distribuição da medicação aos proprietários. Através dessa pesquisa foi constatado que o custo médio do tratamento é

de 4.920 dólares (aproximadamente 28.088 no real brasileiro). Ainda de acordo com a pesquisa 88,2% dos proprietários notaram melhora clínica importante em apenas uma semana após o início do tratamento e 96,7% dos gatos estavam vivos no momento da pesquisa (54% curados, 43,3% em período de observação e 12,7% dos gatos tiveram recaídas).¹⁸

Terapia de Resgate

A resistência ao GS foi confirmada em uma proporção de gatos com PIF e tratados com esse antiviral nos últimos anos, principalmente entre gatos com PIF neurológica. A resistência é superada de duas maneiras: aumentando progressivamente a dosagem do antiviral já utilizado, para atingir níveis do medicamento em fluidos corporais que excedam o nível de resistência, ou usando outra medicação antiviral que tenha um mecanismo de resistência diferente, por si só ou em combinação.²²

Em casos de recidivas após a conclusão do tratamento, é recomendado primeiramente reiniciar o tratamento com o Remdesivir ou GS em uma dosagem mais alta, tipicamente de 3-5 mg/kg a mais por dia, do que a dosagem utilizada anteriormente, por mais 12 semanas. A dose aumentada depende da dosagem que o gato estava tomando no momento da recaída. A recidiva pode ocorrer apresentando sinais clínicos e sem qualquer anormalidade bioquímica e hematológica significativa. É possível que alguns gatos respondam a nova dosagem em menos de 12 semanas, porém, o ideal é manter o tratamento pelo tempo previsto para impedir uma nova recaída.^{16,18}

Quando a resistência é tão alta que não é possível aumentar a dose, o Molnupiravir (não licenciado) é usado como tratamento de resgate. Em um estudo, 26 gatos receberam esse medicamento, principalmente da marca Aura, com uma dose média de 14,7 mg/kg, duas vezes ao dia, durante cerca de 12 semanas. Todos os gatos sobreviveram, e os donos notaram melhora em mais de 92% dos casos após três semanas.²¹

Poucos efeitos colaterais foram relatados naqueles gatos que receberam as doses mais altas (23 mg/kg três vezes ao dia e 30 mg/kg duas vezes ao dia). Concluiu-se que o Molnupiravir é eficaz como terapia de resgate, com bons resultados para os 26 gatos tratados com doses de 10-15 mg/kg duas vezes ao dia por 12 semanas, apresentando poucos efeitos colaterais nessa dosagem e ajudando na remissão clínica dos sinais da PIF.²¹

Não há um teste simples e preciso para saber quando uma cura é obtida. Como visto, alguns gatos demoram mais que 84 dias, e a decisão de interromper o tratamento é baseada no retorno total da saúde do animal avaliado na ausência de todos os sinais clínicos e na normalização das atividades, apetite e exames de sangue, como o hemograma e bioquímicos.^{6,19}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluiu-se que os antivirais GS e Remdesivir estão se mostrando cada vez mais eficientes no tratamento da PIF. A forma oral do GS possui vantagens em relação à SC pelo fato de não causar lesões na pele e evitar a dor da aplicação, em contrapartida seu valor é mais alto, pois sua concentração (mg) é maior. Já o Remdesivir pode ser utilizado apenas na forma injetável (IV ou SC) e possui custo mais alto do que o GS. Apesar dessas drogas terem mostrado resultados promissores para o tratamento de PIF, fatores como a dificuldade de obtenção dos fármacos e o alto custo do tratamento são limitantes à sua ampla utilização.

REFERÊNCIAS

- 1- Oliveira JF, Pekler SRA. Peritonite Infecciosa Felina (PIF): revisão. *Pubvet*.2024;18(1):1-5.
- 2- Lese M, Martins R, Krauspenhar C. Peritonite Infecciosa Felina. In: 16º Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão; 2011; Cruz Alta. Anais. Cruz Alta: Universidade de Cruz Alta; 2011.
- 3- Campelo TS. Peritonite Infecciosa Felina: Breve Revisão [monografia]. Brasília: Universidade de Brasília; 2019.
- 4- Massitel IL, Viana DB, Ferrante M. Peritonite Infecciosa Felina: Revisão. *Pubvet*.2021; 15(01):1-8.
- 5- Pedersen NC, Perron M, Bannash M, Montgomery E, Murakami E, Liepnieks M, et al. 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*.2019;1-11.
- 6- Cavalet M, Gusso ABF. Análise do uso de GS-441524 no Tratamento da Peritonite Infecciosa Felina (PIF). 2023; 6(2): 227- 43.
- 7- Dickinson PJ, Bannash M, Thomasy SM, Murthy VD, Vernau KM, Liepnieks M, etc al. Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with

clinically diagnosed neurological Feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2020;34:1587-93.

8. Malik R. Treatment of FIP in cats with Remdesivir. FIP WARRIORS CZ/ SK [periódico na internet]. 2021; [citado 2024 Out 4]; [cerca de 2 p]. Disponível em: <https://www.fipwarriors.eu/en/liecba-fip-remdesivirom/>

9. Jones S, Novicoff W, Nadeau J, Evans S. Unlicensed GS-441524-Like Antiviral Therapy Can Be Effective for at-Home Treatment of Feline Infectious Peritonitis. *Animals*. 2021; 11(8): 1-14.

10. Cosaro E, Pires J, Castillo D, Murphy BG, Reagan KL. Efficacy of Oral Remdesivir Compared to GS-441524 for Treatment of Cats with Naturally Occurring Effusive Feline Infectious Peritonitis: A Blinded, Non-Inferiority Study. *Viruses* [periódico da Internet]. 2023; [citado 2024 Out 4];15(8): [cerca de 15 p]. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/8/1680>

11. Thayer V, Gogolski S, Felten S, Hartmann K, Kennedy M, Olah GA. 2022 AAFP/EveryCat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2022; 24(9):905–33.

12. Taylor S, Coggins S, Barker E, Daniëlle Gunn-Moore, Kamalan Jeevaratnam, Norris JM, et al. Retrospective study and outcome of 307 cats with feline infectious peritonitis treated with legally sourced veterinary compounded preparations of remdesivir and GS-441524 (2020–2022). *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2023; 25(9):1-26.

13. Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, et al. Feline Infectious Peritonitis: ABCD Guidelines on Prevention and Management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009;11(7):594–604.

14. Little S. O gato. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Editora Roca Ltda; 2015.

15. Addie DD, Paltrinieri S, Pedersen NC. Recommendations from workshops of the second international feline coronavirus/feline infectious peritonitis symposium. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2004; 6(2):125–30.

16. Sam T, Bvetmed H, Dipecvim-Ca C, Frcvs M, Fhea DC, Danielle GM, et al. An update on treatment of FIP in the UK. *I CAT CARE*. 2022;51: 8-11.

17. Taylor S, Tarker S, Gunn-Moore D, Barker E, Sorrell S. An update on treatment of FIP using antiviral drugs in 2024: growing experience but more to learn. *BOVA GLOBAL* [periódico da Internet]. 2024; [citado 2024 Out 8]; [cerca de 8 p]. Disponível em: <https://bova.vet/2024/02/22/an-update-on-treatment-of-fip-using-antiviral-drugs-in-2024-growing-experience-but-more-to-learn-2024/>

18. Sotin J. Traitement de la Péritonite Infectieuse Féline par les molécules antivirales GC376 et GS-441524: état des lieux sur leur utilisation en dehors du cadre légal en France. [periódico da Internet]. 2021; [citado 2024 Out 8]; [cerca de 98 p]. Disponível em: https://doc-veto.oniris-nantes.fr/GED_CHN/197297991547/na_21_077.pdf

19. Pedersen N. History of Feline infectious Peritonitis 1963-2022 -First description to Successful Treatment. [Periódico da Internet]. 2022; [citado 2024 Out 8]; [cerca de 41 p]. Disponível em:
<https://ccah.vetmed.ucdavis.edu/sites/g/files/dgvnsk4586/files/inline-files/Review%20FIP%201963-2022%20final%20version%20April%202022.pdf>
20. Hughes D, Howard G, Malik R. Treatment of FIP in cats with Remdesivir. [periódico da Internet]. 2021; [citado 2024 Out 16]; [cerca de 5 p]. Disponível em:
https://www.turramurravet.com.au/wp-content/uploads/2021/07/FIP-Article_The-Veterinarian.pdf
21. Roy M, Jacque N, Novicoff W, Li E, Negash R, Evans SJM. Unlicensed Molnupiravir is an Effective Rescue Treatment Following Failure of Unlicensed GS-441524-like Therapy for Cats with Suspected Feline Infectious Peritonitis. *Pathogens* [periódico da Internet]. 2022; [citado 2024 Out 16];11(10): 1-15. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9612227/>
22. Pedersen N, Jacque N. Alternative treatments for cats with FIP and natural or acquired resistance to GS-441524. [periódico da Internet]. 2021 [citado 2024 Out 16];[cerca de 6 p]. Disponível em:
<https://www.semanticscholar.org/paper/Alternative-treatments-for-cats-with-FIP-and-or-to-Pedersen-Jacque/51e0c83c779c3bdb1763a7c6444fcd8253be75cb>