



USO DO GS-441524 COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO À PERITONITE INFECCIOSA FELINA EM GATA DA RAÇA PERSA HIMALAIA

FRANCIELLI DOS SANTOS BORBA; ISABEL TOMAZI DA SILVA; MARIANA CAETANO TEIXEIRA

RESUMO

O coronavírus felino (FCoV) é um vírus altamente contagioso que infecta felinos domésticos e selvagens. O FCoV ocorre em dois diferentes biótipos, de acordo com a patogenicidade: o coronavírus felino (FECentéricoV) e o vírus da peritonite infecciosa felina (FIPV) que causa a Peritonite Infecciosa Felina (PIF), doença grave e na maioria das vezes fatal. Ainda que não hajam estudos suficientes, acredita-se que determinadas alterações genéticas no genoma viral possam ser responsáveis por causar uma mutação do FECV para o FIPV. Além disso, fatores como a resposta imunológica do hospedeiro também são importantes para o desenvolvimento da doença. 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 os felinos ao óbito, na maioria dos casos. Mesmo com vários estudos buscando entender a doença, a peritonite infecciosa felina continua sendo difícil de diagnosticar. Apesar disto, a molécula, com ação antiviral GS-441524 tem se mostrado promissora, conseguindo inibir a replicação viral e levando à remissão total da doença após 12 semanas de tratamento. Como ferramentas de diagnóstico, o médico veterinário pode fazer o uso de alguns métodos, tais como: teste de Rivalta, RT-PCR, imunofluorescência direta, imunoperoxidase e imuno-histoquímica *antemortem* e histopatológico como confirmação *post mortem*. Por se tratar de uma doença imunomediada, o tratamento de suporte é baseado no controle da resposta imune do indivíduo acometido, através da imunossupressão com o uso de glicocorticóides. O objetivo deste relato de caso foi descrever o tratamento alternativo, com a molécula do GS-441524, de uma felina, da raça persa himalaia, diagnosticada com peritonite infecciosa felina aos oito meses de idade. O tratamento instituído foi o uso alternativo do GS-441524, aplicado por 106 dias, além do tratamento de suporte para controle dos sinais clínicos. Ao final da aplicação das 106 doses da referida molécula, a felina apresentou exames dentro da normalidade. Atualmente, após dois anos do tratamento apresentou remissão total da doença, sem recidivas. Embora mais estudos sejam necessários, o resultado apresentado com o uso do GS-441524 mostrou-se promissor, ensejando a sua liberação para uso na medicina veterinária no país.

Palavras-chave: coronavírus; felino; infecção; virologia; doença

1 INTRODUÇÃO

A Peritonite Infecciosa Felina (PIF) é uma enfermidade viral de caráter progressivo e letal em felinos domésticos e selvagens, causada por uma mutação do coronavírus felino (FCoV). Esta condição afeta principalmente gatos jovens que vivem em ambientes com grande densidade populacional, como abrigos e criadouros. Além disso, fatores como a resposta imunológica do hospedeiro também são importantes para o desenvolvimento da doença. A PIF é um dos principais motivos de mortalidade em felinos, sendo responsável por até 1,4% das mortes em clínicas veterinárias (PEDERSEN *et al.*, 2019; DORN, 2021).

A doença pode ser classificada em duas formas clínicas: a forma efusiva, caracterizada

pelo acúmulo de líquidos em cavidades corporais como o abdômen e tórax, e a forma não efusiva, que se manifesta através de inflamações granulomatosas nos órgãos internos (SCARIOT, 2021). Ambas as formas da doença apresentam desafios diagnósticos, sendo necessário um exame clínico completo e testes laboratoriais para confirmação. Para auxiliar no diagnóstico, o médico veterinário pode fazer o uso de alguns métodos, tais como: teste de Rivalta, RT-PCR, imunofluorescência direta, imunoperoxidase e imuno-histoquímica *antemortem* e histopatológico como confirmação *post mortem*. No que tange ao tratamento, *por* se tratar de uma doença imunomediada, o tratamento de suporte é baseado no controle da resposta imune do indivíduo acometido, através da imunossupressão com o uso de glicocorticóides. Porém, os corticoides apenas retardam a progressão da doença e minimizam seus sinais clínicos, sem levar à cura.

Nos últimos anos, houve avanços significativos no tratamento da PIF, com destaque para o antiviral GS-441524, que demonstrou alta eficácia no controle da doença. A molécula, com ação antiviral GS-441524 vem conseguindo inibir a replicação viral e levando à remissão total da doença após 12 semanas de tratamento. Esse medicamento foi capaz de induzir a remissão em muitos casos que, anteriormente, eram considerados fatais (PEDERSEN *et al.*, 2019). Adicionalmente, antivirais como o GC376 e o Molnupiravir também estão sendo investigados como possíveis alternativas no tratamento da doença, com resultados promissores em estudos preliminares (WANG; PEDERSEN, 2023).

A busca por terapias eficazes e acessíveis para combater a peritonite infecciosa felina continua a ser um desafio na medicina veterinária, impulsionando pesquisas contínuas para aprimorar o manejo da doença e oferecer melhores prognósticos aos animais afetados. O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas não apenas melhora a qualidade de vida dos animais, mas também contribui para o avanço do conhecimento sobre doenças virais complexas (PEDERSEN; JACQUE, 2021). Embora mais estudos sejam necessários, o resultado apresentado com o uso do GS- 441524 mostrou-se promissor, ensejando a sua liberação para uso na medicina veterinária no país.

2 RELATO DE CASO/EXPERIÊNCIA

No Hospital Pet Support Litoral, foi atendida uma gata, raça persa himalaia, de 8 meses de idade, inteira, com 1,6 kg de peso corporal. A queixa principal era de diarreia e prostração há dois dias; emagrecimento progressivo; letargia há um mês. A tutora negou tratamentos anteriores e antecedentes mórbidos. Ao mesmo tempo, referiu anorexia, normodipsia e urina sem alterações quanto à cor, odor, volume e frequência. Quanto à origem do animal, a tutora relatou que a adquiriu de um gatil em São Paulo, com cerca de quatro meses de idade. Negou acesso da gata à rua e afirmou que a paciente convivia com mais 03 gatos desde a sua chegada, que viviam sob as mesmas condições. Sobre a vacinação, foi referido protocolo atualizado. Quando questionada sobre teste para FIV e FeLV, a tutora relatou que havia testado a gata anos antes de a adquirir, com resultado negativo para ambas as doenças. Após a chegada em Porto Alegre, cerca de uma semana após os primeiros testes, referiu ter repetido os testes, que novamente resultaram negativos. No exame físico, a paciente apresentou: prostração intensa, escore de condição corporal (ECC) 3/9; escore de massa muscular (EMM) 1/3; apatia; mucosas hipocoradas; tempo de preenchimento capilar (TPC) maior que dois segundos; doença desidratação estimada em 8% (evidenciada por enoftalmia e perda do brilho da mucosa oral); linfonodos sem alterações; tireoide sem alterações à palpação; abdômen distendido, com algia à palpação; frequência respiratória de 48 movimentos por minuto; frequência cardíaca de 200 batimentos por minuto; ausculta cardíaca sem alterações; ausculta pulmonar sem alterações; e temperatura retal de 36,7°C. Frente ao quadro clínico encontrado, foram realizados os seguintes exames complementares: hemograma, ultrassonografia abdominal e radiografia de tórax.

As principais alterações encontradas na ultrassonografia abdominal foram: rins: arquitetura interna em relação corticomedular bem definida, ambos apresentando sinal de medular evidente em pelve renal, em topografia habitual e ecogenicidade dentro dos limites de normalidade para a espécie e idade. Alças intestinais: padrão de camadas preservado, segmento em abdômen medial com mucosas edemaciadas e luz intestinal reduzida, com motilidade e peristaltismo evolutivo reduzidos, com turbilhonamento nessa região, sugerindo processo inicial de obstrução (parcial) e presença de acentuada quantidade de gás, dificultando melhor visualização de órgãos como pâncreas e glândulas adrenais. Linfonodos mesentéricos reativos e aumentados.

As alterações encontradas no hemograma foram discretas, apesar da quantidade total de leucócitos (18000/ μ L), havia neutrofilia, com desvio à direita.

A partir da avaliação do animal e dos resultados dos exames, foi indicada internação para reidratação, medicação de suporte e observação da paciente, tendo em vista seu estado clínico bastante debilitado. Após dois dias e estabilização dos parâmetros fisiológicos, a felina foi submetida a uma laparotomia exploratória, com objetivo de verificar possível obstrução em alça intestinal. Durante a intervenção foi verificado a presença de líquido livre, de aspecto translúcido e amarelo, na cavidade abdominal, o qual foi coletado para teste de Rivalta, o qual, posteriormente, retornou negativo. Além disso, durante o procedimento, foram coletadas duas amostras de tecido intestinal para exame histopatológico.

Após constatada a presença de efusão cavitária, bem como a piora clínica, onde a suspeita diagnóstica de peritonite infecciosa felina foi levantada e informada para a tutora, foi, então, indicada a remoção da paciente para Porto Alegre, com intuito de receber tratamento intensivo em clínica especializada em felinos, o que a tutora concordou. Na mesma oportunidade foi informado aos tutores sobre a existência de medicamentos fora do Brasil que haviam obtido resultados satisfatórios, mas não estariam disponíveis para compra e aplicação por médicos veterinários no nosso país.

Ao chegar em Porto Alegre novos exames foram realizados, o novo relatório ultrassonográfico apresentou alterações em vesícula biliar: contendo conteúdo anecogênico e moderada quantidade de conteúdo hiperecogênico, denso e amorfo(lama biliar), alças intestinais: de distribuição topográfica habitual, paredes espessas em segmentos de intestino delgado, duodeno 0,24 cm, jejuno 0,25 cm, íleo 0,29 cm, cólon 0,12 cm, com estratificação de camadas mantidas, evidente espessamento de camada muscular, presença de segmentos em topografia de íleo, válvula íleo-ceco-cólica, severamente espessados, medindo pelo menos 0,70 cm, apresentando perda focal de estratificação com focos espessados avançando em cólon. Imagem sonográfica compatível com infiltrado inflamatório/neoplásico. Diagnóstico definitivo sujeito de avaliação histopatológica. Presença de discreta quantidade de líquido livre disperso em cavidade abdominal. Linfonodos jejunais de formato anatômico mantido, dimensões aumentadas, medindo 1,63 x 0,87 e 1,07 x 0,53 cm. De ecotextura homogênea e ecogenicidade mantida (hiperplasia reativa). Rins: de dimensões preservadas com ecogenicidade diminuída em cortical, presença de sinal medular em ambos os rins.

Novos exames laboratoriais foram solicitados, demonstrando as seguintes alterações: albumina com resultado de 24,40 gl, potássio 3,80 mmol/L, hematocrito 23%, hemoglobina 7,4 g/dL, metamielócitos aumentados, bastonetes aumentados, monócitos aumentados, linfócitos típicos aumentados, presença de neutrófilos tóxicos, presença de monócitos ativados.

Diante do exposto, a suspeita diagnóstica seguiu como peritonite infecciosa felina. Assim, por decisão dos tutores, que adquiriram a medicação baseada na molécula GS-441524, ainda não comercializável, tampouco legalizada no Brasil, iniciaram as aplicações durante a internação hospitalar. A dose recomendada pelo fabricante do GS-441524 e utilizada pelos tutores foi de 0,54 ml/kg SID, associada ao tratamento de suporte para controle dos sinais

clínicos, que incluiu o uso de maropitant, amoxicilina com clavulanato, n-acetilcisteína, omeprazol, metronidazol, ácido ursodesoxicólico, s-adenosilmetionina e mirtazapina. Além disso, a recomendação do fabricante da molécula foi associar glicocorticóides para auxiliar na imunossupressão agindo como um adjuvante ao efeito do GS- 441524; neste caso foi utilizado prednisolona. Na primeira semana do tratamento houve piora nos exames laboratoriais, reduzindo o hematócrito para 14%, hemoglobina, 4,6 g/dL, v.c.m 32,18fL, h.c.m 10,57 pg, anisocitose 1+ e presença de corpúsculo de Heinz (aprox 16%) e além da anemia, a contagem de reticulócitos resultou em zero. As bilirrubinas totais apresentaram 0,40 mg/dL, o dobro da referência, assim como a relação albumina/globulina e proteína total acima do referencial.

O exame histopatológico resultou que o padrão inflamatório presente na amostra pode ser observado em quadros de infecção por vírus da peritonite infecciosa felina (PIF)- Principal hipótese diagnóstica. De maneira secundária, outros complexos inflamatórios mediados por fungos, protozoários e algumas bactérias.

Durante o tratamento foi necessário realizar um ajuste de dose, passando a utilizar 0,7ml/kg, uma vez que, ao chegar aos 30 dias de aplicações, a felina passou a não responder mais tão bem ao tratamento, voltando a ter anorexia e perda de peso diária. Após o reajuste da dose diária, o tratamento foi mantido até completar 106 doses e a normalização completa dos sinais clínicos, exames laboratoriais e de imagem. Ao finalizar as aplicações, o hemograma apresentou normalidade completa assim como os marcadores utilizados durante o tratamento para acompanhamento da evolução do quadro: relação albumina/globulina 0,4, proteína total 7g/dL. No exame ultrassonográfico, não apresentou nenhuma alteração digna de nota.

3 DISCUSSÃO

A Peritonite Infecciosa Felina (PIF) é uma das doenças mais desafiadoras na medicina veterinária devido à sua complexidade diagnóstica e alta taxa de mortalidade, especialmente em felinos jovens e em ambientes com grande densidade populacional (SCARIOT, 2021; DORN, 2021). Ao longo dos anos, avanços no conhecimento da etiologia e no desenvolvimento de terapias antivirais têm oferecido novas esperanças para o tratamento dessa doença, outrora considerada fatal. No entanto, a PIF continua a representar um desafio clínico significativo.

O uso do antiviral GS-441524 revolucionou o tratamento da PIF, sendo um dos primeiros medicamentos a demonstrar eficácia no controle da doença, com muitos estudos apontando a indução de remissão em felinos afetados (PEDERSEN et al., 2019). O GS-441524 atua inibindo a replicação do vírus, o que levou a uma mudança no prognóstico de gatos diagnosticados com PIF, que antes tinham uma expectativa de vida extremamente curta. Apesar desse avanço, casos de resistência ao GS-441524 em felinos com formas neurológicas de PIF têm sido observados, levando à necessidade de novas alternativas terapêuticas (PEDERSEN; JACQUE, 2021).

Neste contexto, o GC376 e o Molnupiravir surgem como promissoras opções terapêuticas alternativas. O GC376, um inibidor de protease, têm mostrado resultados positivos em estudos clínicos, especialmente em casos de resistência ao GS-441524. Da mesma forma, o Molnupiravir, um antiviral inicialmente desenvolvido para o tratamento de infecções humanas, está sendo investigado para o tratamento da PIF e apresenta eficácia preliminar, com relatos de melhora clínica em gatos tratados (WANG; PEDERSEN, 2023). Essas alternativas são especialmente importantes diante da possibilidade de falha terapêutica com o uso do GS-441524, demonstrando a necessidade de um arsenal terapêutico mais robusto no manejo da PIF.

Além das opções terapêuticas, a pesquisa atual também está focada em estratégias combinadas de tratamento. A combinação de GS-441524 com GC376, por exemplo, mostrou ser eficaz em alguns gatos com resistência ao tratamento convencional, permitindo a remissão

da doença (PEDERSEN; JACQUE, 2021). Embora promissora, essa abordagem ainda necessita de estudos mais aprofundados para avaliar sua segurança e eficácia a longo prazo, especialmente em gatos com PIF neurológica e ocular, que apresentam os maiores desafios de tratamento.

Ademais, é importante destacar que o manejo da PIF não se limita ao uso de antivirais. A identificação precoce da doença, baseada em exames clínicos detalhados e testes laboratoriais, é crucial para o sucesso do tratamento (SCARIOT, 2021). A pesquisa contínua na área de diagnóstico molecular também tem sido fundamental para aprimorar a detecção do vírus, o que pode aumentar as chances de sucesso terapêutico e melhorar a qualidade de vida dos felinos afetados.

Portanto, apesar dos avanços terapêuticos representados pelo GS-441524 e suas alternativas, a PIF continua a ser uma doença complexa que exige uma abordagem multifacetada, envolvendo diagnóstico precoce, tratamentos antivirais eficazes e, em alguns casos, terapias combinadas (THAYER, et al., 2022). Novas pesquisas são essenciais para o desenvolvimento de terapias mais acessíveis e eficazes, além de expandir o conhecimento sobre a resistência viral e a resposta imune felina.

No presente caso relatado, o uso alternativo do GS-441524 associado ao suporte terapêutico, com o fim de minimizar os sinais clínicos apresentados,

favoreceu a recuperação total da felina, bem como a não houve recidivas após dois anos do término do tratamento.

Assim, o uso alternativo do GS-441524, associado ao tratamento medicamentoso de suporte, mostrou-se extremamente eficaz, podendo ser considerado uma terapia promissora. Desta forma, há que se falar na liberação para a sua utilização na medicina veterinária no Brasil.

4 CONCLUSÃO

O tratamento instituído foi o uso alternativo do GS-441524, aplicado pelos tutores, por 106 dias, além do tratamento de suporte para controle dos sinais clínicos. Ao final da aplicação das 106 doses da referida molécula, a felina apresentou exames dentro da normalidade. Atualmente, após dois anos do tratamento apresentou remissão total da doença, sem recidivas. Embora mais estudos sejam necessários, o resultado apresentado com o uso do GS-441524 mostrou-se promissor, ensejando a sua liberação para uso na medicina veterinária no país.

REFERÊNCIAS

AAFP/EveryCat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 9, p. 905–933, 2022. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X221118761>. Acesso em: 11 out. 2024.

DORN, Queli Taís Maas. Atualizações sobre o tratamento da peritonite infecciosa felina (PIF). 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Clínica Médica de Felinos Domésticos) – **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, 2021. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br>. Acesso em: 11 out. 2024.

ONDEK, Katelynn. New Medications for Feline Infectious Peritonitis. **Veterinary Medicine at Illinois**, 2024. Disponível em: <https://vetmed.illinois.edu>. Acesso em: 11 out. 2024.

PEDERSEN, Niels C. 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, v. 21, p. 271-281, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X19825701>. Acesso em: 11 out. 2024.

PEDERSEN, Niels C. An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. **Escholarship UC Davis**, 2023. Disponível em: <https://escholarship.org/uc/item/69m490k1>. Acesso em: 11 out. 2024.

PEDERSEN, Niels C.; JACQUE, Nicole. Approaches to drug resistance in cats treated with GS-441524 for FIP. **Sock FIP**, 2021. Disponível em: <https://sockfip.org>. Acesso em: 11 out. 2024.

SCARIOT, Ana Carolina de Assis. Marcadores moleculares e sua utilização para diagnóstico do vírus da peritonite infecciosa felina: revisão de literatura. 2021. Trabalho de conclusão de especialização – **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/232891>. Acesso em: 11 out. 2024.

THAYER, Vicki; GOGOLSKI, Susan; FELTEN, Sandra; HARTMANN, Katrin; KENNEDY, Melissa; OLAH, Glenn A. 2022 AAFP/EveryCat Feline Infectious Peritonitis Diagnosis Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 9, p. 905–933, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1098612X221118761>. Acesso em: 11 out. 2024.

UNIVERSITY OF ILLINOIS. New Medications for Feline Infectious Peritonitis. **Veterinary Medicine at Illinois**. Disponível em: <https://vetmed.illinois.edu>. Acesso em: 11 out. 2024