

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA – UNIFOR-MG
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA
PIETRA SILVA CARDOSO

PERITONITE INFECCIOSA FELINA (PIF)
– REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

FORMIGA – MG
2019

PIETRA SILVA CARDOSO

**PERITONITE INFECCIOSA FELINA (PIF)
– REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária do UNIFOR-MG, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: José Antônio Viana.

Coorientador: Leonardo Borges Acurcio.

FORMIGA – MG

2019

Pietra Silva Cardoso

PERITONITE INFECCIOSA FELINA (PIF)
– REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Medicina Veterinária do UNIFOR-MG,
como requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária.

BANCA EXAMINADORA

José Antônio Viana
Orientador

Leonardo Borges Acurcio
UNIFOR-MG

Fernanda Pinheiro Lima
UNIFOR-MG

Formiga, 11 de julho de 2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, que me deu saúde e forças para superar todas as dificuldades com que me deparei ao longo da minha graduação e permitiu a concretização de um sonho que aparentemente era impossível, mas hoje se tornou realidade.

À minha mãe, que sempre esteve presente e que apesar de todas as dificuldades sempre foi uma grande incentivadora e em meio a momentos difíceis, foi meu alicerce.

De modo especial, agradeço minha avó que sempre acreditou em mim, me apoiou e nunca permitiu que eu desistisse, sua presença foi fundamental na realização deste sonho.

À minha madrinha, minha segunda mãe, que também foi uma grande incentivadora e sempre esteve presente.

Aos amigos e demais familiares que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão desta etapa em minha vida.

Ao meu namorado que sempre esteve ao meu lado, mesmo nas situações difíceis.

Ao meu orientador e Coorientador por todo o auxílio e compreensão.

Por fim, agradeço ao UNIFOR-MG e a todo o seu corpo docente.

RESUMO

Atualmente a Peritonite Infecciosa Felina constitui uma das doenças infectocontagiosas de maior importância para os criadores de gatos, visto que essa enfermidade pode culminar na morte dos gatos acometidos, especialmente em filhotes e animais oriundos de gatis. O agente etiológico responsável pelo desenvolvimento da doença é o Coronavírus Felino que, após sofrer mutações, dá origem ao Vírus da Peritonite Infecciosa Felina, a forma viral do CoVF.

O diagnóstico da PIF apresenta um alto nível de complexidade devido à ampla variação na apresentação clínica dos gatos infectados e à ausência de um método de diagnóstico suficientemente confiável, principalmente *ante mortem*. A sintomatologia da forma não exsudativa inclui sinais oculares e no SNC, e em casos da forma exsudativa os animais apresentam uma dilatação na região abdominal devido à presença de exsudatos pleurais. Além disso, outras manifestações clínicas também podem ser observadas, como febre, dispneia, prostração e anorexia.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a Peritonite Infecciosa Felina, abordando seus pontos de maior relevância, desde as suas manifestações clínicas até o seu diagnóstico, tratamento e medidas profiláticas.

Palavras chave: Gatos. PIF. Coronavírus.

ABSTRACT

Feline infectious peritonitis is one of the most important infectious diseases of cat breeders, since it can lead to the death of affected cats, especially in kittens and cats. The etiological agent responsible for the development of the disease is the Feline Coronavirus that, after suffering mutations, gives rise to the Feline Infectious Peritonitis Virus, the viral form of CoVF.

The diagnosis of FIP presents a high level of complexity due to the wide variation in the clinical presentation of infected cats and the absence of a sufficiently reliable diagnostic method, mainly ante mortem. The symptomatology of the non-exudative form includes ocular signs and in the CNS and in cases of the exudative form the animals present a dilation in the abdominal region due to the presence of pleural exudates. In addition, other clinical manifestations may also be observed, such as fever, dyspnea, prostration and anorexia.

The objective of this work was to perform a bibliographic review on Feline Infectious Peritonitis, addressing its most relevant points, from its clinical manifestations to its diagnosis, treatment and possible prophylactic measures.

Keywords: Cats. PIF. Coronavirus.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- B_{CoV}**- Coronavírus dos bovinos
- CCV**- Coronavírus canino
- CoV_{EF}**- Coronavírus entérico felino
- CoV_F**- Coronavírus felino
- CRC_{CoV}**- Coronavírus respiratório canino
- E_{CoV}**- Coronavírus equino
- ELISA**- Prova de imunoabsorção enzimática
- FeLV**- Vírus da leucemia felina
- FIV**- Vírus da imunodeficiência felina
- FREC_V**- Coronavírus entérico do furão
- FRSC_V**- Coronavírus sistêmico do furão
- HCoV-NL63**- Coronavírus NL63 humano
- HCoV-OC43**- Coronavírus humano OC43
- HCoV-229E**- Coronavírus serótipo 229E da bronquite humana
- IBV**- Coronavírus das aves
- IFA**- Imunofluorescência indireta
- IFN- γ** - Interferon γ
- IgG**- Imunoglobulina G
- IL**- Interleucinas
- M_{CoV}**- Coronavírus da Marta
- MHV**- Coronavírus do rato
- NK**- *Natural killers*
- NV**- Neutralização viral
- PEDV**- Coronavírus da diarreia epidêmica suína
- PIF**- Peritonite infecciosa felina
- RbCoV**- Coronavírus dos coelhos
- RT-PCR**- *Reverse-transcriptase Polymerase chain Reaction*
- SDAV**- Coronavírus do rato
- SID**- *semel in die* (uma vez ao dia)
- SNC**- Sistema nervoso central
- TGEV**- Vírus da gastroenterite transmissível suína
- TGI**- Trato gastrointestinal
- TNF- α** - Fator de necrose tumoral α

TNF- β - Fator de necrose tumoral β

TuCov- Coronavírus das aves

VPIF- Vírus da peritonite infecciosa felina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 Caracterização do coronavírus felino	2
2.2 Etiologia	3
2.3 Epidemiologia.....	4
2.4 Fatores de risco	4
2.4.1 Idade.....	5
2.4.2 Número de animais em um mesmo ambiente.....	6
2.4.3 Raças puras	6
2.4.4 Estresse	6
2.4.5 Imunossupressão e doenças concomitantes	7
2.4.6 Sazonalidade.....	7
2.4.7 Gênero e estado reprodutivo.....	7
2.5 Patogênese	8
2.5.1 Teoria da Mutação Interna.....	8
2.5.2 Teoria da circulação de linhagens virulentas e avirulentas	8
2.5.3 Teoria da relação entre a resposta imune e a interação hospedeiro-vírus	9
2.5.4 Coronavírus felino nos enterócitos.....	9
2.5.5 Entrada do vírus nos macrófagos.....	10
2.5.6 Replicação viral.....	10
2.6 Resposta Imunitária	12
2.6.1 Resposta Humoral	12
2.6.2 Resposta Celular	12
2.7 Escape Viral do Sistema Imunitário	13
2.8 Transmissão.....	14
2.7 Apresentação clínica	14

2.7.1 Anamnese.....	14
2.7.2 Sintomatologia.....	15
2.8 Forma Exsudativa/úmida.....	15
2.9 Forma não-exsudativa/seca.....	16
2.10 Diagnóstico	16
2.10.1 Hemograma	17
2.10.2 Análises bioquímicas séricas	18
2.10.3 Análise da efusão.....	18
2.10.4 Diagnóstico por imagem.....	19
2.10.5 Testes sorológicos.....	19
2.10.6 <i>Reverse –Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>.....	20
2.10.7 Imunohistoquímica e Imunofluorescência direta	21
2.11 Tratamento.....	21
2.12 Profilaxia	23
2.13 Vacinação.....	23
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
4 REFERÊNCIAS.....	26

1 INTRODUÇÃO

O gato doméstico (*Felis catus*) é um animal de companhia cuja população vem crescendo em todo o mundo, devido à facilidade que esses animais possuem em se adaptar ao modo de vida atual do homem, que incluem pouco tempo livre e residências cada vez menores (GENARO, 2010). Os felídeos em geral e, em especial, os felinos domésticos possuem alta susceptibilidade às infecções por coronavírus (McREYNOLDS & MACY, 1997; HOSKINS & LOAR, 1993).

Segundo Barros (2014), o Coronavírus Felino (CoVf), da família *Coronaviridae*, é um vírus envelopado, com polaridade positiva, RNA não segmentado e de fita simples. As cepas do coronavírus têm espectro de virulência amplo e podem causar desde enterites de gravidade variável, assintomáticas ou com presença de diarreia, até uma doença chamada Peritonite Infecciosa Felina (PIF) (RAPOSO *et al.*, 1995).

A PIF, é uma doença sistêmica e altamente letal, ocorre devido a uma mutação sofrida pelo CoVf que afeta em maior frequência gatos jovens com idade entre 3 a 16 meses, provenientes de gatis ou abrigos (PEDERSEN, 2014b). A manifestação clínica da doença se dá em duas formas, a forma efusiva ou úmida e a forma não efusiva ou seca (ADDIE & JARRET, 2006).

Em sua forma exsudativa, ocorre acúmulo de fluidos na cavidade peritoneal, em geral de coloração amarelada, de aspecto límpido a moderadamente turvo e com consistência viscosa, tornando a suspeita clínica evidente nesses casos (PEDERSEN, 2014b). A forma não efusiva, assim denominada por não produzir exsudato inflamatório nas cavidades, leva ao desenvolvimento de lesões granulomatosas ou piogranulomatosas no parênquima de órgãos abdominais como rins, parede intestinal, fígado, linfonodos mesentéricos, olhos e sistema nervoso central (SNC) (PEDERSEN, 2009).

O diagnóstico da PIF é de extrema dificuldade pois a doença apresenta uma ampla variabilidade nas manifestações clínicas e no período de incubação (SCOTT, 2015).

A transmissão da doença ocorre por meio de secreções e excreções de gatos infectados, que eliminam o vírus durante a fase aguda da doença e este é então disseminado no ambiente e transmitido aos animais pelas vias fecal-oral, oral-oral ou oral-nasal (RAPOSO *et al.*, 1995).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a Peritonite Infecciosa Felina, abordando desde a sua etiologia até o seu tratamento e medidas profiláticas.

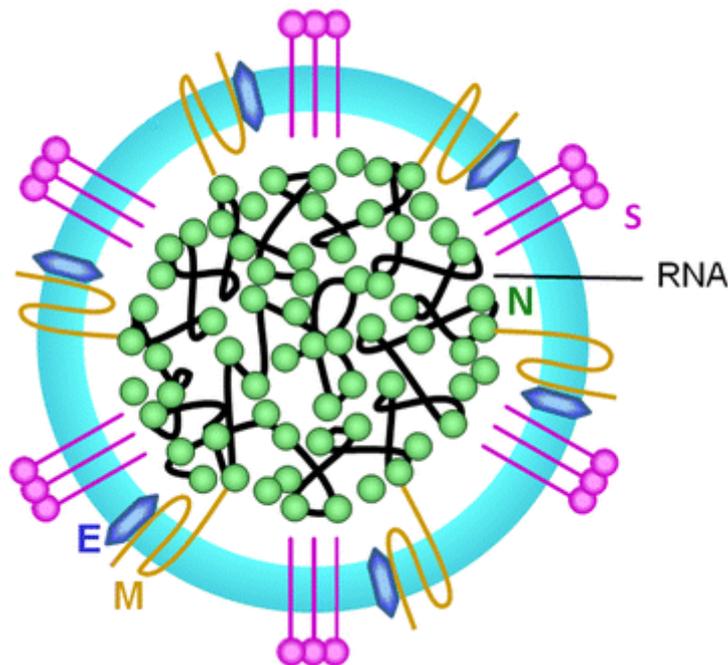
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Caracterização do coronavírus felino

A família *Coronaviridae* é composta por vírus de RNA de cadeia simples, não segmentados, de sentido positivo e com envelope, sendo o Coronavírus Felino (CoVF) pertencente a essa família. Podem ser detectados em vários animais e são adaptados para causar infecções nas células epiteliais do trato gastrointestinal e respiratório (MASTERS, 2006).

As proteínas mais importantes do CoVF são: a nucleocápside (N), a proteína do envelope (E), a glicoproteína da espícula (S) e a glicoproteína de membrana (M) (ROTTIER *et al.*, 2005).

FIGURA 1 – Desenho esquemático do Coronavírus felino. Proteínas estruturais: membrana (M), espícula (S), envelope (E) e nucleocápside (N).



Fonte: Adaptado de KIPAR e MELI, 2014.

A glicoproteína S é codificada pelo gene S (BOSCH, VAN DER ZEE, HAAN & ROTTIER, 2003). Esta proteína constitui as espículas virais na superfície do *virium* e é dividida em três domínios, estruturalmente. É fundamental para o ciclo de infecção viral pois é mediadora da ligação entre o vírus e o seu receptor característico na superfície das células

(KNIFE & HOWLEY, 2007). Além disso, a proteína S também possui a função de determinar o tropismo e controlar ações como a fusão celular (ROTTIER *et al.*, 2005).

A proteína M de membrana possui funções importantes na montagem viral e interatua com as proteínas S e N. A proteína do invólucro ou a proteína E é fundamental para a nova formação de partículas virais com parâmetros morfológicos e infectividade normais. A proteína N forma a nucleocápside viral por meio da interação com o RNA genômico e induz a integração da nucleocápside nas partículas virais através de uma relação com a proteína M (FIPV RESEARCH GROUP, 2008; KNIFE & HOWLEY, 2007).

2.2 Etiologia

O Coronavírus Felino (CoVF) é um vírus do gênero *Coronavirus*, pertencente à família *Coronaviridae*, da ordem *Nidovirales* (MURPHY *et al.*, 1999). O gênero *Coronavirus*, no presente momento, foi dividido em três novos gêneros, sendo estes, respectivamente, *Alpha*, *Beta* e *Gammacoronavirus* (LE PODER, 2011; PAUL *et al.*, 2010). Segundo Lai e Holmes (2001), as viroses são assim divididas de acordo com a sequência de nucleotídeo, relação sorológica e seu hospedeiro natural. O CoVF pertence ao gênero *Alphacoronavirus*, no que estão incluídos outros vírus como o coronavírus da diarreia epidêmica suína (PEDV), o vírus da gastroenterite transmissível suína (TGEV), o coronavírus respiratório suíno, os coronavírus caninos (CCV), o coronavírus NL63 humano (HCoV-NL63), o coronavírus Serótipo 229E da bronquite humana (HCoV-229E), os coronavírus dos coelhos (RbCoV), o coronavírus entérico do furão (FRECV), o coronavírus sistêmico do furão (FRSCV) e o coronavírus da Marta (MCoV) (Le Poder, 2011; Wang *et al.*, 2013). O gênero *Betacoronavirus* compreende vírus como o coronavírus humano OC43 (HCoV-OC43), o coronavírus respiratório canino (CRCoV), o coronavírus equino (ECoV), o vírus da encefalomielite hemaglutinante dos suínos (PHEV), o coronavírus do rato (MHV E SDAV) e o coronavírus dos bovinos (BCoV). Por fim, o gênero *Gammacoronavirus* abrange dois coronavirus de aves (IBV e TuCoV) e um coronavírus da Baleia Beluga (BWCov SW1) (PAUL *et al.*, 2010; LE PODER, 2011).

O CoVF pode ainda ser dividido em dois biótipos, o vírus causador da peritonite infecciosa felina (VPIF) e o coronavírus entérico felino (CoVEF). O CoVEF tanto do tipo I, quanto do tipo II, em geral causam infecções assintomáticas ou alterações autolimitantes no intestino, ou de moderada gravidade (LICITRA *et al.*, 2013).

2.3 Epidemiologia

Segundo Sparkes (2006), infecções causadas pelo CoVF são detectadas em felinos domésticos por todo o mundo e mesmo não se tratando de uma zoonose, a doença é de elevada importância para os criadores de gatos, visto que animais que convivem com outros, como em gatis, podem desenvolver a doença com uma frequência maior. Pesquisas sorológicas revelam que entre os gatos domésticos 25 a 40% são CoVF soropositivos e em gatos vindos de gatis essa porcentagem se eleva para 80 a 100%.

No entanto, a PIF é uma doença rara em relação ao alto nível de felinos expostos ao CoVF. Este, juntamente com outras observações, indica ser possível que as infecções por CoVF naturais, em sua maioria, ocorra por biótipos do CoVEF e que a infecção por variantes do vírus da PIF sejam relativamente incomuns. O biótipo I, no campo, é predominante, sendo responsável por 80 a 90% dos casos em que ocorre a infecção viral (KUMMROW *et al.*, 2005).

2.4 Fatores de risco

Para que ocorra o estabelecimento da doença, além do papel do vírus, existem fatores extrínsecos (relacionados ao ambiente) e fatores intrínsecos (relacionados ao hospedeiro) e ambos detêm um papel importante na instituição da enfermidade. Os fatores extrínsecos que promovem um aumento no nível de exposição ao agente etiológico ou causam depressão ao sistema imunológico dos animais no momento que ocorre a infecção inicial pelo vírus, podem causar alguma influência na prevalência da PIF. Os fatores intrínsecos podem afetar a susceptibilidade do hospedeiro ao agente etiológico da doença (GOLOVKO *et al.*, 2013).

Em um estudo realizado por Almeida (2019) mostrou que, estatisticamente, existem diferenças significativas na soropositividade da infecção pelo CoVF quando foram comparados a categorias distintas de estado reprodutivo, idade e acesso à rua. Animais adultos, em comparação a animais jovens, possuem uma probabilidade 4,5 vezes maior de serem soropositivos. Já animais não castrados exibem uma probabilidade de 2,76 vezes maior do que em gatos castrados. Os gatos que possuem livre acesso à rua têm uma chance quatro vezes maior quando comparados a animais que não têm acesso à rua.

2.4.1 Idade

A PIF pode se desenvolver em gatos domésticos de qualquer idade, no entanto, a grande maioria, desenvolve a doença em uma faixa etária de três meses a três anos de idade, sendo que os animais com até doze meses de idade correspondem a pelo menos 50% dos casos. Um segundo pico de incidência ocorre em gatos geriátricos (idade superior a 10 anos), provavelmente devido a um declínio na função imunitária (WORTHING *et al.*, 2012; ROHRBACH *et al.*, 2001).

Pedersen *et al.* (2008), consideram que gatos recém-nascidos possuem anticorpos contra o CoVEF, vindos do colostro, até às dez semanas. Os gatos são naturalmente infectados pela transmissão do CoVEF pela progenitora, à medida que diminuem os títulos de anticorpos maternos. Ocorre então uma resposta ativa do sistema imunológico, normalmente eficaz, mas a infecção viral pode persistir nos intestinos e resultar em uma excreção fecal crônica do vírus. Os vírus e anticorpos coabitam nos gatos filhotes, tornando a infecção controlada por uma resposta do tipo celular do sistema imunológico (MURPHY *et al.*, 1999). Estes animais podem permanecer saudáveis, mas a PIF pode se desenvolver em situações de estresse (ADDIE & JARRETT, 2006). Nesse caso, mutações virais se desenvolvem paralelamente à seleção e proliferação rápida dos macrófagos, levando a uma progressão no desenvolvimento da PIF (PAUL *et al.*, 2010).

A maior incidência no desenvolvimento da doença em gatos jovens ocorre devido à imaturidade do sistema imunológico desses animais e à exposição a fatores estressantes como castração, desmame, vacinação e mudanças de ambiente, que contribuem no comprometimento da sua imunidade. Estes gatos jovens também podem ser portadores de agentes patológicos como *Toxocara sp.*, *Giardia sp.* e *Tritrichomonas sp.*, que são transmitidos por via fecal-oral, o que, de alguma forma, pode contribuir para a replicação do CoVF nos macrófagos (BISSET *et al.*, 2009).

Worthing *et al.* (2012), realizaram um estudo no qual a idade foi avaliada como um fator de risco da PIF, onde 382 animais com idades entre dois meses a quinze anos, com diagnóstico positivo para PIF, efetuado por meio de histopatologia e os resultados demonstraram que a maior parte dos animais tinham menos de um ano e cerca de 50% desses animais tinha idade menor que sete meses.

2.4.2 Número de animais em um mesmo ambiente

O gatos provenientes de recintos com presença de outros felinos têm o dobro da probabilidade de serem portadores do CoVF quando comparados a animais vindos de ambientes de gato único (CAVE *et al.*, 2004).

Holst *et al.* (2006), definiram a existência de uma maior soroprevalência (71%) em gatos pertencentes a grupos de pelo menos cinco animais e uma menor soroprevalência (29%) em gatos que pertencem a grupos menores. Portanto, estes resultados retratam a facilidade em que a transmissão fecal-oral ocorre em ambientes onde os animais compartilham as mesmas caixas de areia.

2.4.3 Raças puras

A PIF é uma doença que acomete gatos de todas as raças, contudo os gatos de raça pura apresentam maior susceptibilidade. É possível a existência de uma predisposição em particular, em algumas raças como Abissínio, Burmês, Bengal, Britânico de pelo curto, Birmanês, Himalaio, Devon Rex e Ragdoll (PESTEANU-SOMOGYI *et al.*, 2006).

É importante ressaltar que essa predisposição racial pode apresentar variações geográficas e temporais, de acordo com a predileção dos criadores regionais e as linhagens familiares que podem apresentar maior predisposição do que as raças em si (PEDERSEN, 2009).

2.4.4 Estresse

Segundo Addie *et al.* (2009), um gato soropositivo para CoVF deve evitar situações como idas para gatis/hotéis, cirurgias, mudanças de ambiente e manejos traumáticos, pois o estresse é um fator que predispõe o desenvolvimento da PIF.

Os gatos mantidos em abrigos possuem um elevado nível de estresse, devido às frequentes alterações na dieta, ao agrupamento de vários animais em pequenos ambientes e a presença constante de ruídos (PESAVENTO & MURPHY, 2014).

2.4.5 Imunossupressão e doenças concomitantes

O vírus da leucemia felina (FeLV) e o vírus da imunodeficiência felina (FIV) são responsáveis por causarem imunossupressão nos gatos, que podem levar a um aumento da taxa de replicação do CoVEF no intestino e, assim resultando na criação e seleção de VPIF mutantes, além de promover a inibição da capacidade do hospedeiro de eliminar os vírus mutados, à medida que estes se formam (POLAND *et al.*, 1996).

Deste modo, animais portadores destas infecções possuem uma prevalência alta de infecções por CoVEF, devido ao estado de supressão do sistema imunitário (FOLEY *et al.*, 1997).

2.4.6 Sazonalidade

Foley *et al.* (1997), constataram uma relação entre a ocorrência da doença e a estação do ano, com maior probabilidade de óbitos durante o Outono e Inverno e sugerem que isso ocorre devido ao fato dos animais se recolherem por mais tempo durante o frio e o estresse ligado às temperaturas baixas. Uma hipótese é a associação entre a capacidade dos coronavírus de sobreviver em baixas temperaturas (4°C) por alguns meses e a uma variedade de umidades relativas (entre 20 a 60%) (CASANOVA, JEON, RUTALA, WEBER & SOBSEY, 2010). Outra hipótese é o nascimento da grande maioria dos animais no verão e assim, ao completarem uma idade entre seis a doze meses, a idade de maior susceptibilidade, se encontram em estações frias.

2.4.7 Gênero e estado reprodutivo

Quando comparados a fêmeas castradas, os machos e animais inteiros apresentam uma maior ocorrência da doença, eventualmente, uma consequência das diferenças comportamentais entre os gêneros. Uma explicação para esta predisposição pode ser a diferença no sistema imune, principalmente a imunidade celular, entre os perfis hormonais tanto do sexo feminino quanto do sexo masculino, um fenômeno que também foi visto em outras doenças (BENETKA *et al.*, 2004; ROHRBACH *et al.*, 2001; WORTHING *et al.*, 2012).

2.5 Patogênese

Ainda que a causa específica da patogênese da PIF não seja totalmente elucidada, várias teorias têm surgido afim de esclarece-la, sendo elas, a teoria da mutação interna, da circulação de linhagens virulentas e avirulentas e a da resposta do sistema imune em relação à interação entre o hospedeiro e o vírus (MYRRHA *et al.*, 2011).

2.5.1 Teoria da Mutação Interna

Também denominada por “*internal mutation hypothesis*”, “*in vivo mutation transition hypothesis*”, a teoria da mutação interna propõe que o CoVF (CoVEF) sofre uma mutação viral *in vivo*, originando o VPIF, que possui habilidade de se disseminar de forma sistêmica, por meio de monócitos e macrófagos, levando ao desenvolvimento da PIF (ROTTIER *et al.*, 2005; VENNEMA, POLAND, FOLEY & PEDERSEN, 1998). A origem exata das mutações ainda não foi identificada, entretanto, a teoria da mutação interna possui ampla aceitação. Ainda existe uma correlação entre os sintomas da doença e alterações nas sequências das proteínas não estruturais (3c, 7a e 7 b) e na proteína de espícula (BROWN, 2011).

A mutação que dá origem ao biótipo VPIF é constantemente identificada no gene 3c, que é responsável por codificar uma proteína cuja função ainda não é conhecida (CHANG *et al.*, 2010). O gene ORF 3c sofre uma deleção específica que pode apresentar diferenças entre filhotes infectados em uma mesma ninhada, o que sustenta esta teoria e que a via primária de exposição seja mais por auto-infecção do que por transmissão horizontal (VENNEMA *et al.*, 1998).

2.5.2 Teoria da circulação de linhagens virulentas e avirulentas

Formulada por Brown *et al.* (2009), esta é uma teoria alternativa à mutação interna e sugere que existam duas linhagens distintas, uma virulenta e outra avirulenta, disseminadas nas populações felinas. Nesta teoria, os animais expostos à linhagem virulenta e que possuem predisposição irão desenvolver a doença. Entretanto, não existe muito apoio epidemiológico para a defesa desta teoria, devido à baixa ocorrência da enfermidade e os surtos raros de PIF em populações de gatos domésticos.

Hora *et al.* (2013), julgam ambas as teorias admissíveis em seu estudo mais recente, onde sugere que o VPIF pode ser de origem endógena e, ainda, podem ser transmitidos a outros gatos por se tratar de um biótipo já virulento.

2.5.3 Teoria da relação entre a resposta imune e a interação hospedeiro-vírus

Esta teoria sugere que qualquer linhagem de CoVF pode causar PIF, no entanto, a determinação do desenvolvimento ou não da PIF depende de fatores relativos ao hospedeiro, como variações nos fatores intrínsecos do vírus e na resposta imunológica, como a capacidade de formar *quasispecies* (MYRRHA *et al.*, 2011).

Os macrófagos apresentam uma resistência intrínseca à infecção pelo CoVF, sendo essa uma particularidade importante da patogênese. Segundo Tekes *et al.* (2010) em seus estudos *in vitro*, os macrófagos de diferentes animais não possuem a mesma susceptibilidade à infecção pelo CoVF (mesma linhagem de CoVF).

Outro fato importante na determinação da PIF é uma falha na resposta imune contra a infecção por CoVF (Kiss *et al.*, 2004). Pedersen *et al.* (1995), sugeriram que gatos com baixa imunidade celular e forte resposta humoral possuem maior probabilidade de apresentar a PIF, em contrapartida, gatos com uma imunidade celular mais intensa podem não ter a doença.

2.5.4 Coronavírus felino nos enterócitos

Ao ser transmitido pela via fecal-oral, o CoVF, por meio do lúmen penetra no epitélio intestinal e, ao se replicar, leva à morte os enterócitos, levando à ocorrência de diarreia de variável gravidade (PEDERSEN *et al.*, 2008; KENNEDY, 2009). O CoVEF possui um maior tropismo por enterócitos maduros, local onde a sua replicação ocorre. Entretanto, este biótipo pode ser encontrado em órgãos ricos em monócitos e macrófagos durante a infecção primária (MELI *et al.*, 2004; CAN-SAHNA *et al.*, 2007) manifestando uma fase intestinal e uma fase sistêmica.

A causa definitiva da patogênese da PIF não é conhecida, no entanto, o tropismo do vírus pelos monócitos e macrófagos constitui um fator crítico para seu desenvolvimento (ROTTIER *et al.*, 2005; KENNEDY, 2009).

2.5.5 Entrada do vírus nos macrófagos

A infecção dos coronavírus é um ciclo que se inicia com a entrada do vírus na célula, que é posteriormente internalizado por meio de endocitose. Essa entrada ocorre através da ligação da proteína S por meio de receptores de superfície da célula-alvo (REGAN *et al.*, 2010; VAN HAMME *et al.*, 2008). Essa ligação ocorre em locais específicos da proteína S e dos receptores na superfície celular. O CoVF biótipo II tem como receptor celular a aminopeptidase-N, que possui a função de internalizar o vírus na célula alvo por meio da ligação à proteína S. Já o receptor do CoVF biótipo I ainda é desconhecido, no entanto, ambos os biótipos I e II possuem um co-receptor, o fDC-SIGN (feline dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin receptor) (TEKES *et al.*, 2010).

O material genético viral é liberado na célula hospedeira logo após a endocitose, por meio da fusão entre o envelope viral e a membrana do endossoma. Esta fusão é ativada por uma ação conjunta da queda do PH, que por sua vez leva à ativação das catepsinas L e B (REGAN *et al.*, 2008).

Os problemas ligados aos estudos feitos *in vitro* estavam relacionados, pouco tempo atrás, ao fato de que estes eram realizados com linhagens pertencentes ao biótipo II. Isto ocorre devido à capacidade que o serótipo II tem de apresentar um sucesso maior em seu crescimento celular, em cultura, quando comparado ao serótipo I, que é o de maior predominância (PEDERSEN 2009a).

Uma etapa fundamental na evolução do CoVEF em VPIF provém da capacidade de adquirir tropismo pelos macrófagos (CAN-SAHNA *et al.*, 2007). Ainda que o CoVEF possua capacidade de se disseminar por meio do epitélio intestinal, isto ocorre em baixos níveis, possivelmente devido à baixa capacidade do vírus em se replicar nos monócitos e macrófagos (MELI *et al.*, 2004). Em contrapartida, o vírus da PIF possui alta capacidade de se replicar nos macrófagos, o que propicia a sua disseminação por todo o organismo. Logo, a afinidade do CoVEF para o epitélio intestinal e do VPIF com os macrófagos aparenta ser mais quantitativa que qualitativa (KIPAR *et al.*, 2006).

2.5.6 Replicação viral

O vírus se replica lentamente nos macrófagos no decorrer das duas primeiras semanas. Infecções experimentais demonstraram que a porcentagem de macrófagos infiltrados em tecidos, da replicação do coronavírus felino e sua disseminação, passa por um aumento drástico

entre 10 a 21 dias posteriores à infecção (PEDERSEN, 2009a). Em um estudo realizado por Meli *et al.* (2004) demonstrou que os anticorpos específicos aparecem entre 14 a 22 dias após a infecção, resultados que coincidem com os encontrados pelo autor anteriormente citado.

Em animais que o sistema imunológico exibe uma resposta celular fraca combinada com uma forte resposta humoral, o vírus se replica de forma descontrolada nos macrófagos, que conduzem à infecção para os tecidos-alvo: a região superficial da serosa do intestino, os linfonodos mesentéricos e, em menor dimensão, o omento e a pleura. As meninges, a dura-máter da medula espinhal, a úvea e a retina também podem ser infectadas por alguns vírus (WEISS & SCOTT 1981; PEDERSEN, 2009).

De acordo com Hartmann (2005), os monócitos infectados chegam aos tecidos-alvo e se aderem às células endoteliais, ocasionando uma flebite. O vírus liberado atrai complemento, anticorpos, neutrófilos e monócitos. Os monócitos se diferenciam em macrófagos ativos e acontece a liberação de fatores quimiotáticos, aminas vasoativas e mediadores da inflamação.

Essas aminas vasoativas atuam na retração das células endoteliais e, em consequência disso, permitem a exsudação de proteínas do plasma por meio do aumento na permeabilidade dos vasos, o que explica a presença de exsudatos ricos em proteínas plasmáticas que ocorrem na forma efusiva da doença. A lesão tem sua continuidade favorecida pelos fatores quimiotáticos, que atraem cada vez mais monócitos que serão infectados e pela ação de enzimas proteolíticas, que quando ativadas pelos mediadores inflamatórios causam destruição tecidual e formação de piogranulomas (HARTMANN, 2005).

O CoVF exibe uma taxa superior de replicação nos macrófagos e monócitos do que nos enterócitos (Pedersen *et al.*, 2012) e os dois biótipos possuem capacidade de causar uma viremia, no entanto, essa viremia ocorre em níveis inferiores no caso do CoVEF. Portanto, a PIF pode não se desenvolver em caso de viremia por CoVF (MELI *et al.*, 2004; SHARIF *et al.*, 2011).

A indução da replicação viral acontece através das Interleucinas (IL)-1 β e IL-6, que são sintetizadas por monócitos ativos e têm ação autócrina e parácrina e do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (TAKANO *et al.*, 2007b; REGAN *et al.*, 2009; TAKANO *et al.*, 2009a). O conhecimento da replicação viral é um alvo de estudo para a produção de fármacos que atuem no controle desta doença.

2.6 Resposta Imunitária

2.6.1 Resposta Humoral

Segundo alguns autores, o fato dos anticorpos anti-CoVF surgirem tardiamente após a infecção por PIF pode ser uma explicação para a ineficiência na eliminação do vírus (GROOT-MIJNES *et al.*, 2005) e até mesmo, parece contribuir para o desenvolvimento da PIF tanto in vivo, por meio de infecção natural, quanto in vitro (MYRRHA *et al.*, 2011; PAUL *et al.*, 2010).

Os anticorpos acabam atuando, em dois processos, de modo contrário à atuação da resposta imunitária. Um destes é uma reação de hipersensibilidade do tipo III, também conhecida como tipo-*Arthus*, nas vênulas menores, causando vasculite, migração de células inflamatórias, edema e necrose, em resposta às células mononucleares com IgG em seu interior e à presença de antígeno viral (KIPAR *et al.*, 2005; PEDERSEN, 2009). O início desta reação, provavelmente se dá pela deposição de complexos imunes e posterior fixação do complemento na parede dos vasos, ocorrendo então o desenvolvimento da lesão. Embora ocorra o reconhecimento dos complexos antígeno-anticorpo pelos macrófagos, estes não são apresentados às células “*Natural Killers*” (NK) e desse modo, não são destruídos (KIPAR *et al.*, 2005). De acordo com Hartmann (2005), os locais onde são depositados os complexos imunes são o peritônio, os rins e a úvea, locais que possuem pressão sanguínea elevada.

Os anticorpos interferem na resposta imunitária em outro processo, sendo esta, uma causa da potenciação da infecção por meio de anticorpos. Neste processo, os macrófagos infectados passam por um aumento quantitativo através da presença de anticorpos, visto que as partículas virais internalizadas por anticorpos ou por proteínas do complemento possuem a capacidade de utilizar o receptor Fc dos macrófagos para então, os infectar (HODATSU *et al.*, 1998 *apud* PEDERSEN, 2009; GROOT-MIJNES *et al.*, 2005).

2.6.2 Resposta Celular

Um fator determinante para a progressão e desfecho da doença é a eficiência da resposta inicial dos linfócitos T. Em gatos sobreviventes à infecção, os linfócitos T CD8+ são ativos contra a proteína S, que é o principal alvo destas células (GROOT-MIJNES *et al.*, 2005). Ainda segundo o mesmo autor, a PIF ocasiona nos linfócitos T, uma depleção, no início da infecção viral, que está relacionada com a replicação viral e resulta em uma imunodeficiência aguda.

A imunidade contra o VPIF possui relação com um desequilíbrio entre o Interferon- γ , o Fator de Necrose Tumoral- α e as consequências da depleção nos linfócitos T. Logo, uma resposta com TNF- α elevado e IFN- γ baixo, é um perfil que favorece o desenvolvimento da doença e o oposto indica uma resposta efetiva do sistema imunológico (KISS, POLAND & PEDERSEN, 2004). Os macrófagos liberam a molécula TNF- α que induz a apoptose dos linfócitos, em especial os linfócitos T CD8+, que são fundamentais para a diminuição da infecção. Assim, uma produção exacerbada de TNF- α pode indicar um prognóstico reservado (TAKANO *et al.*, 2007a).

Em particular, em infecções por CoVF, a resposta imunitária sofre uma mudança de linfócito T1 para os linfócitos T2, que resulta na progressão da doença devido a resposta humoral exacerbada produzida. Os linfócitos T1 estão envolvidos em uma resposta eficaz contra a PIF e na regulação da resposta imunológica do tipo celular, através da secreção de IFN- γ , IL-2 e TNF- β . Já os linfócitos T2 fazem parte da regulação da resposta imunitária humoral através da secreção de citocinas como iL-5, iL-4, iL-10, iL-9 e IL-13 (AROSA *et al.*, 2007).

2.7 Escape Viral do Sistema Imunitário

Para o sistema imunológico, é importante para a detecção e posterior eliminação de células infectadas, a presença de antígenos virais na superfície das células (DEWERCHIN *et al.*, 2005). Segundo Dewerchin, Cornelissen & Nauwynck (2006), algumas células infectadas expressam em sua superfície antígenos virais, onde os anticorpos conseguem se ligar, mas, após essa ligação, os anticorpos não conseguem internalizar os antígenos virais. A membrana plasmática passa a não exibir as proteínas virais e torna a célula infectada invisível ao sistema imune, sendo capaz de produzir vírus sem ser reconhecida e eliminada, ou entrar em quiescência, o que pode ser uma explicação para o longo período de incubação que a doença pode apresentar em alguns casos.

Outro mecanismo de escape viral é a capacidade de sobrevivência do VPIF à lise celular pelo complemento, por meio de evasão. Essa evasão ocorre por meio da codificação de proteínas, pelo próprio vírus que são semelhantes às proteínas que inibem a cascata de reação ou pela atividade do receptor Fc na proteína S. No entanto, não há comprovação para nenhuma destas hipóteses (CORNELISSEN *et al.*, 2009).

2.8 Transmissão

A forma mais relevante de transmissão do CoVF é a forma indireta, por meio do contato com fômites ou com fezes contaminadas com o vírus, tornando a fonte de infecção de maior importância o uso de caixas de areia compartilhada. Inicialmente, pode ser detectado uma excreção viral na saliva, durante algumas horas, após a infecção por via oronasal, devido a uma replicação primária na orofaringe e amígdalas e assim possibilitando a eliminação do agente etiológico por essa secreção. Essa excreção viral também pode ser detectada na urina e em secreções respiratórias de gatos recentemente infectados. Desta forma, a transmissão por aerossóis, compartilhamento de tigelas de comida e água pode ocorrer, mas apenas durante algumas horas (ADDIE & JARRET, 2006; ADDIE *et al.*, 2009). Estudos recentes efetuados por Hora *et al.* (2013), mostraram a possibilidade da infecção ser transmitida por meio da urina após a detecção de mRNA do CoVF na bexiga urinária de um gato.

A transmissão ocorre então pela via oral-fecal e gatos podem excretar o vírus no decorrer de várias semanas após a infecção (HORA, 2016).

O CoVF é um vírus envelopado que pode ser inativado por desinfetantes com facilidade e apresenta baixa sobrevivência, menos de um ou dois dias, quando submetido à temperatura ambiente. No entanto, em determinadas circunstâncias pode sobreviver por até 7 semanas no ambiente, atribuindo aos fômites uma grande importância na disseminação viral (ADDIE *et al.*, 2009).

2.7 Apresentação clínica

2.7.1 Anamnese

O início dos sinais clínicos podem ser precedidos por eventos que tenham causado um estresse ao animal, como adoção e consequente mudança de ambiente, alteração na hierarquia social, trauma ou uma castração. Na anamnese pode ser relatado a presença de sinais como diarreia, espirros ou tosse nas últimas semanas, assim como a exposição a gatos infectados com a PIF, especialmente animais pertencentes a uma única ninhada (RAMSEY & TENNANT, 2001).

O período de incubação é desconhecido e pode apresentar uma variação, visto que depende do sistema imunológico do animal (HARTMANN, 2005).

2.7.2 Sintomatologia

A peritonite infecciosa felina exhibe duas formas de manifestação clínica, a efusiva e não-efusiva, também conhecidas como forma úmida e seca. As duas formas raramente se manifestam em simultaneidade, salvo durante uma transição na fase terminal da doença crônica onde a forma seca se transforma em úmida, ou no início da doença, quando a forma úmida torna-se seca (PEDERSEN, 2009).

A forma não efusiva ou seca é caracterizada pelo comprometimento granulomatoso de órgãos da cavidade abdominal, mais especificamente, os rins, linfonodos mesentéricos, fígado e a parede intestinal, o SNC e os olhos também estão envolvidos. Esta forma é assim denominada por não produzir exsudato inflamatório nas cavidades corporais (PEDERSEN, 2009). A forma efusiva constitui a forma aguda da doença e apresenta a maior ocorrência. É caracterizada pelo envolvimento do omento e da camada serosa das vísceras e pelo acúmulo de exsudatos ricos em proteínas no tórax e/ou cavidade abdominal (WOLFE & GRIESEMER, 1996).

Segundo Addie et al. (2009), os sinais clínicos manifestados são muito variáveis, o que reflete a extensa variação das lesões.

2.8 Forma Exsudativa/úmida

A forma exsudativa constitui a forma aguda da PIF e se manifesta em um período de 4 a 6 semanas após a infecção ou após um evento estressante (ADDIE & JARRET, 2006).

Os sinais mais frequentes são inapetência, perda de peso corporal e letargia, assim como uma febre intermitente, que não apresenta melhoras após antibioticoterapia. No entanto, alguns gatos podem não apresentar essa sintomatologia e permanecerem alertas, com apetite normal e bom escore corporal. Em alguns gatos, sintomas como polidipsia e poliúria puderam ser observados, provavelmente em consequência da pirexia (ADDIE *et al.*, 2009).

O acúmulo de fluidos nas cavidades corporais é a característica mais evidente nesta forma da doença e ocorre em aproximadamente 75 % dos casos, sendo as cavidades corporais envolvidas: tórax, saco pericárdico e abdômen (GRUFFYDD-JONES, 2009; ADDIE *et al.*, 2009).

Por meio do exame físico observa-se uma dilatação abdominal, que pode causar dor e desconforto e a percussão pode facilmente induzir a onda de fluido (PEDERSEN, 2009; ADDIE & JARRET, 2006).

O gato pode apresentar sinais como dispneia, respiração de boca aberta, taquipneia e mucosas cianóticas em quadros com efusão pleural. Em caso de efusão pericárdica, os batimentos cardíacos se encontrarão abafados à auscultação e pode haver alterações no eletrocardiograma e na ecografia (HARTMANN, 2005).

O comprometimento ocular e do SNC representa uma porcentagem de menos de 9% dos gatos com PIF na forma efusiva (PEDERSEN, 2009).

2.9 Forma não-exsudativa/seca

A forma não-efusiva é a forma crônica da PIF possui um grau de dificuldade de diagnóstico muito elevado devido aos sinais clínicos serem vagos, variáveis e inespecíficos. Os sinais mais comuns são a perda de peso e a inapetência (ADDIE & JARRETT, 2006). Dependendo dos órgãos ou tecidos afetados pela vasculite e pelas lesões piogranulomatosas, os gatos podem manifestar sinais mais específicos, ligados ao fígado, baço, pâncreas, rins, linfonodos abdominais, pulmões, SNC, coração, TGI, olhos e pele (NORRIS, 2007; ADDIE *et al.*, 2009).

As alterações oculares podem ser a única manifestação da PIF nos gatos infectados ou pode haver, concomitantemente, envolvimento do SNC ou abdominal (SYKES, 2014)

Segundo Pedersen (2009), na forma seca da doença o envolvimento do SNC e/ou do sistema ocular ocorre em cerca 60% dos gatos. Entre as manifestações oculares podemos citar a uveíte, irite e coriorretinite, que são caracterizadas por meio de uma alteração de cor na íris, que normalmente exibe uma coloração acastanhada (CAMPBELL & REED, 1975 *apud* PEDERSEN, 2009).

Piogranulomas podem ser vistos, eventualmente, na retina. Sinais como hemorragia ou deslocamento da retina, porém é normalmente mais um sintoma de hipertensão. Esses sinais também podem ser semelhantes em infecções com *Toxoplasma*, FeLV, FIV ou infecções fúngicas sistêmicas (GOODHEAD, 1996).

2.10 Diagnóstico

O diagnóstico definitivo *ante mortem* é um desafio, em particular para a forma não exsudativa da doença, cuja sintomatologia é vaga e não possui alterações patognomônicas nos parâmetros clínicos. Já a forma não exsudativa é diagnosticada com mais facilidade, no entanto, apenas 50% dos gatos que apresentam efusões têm a PIF, isto se deve ao fato de outras doenças

produzirem efusões, como neoplasias hepáticas, colangite linfocítica e linfoma (SPARKES *et al.*, 1991).

A forma exsudativa da PIF e a colangite linfocítica apresentam um grau elevado de dificuldade em sua diferenciação, visto que ambas exibem manifestações clínicas semelhantes, como a perda de peso, ascite e anorexia, além de ambas produzirem um fluido ascítico parecido e demonstrarem alterações semelhantes em exames complementares, como no hemograma e na bioquímica sérica. A diferenciação pode ser feita por meio da observação de outros sinais clínicos como a efusão torácica ou a uveíte na PIF e em gatos com colangite linfocítica com sinais como a polifagia e a não prostração desses animais (RAMSEY & TENNANT, 2001).

O diagnóstico da PIF então, só é possível por meio da histopatologia e imunohistoquímica das lesões características (SHARIF *et al.*, 2010). Contudo, obter uma biópsia em gatos com PIF é extremamente difícil, logo, o resultado definitivo é definido *post mortem* (BARROS, 2014).

2.10.1 Hemograma

As alterações hematológicas não são patognomônicas, embora se encontrem alteradas com uma frequência elevada (HARTMAN, 2005; ADDIE *et al.*, 2009). Os gatos podem apresentar um quadro de anemia em até cerca de 65% dos casos, em geral esses animais possuem apenas uma diminuição ligeira do hematócrito (HARTMANN, 2005). Os corpos de Heinz podem aparecer nos eritrócitos de gatos com alterações intestinais de alta gravidade (ADDIE & JARRET, 2006; HARTMANN, 2005).

Em um estudo efetuado por Tsai *et al.* (2011), com cinquenta e um gatos com diagnóstico positivo de PIF por meio de histopatologia, observou que cerca de 66,7% exibiam anemia ligeira a moderada na primeira manifestação clínica da doença, sendo que essa porcentagem se elevou para 100% nos exames realizados antes da morte dos animais.

É frequente a ocorrência de uma linfopenia associada a uma neutrofilia (“leucograma de estresse”) em gatos com a peritonite infecciosa felina, embora esse perfil celular também possa ser encontrado em várias outras doenças sistêmicas (HARTMANN, 2005; NORRIS *et al.*, 2005; ADDIE *et al.*, 2009; SHARIF *et al.*, 2010). A linfopenia é dada, principalmente pela depleção dos linfócitos T, informações que poderiam ser observadas com a realização de imunofenotipagem ou citometria (GROOT-MIJNES *et al.*, 2005; ADDIE *et al.*, 2009)

2.10.2 Análises bioquímicas séricas

A PIF possui uma característica importante, a hiperglobulinemia. Foi verificado em um estudo que essa hiperglobulinemia ocorre em cerca de 70% dos casos de PIF seca e em cerca de 50% dos casos de PIF exsudativa (SPARKES *et al.*, 1991). No entanto, ainda que as concentrações de proteínas totais estejam normais, uma queda na relação entre Albumina:Globulina (A:G) pode ser evidenciado. Isso pode ser explicado devido aos níveis de globulinas se elevarem e, por meio de uma estimulação das células B pela IL-6, que é sintetizada durante o desenvolvimento da doença (ADDIE & JARRET, 2006).

A hipoalbuminemia, que frequentemente está presente, ocorre pelo extravasamento de fluido rico em proteínas (que ocorre durante a vasculite), pelo envolvimento hepático e pela perda urinária (devido à glomerulopatia, secundária à deposição de imunocomplexos) (PALTRINIERI *et al.*, 1998). Ainda sobre o trabalho citado anteriormente, foi demonstrado que um relação de A:G < 0,8 demonstra uma alta probabilidade de se tratar de um quadro de PIF e uma relação de A:G > 0,8 indica que, possivelmente, não se trata de PIF.

Em gatos com PIF, as proteínas de fase aguda podem se encontrar elevadas, como a proteína amiloide sérica A (SAA) e glicoproteína ácida α_1 (AGP) logo, a medição dessas proteínas pode ser útil para diagnosticar essa doença. A AGP não é uma proteína específica, ela pode se encontrar em concentrações elevadas em outras doenças como linfoma e FIV, no entanto, quando essas proteínas se encontram elevadas (>1,5g/L) em fluidos, como soro, plasma ou nas efusões, ela se torna um bom marcador de PIF, contribuindo na distinção de outras doenças não-inflamatórias mas com sinais clínicos semelhantes (PALTRINIERI *et al.*, 2007).

A PIF deve ser considerada uma suspeita em casos onde a eletroforese das proteínas totais revelar uma hipergamaglobulinemia policlonal, e, particularmente se houver uma elevação nas γ -globulinas e nas α_2 -globulinas (PALTRINIERI *et al.*, 1998).

2.10.3 Análise da efusão

Na presença de efusão, é de elevada importância a sua coleta visto que os testes feitos no fluido possui um valor maior de diagnóstico quando comparado aos testes realizados no sangue (ADDIE *et al.*, 2009; HARTMANN *et al.*, 2003; SHARIF *et al.*, 2010).

O fluido coletado pode ter aspecto límpido, viscoso ou cor de palha, que pode fazer espuma quando agitado, devido à alta concentração proteica ou formar flocos de fibrina (ADDIE & JARRET, 2006; SHARIF *et al.*, 2010).

A PIF é improvável em casos onde a amostra encontra-se contaminada com pus, sangue, se apresentar um aspecto quiloso ou odor fétido, embora alguns dos aspectos referidos possa surgir em casos raros, principalmente em casos onde houve derrame torácico (HARTMANN, 2005; ADDIE & JARRET, 2006; PEDERSEN, 2009).

2.10.4 Diagnóstico por imagem

O uso de exames de imagem para auxiliar no diagnóstico da PIF é um método que permite a avaliação da integridade dos órgãos e então a localização dos órgãos acometidos pela doença, permite a visualização da presença ou não de fluidos nas cavidades corporais e auxilia na coleta dos mesmos para posterior análise.

Por meio de uma radiografia do tórax uma efusão pleural pode ser revelada, assim como nódulos pulmonares em gatos com pneumonia piogranulomatosas e um aumento da silhueta cardíaca em animais com efusão pericárdica também podem ser vistos. Na região abdominal, as radiografias podem mostrar uma perda, devido à efusão pleural, do detalhe peritoneal ou retroperitoneal, podem mostrar também hepatomegalia, renomegalia e esplenomegalia (SHARIF *et al.*, 2010).

Entre os achados ultrassonográficos da região abdominal de gatos com PIF temos a presença de fluido peritoneal anecóico ou ecogenicidade moderada; linfonodos abdominais aumentados e hipoecóicos; espessamento das camadas intestinais e/ou aumento focal ou difuso do fígado e baço e hipoecogenicidade (LEWIS & O'BRIEN, 2010).

2.10.5 Testes sorológicos

A detecção de anticorpos representa uma contribuição para o diagnóstico e estabelecimento do tratamento da doença quando bem interpretados e executados.

Os testes sorológicos são indicados em casos onde o animal apresenta história pregressa, apresentação clínica e alterações laboratoriais, que podem sugerir a ocorrência da PIF (ADDIE & JARRET, 2006; NORRIS *et al.*, 2005). Contudo, o diagnóstico definitivo não pode ser definido somente por este teste (HARTMANN, 2005).

Os testes sorológicos são frequentemente usados, incluindo a neutralização viral (NV), a prova de imunoabsorção enzimática (ELISA) e a imunofluorescência indireta (IFA) (PEDERSEN, 2009). O método ELISA apresenta uma maior sensibilidade, no entanto, todos

os outros testes supracitados podem ser equiparados se realizados corretamente (PRATELLI, 2008). Em contrapartida, Addie (2005) considerou o método IFA como o mais apropriado.

O teste sorológico detecta anticorpos anti-CoVF, porém não diferencia o biótipo viral da amostra (HARTMANN, 2005; PEDERSEN, 2009; KENNEDY, 2009).

É importante lembrar que durante a realização do teste e, especialmente na interpretação, deve-se levar em conta que a maior parte da população felina saudável é soropositiva, que títulos elevados são comumente encontrados em animais sem sintomatologia clínica e que a maior parte dos animais soropositivos não irá desenvolver a doença (HARTMANN *et al.*, 2003; ADDIE *et al.*, 2009).

Possivelmente, ocorre um aumento progressivo nos títulos de anticorpos à medida que a doença passa por uma transição da forma subclínica para a forma clínica. É considerável que, títulos elevados ($\geq 1:1600$) possuem alto valor e são altamente sugestivos de PIF enquanto, titulações baixas de anticorpos ($\leq 1:25$), medianas ($\leq 1:400$) ou negativos possuem valor limitado de diagnóstico (PEDERSEN, 2009; ADDIE *et al.*, 2009; HARTMANN *et al.*, 2003).

2.10.6 Reverse –Transcriptase Polymerase Chain Reaction

A *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) é uma técnica extremamente sensível que consiste na amplificação e posterior detecção de pequenas quantidades de DNA. Por se tratar de um vírus RNA, a enzima transcriptase reversa gera uma cópia DNA a partir do genoma do vírus e então a reação propriamente dita ocorre (ADDIE & JARRET, 2006). A RT-PCR detecta a presença da infecção e não somente a exposição ao vírus, como ocorre nos testes sorológicos (HARTMAN *et al.*, 2003).

A técnica RT-PCR não possibilita a distinção entre as linhagens virulentas e avirulentas. A descoberta de vírus em locais fora do TGI não possui nenhuma utilidade para o diagnóstico devido à possibilidade de estirpes avirulentas serem encontradas no sangue e tecido de gatos que não possuem a doença (GUNN-MOORE *et al.*, 1998; KIPAR *et al.*, 2010).

De acordo com um estudo realizado por Doenges *et al.* (2016), ainda que exista a possibilidade de ocorrência de resultados falso-positivos, esta técnica é confiável e específica para confirmar o diagnóstico da PIF, especialmente em amostras de líquido cefalorraquidiano, em animais com sintomatologia neurológica.

2.10.7 Imunohistoquímica e Imunofluorescência direta

A detecção viral pode ser feita pelo método de imunoperoxidase ou imunofluorescência direta que detecta, intracelularmente, o antígeno CoVF nos macrófagos em efusões de gatos com a forma exsudativa da doença. O método de detecção viral usado em amostras de tecidos é a imunohistoquímica (HARTMANN et al., 2003).

A imunohistoquímica é uma técnica que consiste na detecção dos antígenos do CoVF através do uso de anticorpos específicos (XUFRE, 2014).

2.11 Tratamento

Atualmente, o tratamento da PIF é baseado em um terapia de suporte, que visa garantir o prolongamento da vida do animal, mantendo a sua qualidade (HARTMANN, 2010). No entanto, esta alternativa de tratamento não contribui para a diminuição da taxa de mortalidade da doença que evolui para o óbito dos gatos infectados que, exibem na fase terminal da doença sinais como a perda de peso, perda de apetite e apresentam-se debilitados. Se o animal não vier a óbito mas manifesta os sinais supracitados a eutanásia deve ser aconselhada, devido à baixa qualidade de vida e a um prognóstico reservado (ADDIE *et al.*, 2004).

Prognósticos favoráveis podem ser atribuídos a gatos com um bom estado físico, apetite normal, com comportamento ativo, sintomatologia neurológica ausente e sem a presença de doenças concomitantes, como a FeLV (ADDIE *et al.*, 2004).

De acordo com Pedersen (2014), o tratamento pode ter três formas de abordagens: a primeira baseia-se no uso de medicamentos que atuam por meio da inibição da replicação viral, a segunda baseia-se no uso de fármacos imunomoduladores, através de citocinas como o interferon, que atua inibindo importantes aspectos da resposta inflamatória e promove um aumento na resposta mediada por estas células. Embora o sucesso dessa abordagem dependa da associação com determinados fármacos anti-virais. Por fim, a terceira abordagem terapêutica consiste no uso de fármacos que causam imunossupressão no sistema imunológico dos gatos com PIF.

Ainda segundo o mesmo autor, atualmente, a utilização de mais de uma abordagem em conjunto é utilizada para o tratamento da PIF, associando fármacos imunomoduladores a imunossupressores e ainda, a fármacos anti-virais, sendo relevante manter um controle da eficácia do tratamento estipulado para preservar a segurança do animal.

A abordagem terapêutica baseada na imunossupressão os fármacos frequentemente utilizados são a prednisolona ou a ciclofosfamida (HARTMANN & RITZ, 2008). O uso de

prednisolona é o que apresenta maior eficácia devido à capacidade de estimular o apetite e melhorar a condição do animal. Este fármaco atua na supressão da resposta imunitária humoral e celular e deve ser administrado, por via oral e em uma dosagem de 2-4 mg/kg SID, com redução gradativa na dosagem a cada 10-14 dias até a dose ótima para o animal ser atingida, que é estabelecida por uma resposta constante ao tratamento (RITZ *et al.*, 2007). Outra vantagem que pode ser citada pelo uso de prednisolona é que esse fármaco também é indicado em casos de colangite linfocítica, que é uma enfermidade com sintomatologia semelhante à PIF (ADDIE & JARRET, 2006). Ainda segundo o mesmo autor, o uso da prednisolona não é indicado em gatos com pleurite ou com peritonite séptica, motivo pelo qual a realização da citologia é relevante no diagnóstico da PIF.

Alguns animais exibem uma melhora transitória com um tratamento paliativo associados a terapias de suporte, como a fluidoterapia, concomitantemente à administração de doses elevadas de corticosteroides combinados a fármacos imunossupressores (SHERDING, 2006).

Os corticosteroides não atuam diretamente sobre o vírus e sim por meio dos seus efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios que atuam na contenção da reação inflamatória imunomediada desenvolvida na PIF. Por outro lado, estes medicamentos podem afetar de forma negativa a imunidade do tipo celular mediada pelos macrófagos e linfócitos T, contribuindo então para a progressão da infecção viral. Se o tratamento cursar com respostas positivas o mesmo não deve ser interrompido, contudo, se o tratamento não apresentar de forma eficaz em um período inicial de 2 a 4 semanas este deve ser interrompido ou modificado (ADDIE & JARRET, 2006).

Na abordagem terapêutica baseada no uso de fármacos antivirais, estudos demonstraram que o uso da aglutinina de *Galanthus nivalis* combinado ao uso do nelfinavir provocam uma inibição da replicação de CoVF (HSEIH *et al.*, 2010). No entanto, o efeito inibitório não foi demonstrado quando estes fármacos foram usados de forma isolada. Estudos mais aprofundados sobre a utilização destes fármacos na PIF não foram mais publicados, embora Pedersen (2014) ter questionado o efeito anti-viral da aglutinina *in vivo* e o fato de que medicamentos como o nelfinavir que atuam inibindo proteases são normalmente vírus-específicos.

Medidas como a minimização da exposição dos animais com PIF a fatores estressantes; realização de drenagem dos fluidos, quando necessário a fim de aliviar quadros de dispneia; administração da fluidoterapia por via parenteral; utilização de aspirina para impedir a agregação plaquetária ocasionada pela vasculite; fornecer tratamento nutricional de suporte por

meio de sonda alimentar; utilização de antibioticoterapia com fármacos de amplo espectro para conter possíveis infecções secundárias; em casos de anemia do tipo não regenerativa severa, realizar transfusões sanguíneas e em casos de uveíte anterior administrar corticosteroides de uso tópico e atropina (SYKES, 2014).

2.12 Profilaxia

O controle efetivo do VPIF consiste na eliminação do vírus do meio ambiente, seja ele em casa ou em um gatil. Este controle é muito difícil pois requer um nível de higiene elevado, uma quarentena restrita e medidas preventivas exigentes (HARTMANN, 2005; MURPHY *et al.*, 1999). Em gatis a prevenção é praticamente impossível, uma vez que isolar esses animais não é uma medida eficaz devido à entrada e saída constante de animais, tornando a dispersão viral difícil de ser controlada (HARTMANN, 2010). Logo, uma tentativa para reverter essa dispersão viral descontrolada é a disponibilização de um número de caixas de areia adequado ao número de gatos, mantendo-as limpas e desinfetadas e longe das vasilhas onde é fornecido água e alimento aos animais. Deve ser feita uma titulação dos anticorpos anti-CoVF antes mesmo dos animais serem introduzidos no abrigo e na presença de animais soropositivos proceder com a separação destes dos soronegativos, para evitar a disseminação da doença (ADDIE & JARRET, 2006).

Animais soropositivos não devem ser usados na reprodução, embora a eficiência desta ação ainda não tenha sido confirmada. Estes animais podem, alternativamente, realizar cruzamentos apenas entre o mesmo status sorológico. Um desmame precoce e isolamento dos filhotes de gatas soropositivas deve ser feito, objetivando a prevenção da infecção por CoVF pela progenitora (ADDIE *et al.*, 2009).

2.13 Vacinação

Conforme Hartmann (2005), existe apenas uma vacina comercial contra o CoVF denominada Primucell® (Pfizer Animal Health), que foi lançada no mercado em 1991 nos Estados Unidos e posteriormente tem sido introduzida em vários países europeus. Esta vacina é atenuada e deve ser mantida a baixas temperaturas, é aplicada na mucosa nasal, que é o local da possível porta de entrada do CoVF no organismo (especificamente a orofaringe) e onde

existem baixas condições para a replicação viral e formação de anticorpos, favorecendo a resposta do tipo celular do sistema imune e assim, conferindo uma proteção ao animal.

A segurança da vacina era uma das maiores preocupações, contudo, inúmeras experiências foram realizadas e atestaram a segurança da mesma, ainda que o uso da via intranasal seja seguro, este pode ocasionar efeitos secundários como vômitos, espirros e diarreia. Foi realizado um estudo na Suíça, onde gatos que nunca haviam tido contato prévio com o CoVF foram vacinados e apresentou uma queda significativa do número de casos de PIF, confirmando a eficiência da vacina nesses animais (HARTMANN, 2005). Ainda assim, a vacina não é um importante método de prevenção, visto que a maior parte dos gatos já teve contato com o vírus e a vacinação de gatos adultos soropositivos é ineficaz (MURPHY *et al.*, 1999).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho demonstrou a importância do conhecimento da Peritonite Infecciosa Felina devido ao seu rápido curso clínico, elevados índices de mortalidade e dificuldade na determinação do diagnóstico. Outro ponto importante que deve ser considerado é o fato de que a infecção pelo Coronavírus Felino apresenta uma alta taxa de disseminação em ambientes com aglomeração de animais, como abrigos ou gatis.

4 REFERÊNCIAS

ADDIE, Diane D.; BELÁK, Sándor; BOUCRAUT-BARALON, Corine; EGBERINK, Herman; FRYMUS, Tadeusz; GRUFFYDD-JONES, Tim; HARTMANN, Katrin, *et al.* Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 11, n. 7, p. 594-604, 2009.

ADDIE, Diane D. Diagnosis of coronavirus and FIP in cats. In: **North America Veterinary Conference, Orlando, Florida, 2005**.

ADDIE, Diane D., & JARRETT, Oswald. Feline Coronavirus Infections. In: **Greene CE. Infectious Diseases of the Dog and Cat**. Missouri: Saunders, 2006.

ADDIE, Diane D.; PALTRINIERI, Saverio; PEDERSEN, Niels C. Recommendations from workshops of the second international feline coronavirus/feline infectious peritonitis symposium. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 6, n. 2, p. 125-130, 2004.

ALMEIDA, Ariani; GALDINO, Maicon V.; ARAÚJO JR, João P. Seroepidemiological study of feline coronavirus (FCoV) infection in domiciled cats from Botucatu, São Paulo, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 39, n. 2, p. 129-133, 2019. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2019000200129&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5706>

AROSA, F.A. & CARDOSO, E.M. Fundamentos da Imunologia. In: **F.A. Linfócitos T**. Lisboa. 1ªEd. p.127-145, 2007.

BARROS, Ana. R. T. **Peritonite infecciosa felina: estudo retrospectivo de 20 casos clínicos**. 2014. Dissertação de mestrado - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa, 2014.

BENETKA, Viviane; KÜBBER-HEISS, Anna; KOLODZIEJEK, Jolanta; NOWOTNY, Norbert; HOFMANN-PARISOT, Margarete. & MÖSTL, Karin. Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. **Veterinary Microbiology**, v. 99, n.1, p. 31–42, 2004.

BISSETT, Sally A.; STONE, Maria L.; MALIK, Richard; NORRIS, Jacqueline M; O'BRIEN, Carolyn; MANSFIELD, Caroline S & NICHOLLS, Julia M, *et al.* Observed occurrence of *Tritrichomonas foetus* and other enteric parasites in Australian cattery and shelter cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n.10, p. 803–807, 2009.

BOSCH, Berend. J; ZEE, Ruurd. VAN DER; DE HAAN, Cornelis. A. M. & ROTTIER, Peter. J. M. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. **Journal of Virology**, v. 77, p. 8801–8811, 2003.

BROWN, Meredith. A. Genetic determinants of pathogenesis by feline infectious peritonitis virus. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, p. 265–8, 2011.

BROWN, Meredith. A; TROYER, Jennifer. L; PECON-SLATTERY, Jill; ROELKE, Melody. E. & O'BRIEN, Stephen. J. Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, p. 1445–1452, 2009.

CAN-ŞAHNA, Kezban; ATASEVEN, V. S; PINAR, D; & OĞUZOĞLU, T. Ç. The detection of feline coronaviruses in blood samples from cats by mRNA RT-PCR. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 9, n. 5, p. 369-372, 2007.

CASANOVA, Lima. M; JEON, Soyoun; RUTALA, William A; WEBER, David J. & SOBSEY, Mark. D. Effects of air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 76, n. 9, p. 2712–2717, 2010.

CAVE, Thomas. A; GOLDER, Matthew. C; SIMPSON, Joyce. & ADDIE, Diane D. Risk factors for feline coronavirus seropositivity in cats relinquished to a UK rescue charity. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 6, n. 2, p. 53–58, 2004.

CHANG, Hui W; DE GROOT, Raoul J; EGBERINK, Herman F & ROTTIER, Peter J. Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. **The Journal of General Virology**, v. 91, n. 2, p. 415–420, 2010.

CORNELISSEN, E., DEWERCHIN, H. L., VAN HAMME, E. & NAUWYNCK, H. J. Absence of antibody-dependent, complement-mediated lysis of feline infectious peritonitis virusinfected cells. **Virus Research**, v. 144, n. 1-2, p. 285–289, 2009.

DEWERCHIN, H. L., CORNELISSEN, E. & NAUWYNCK, H. J. Feline infectious peritonitis virus-infected monocytes internalize viral membrane-bound proteins upon antibody addition. **Journal of General Virology**, v. 87, n. 6, p. 87, 1685–1690, 2006.

DEWERCHIN, H. L., CORNELISSEN, E. & NAUWYNCK, H. J. Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. **Archives of Virology**, v. 150, n. 12, p. 150, 2483–2500, 2005.

DOENGES, S.J; WEBER, K; DORSH, R; FUX, R; FISCHER, UM; MATIASEK, L A; HARTMAN, K. Detection of feline coronavirus in cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis in cats with and without neurological signs. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 18, p. 104-109, 2016.

FIPV RESEARCH GROUP AT GHENT UNIVERSITY. **The UGent FIP research group**. Disponível em: <<http://www.fipv.ugent.be/index.html>>. 2008.

FOLEY, J.E; POLAND, A; CARLSON, J. & PEDERSEN, N.C. Risk factors for feline infectious peritonitis among cats in multiple-cat environments with endemic feline enteric coronavirus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 210, n. 9, p. 1313-1318, 1997.

GENARO, Gelson. Gato doméstico: futuro desafio para controle da raiva em áreas urbanas? **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n.2, p. 186-189, 2010.

GOODHEAD, A.D. Uveitis in dogs and cats: guidelines for the practitioner. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 67, n. 1, p. 12-19, 1996.

GOLOVKO, L; LYONS, L. A; LIU, H; SØRENSEN, A; WEHNERT, S. & PEDERSEN, N. C. Genetic susceptibility to feline infectious peritonitis in Birman cats. **Virus research**, v. 175, n. 1, p. 58-63, 2013.

GROOT-MIJNES, Jolanda. D. F. DE; DUN, Jessica M. VAN; MOST, Robert G. VAN DER & GROOT, Raoul J. DE. Natural History of a Recurrent Feline Coronavirus Infection and the Role of Cellular Immunity in Survival and Disease Natural History of a Recurrent Feline Coronavirus Infection and the Role of Cellular Immunity in Survival and Disease. **Journal of virology**, v. 79, n. 2, p. 1036-1044, 2005.

GRUFFYDD-JONES, Tim. Practical tips for diagnosing FIP. In: **Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress**, 2009, São Paulo, Brasil. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture16/15.pdf?LA=1>>. 2009.

GUNN-MOORE, Danielle A; GRUFFYDD-JONES, Tim J. & HARBOUR, Dave A. Detection of feline coronaviruses by culture and reverse transcriptase-polymerase chain reaction of blood samples from healthy cats and cats with clinical feline infectious peritonitis. **Veterinary Microbiology**, v. 62, n. 3, p. 193– 205, 1998.

HARTMANN, Katrin; BINDER, C; HIRSCHBERGER, J; COLE, D; REINACHER, M., SCHROO, S; FROST, J., *et al.* Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 6, p. 781-790, 2003.

HARTMANN, Katrin. Feline Infectious Peritonitis and Feline Coronavirus Infections. In: **Ettinger, S.J. & Feldman, E. C., Textbook of Veterinary Internal Medicine**, 7^a ed, p. 940 – 945. Missouri: Saunders, 2010.

HARTMANN, Katrin. Feline infectious peritonitis. **Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 35, n. 1, p. 39-79, 2005.

HARTMANN, Katrin. & RITZ, Susanne. Treatment of cats with feline infectious peritonitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 123, n. 1-2, p. 172–175, 2008.

HOHDATSU, T; IZUMIYA, Y; YOKOYAMA, Y; KIDA, K. & KOYAMA, H. Differences in virus receptor for type I and type II feline infectious peritonitis virus. **Archives of Virology**, v. 143, n. 5, p. 839–850, 1998.

HOLMES, Katrin. V.; LAI, M. M. C.; Coronaviridae: The Viruses and Their Replication. In: **Fields virology**, v. 1, p. 1075-1093, 1996.

HOLST, B. S; ENGLUND, L; PALACIOS, S; RENSTRÖM, L. & BERNDTSSON, L. T. Prevalence of antibodies against feline coronavirus and *Chlamydomphila felis* in Swedish cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, n. 3, p. 207–211, 2006.

HORA, A. S; ASANO, K. M; GUERRA, J. M; MESQUITA, R. G; MAIORKA, P; RICHTZENHAIN, L. J. & BRANDÃO, P. E. Intrahost diversity of feline coronavirus: a consensus between the circulating virulent/avirulent strains and the internal mutation hypotheses? **The Scientific World Journal**, v. 2013, 2013.

HORA, A. S. Coronavírus Felino. In: MAZZOTI, G. A., ROZA, M. R. Medicina Felina Essencial: Guia Prático. Curitiba. Equalis, 2016. **Doenças infectocontagiosas**, p. 669 – 674, 2016.

HOSKINS, J.D.; LOAR, A.S. Feline infectious diseases. **Veterinary Clinics of North America**, v.23, n.1, p.2-11, 1993.

HSEIH, L.E; LIN, C.N; SU, B.L; JAN, T.R; CHEN, C.M.WANG C.H; LIN, D.S., *et al.* Synergistic antiviral effect of *Galanthus nivalis* agglutinin and nelfinavir against feline coronavirus. **Antiviral Research**, v. 88, n. 1, p. 25–30, 2010.

KENNEDY, M. A. Peer- Review: Atualização sobre a peritonite infecciosa dos felinos. **Veterinary Medicine (Edição Portuguesa)**, vol. 12, p. 65-74, 2009.

KIPAR, A., BAPTISTE, K., Barth, A. & REINACHER, M. Natural FCoV infection: cats with FIP exhibit significantly higher viral loads than healthy infected cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, n. 1, p. 69-72, 2006.

KIPAR, A., MAY, H., MENGER, S., WEBER, M., LEUKERT, W. & REINACHER, M. Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. **Veterinary Pathology**, v. 42, n. 3, p. 321-330, 2005.

KIPAR, A., MELI, M.L., BAPTISTE, K.E., BOWKER, L.J. & LUTZ, H. Sites of feline coronavirus persistence in healthy cats. **The Journal of General Virology**, v. 91, n. 7, p. 1698–1707, 2010.

KNIFE, D.M. & HOWLEY, P.M. **Fields Virology**, 5^a ed., p. 1306– 1320. Philadelphia: Lippincott Wiliams & Wilkins, 2007.

KISS, I.; POLAND, A.M. & Pedersen, N.C. Disease outcome and cytokine responses in cats immunized with an avirulent feline infectious peritonitis virus (FIPV)-UCD1 and challenge-exposed with virulent FIPV-UCD8. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, n. 2, p. 89–97, 2004.

KUMMROW, Maya., MELI, M. L., HAESSIG, M., GOENCZI, E., POLAND, A., PEDERSEN, N. C., HOFMANN-LEHMANN, R., *et al.* Feline coronavirus serotypes 1 and 2: seroprevalence and association with disease in Switzerland. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 12, n. 10, p. 1209–1215, 2005.

LE PODER, Sophie. Feline and canine coronaviruses: Common genetic and pathobiological Features. **Advances in Virology**. 2011.

LEWIS, Kristin M.; O'BRIEN, Robert. 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.

LICITRA, B. N.; MILLET, J. K.; REGAN, A. D.; HAMILTON, B. S.; RINALDI, V. D.; DUHAMEL, G. E., & WHITTAKER, G. R. Mutation in spike protein cleavage site and pathogenesis of feline coronavirus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 7, p. 1066–1073, 2013.

MASTERS, Paul S. The molecular biology of coronaviruses. **Advances in Virus Research**, v. 66, p. 193–292, 2006.

McREYNOLDS, Chris.; MACY, Dennis. Feline infectious peritonitis. I. Etiology and diagnosis. **The Compendium Continuin Education of the Practicing Veterinarian**, v.19, n.9, p.1007-1012, 1997.

MELI, M.; KIPAR, A.; MÜLLER, C.; JENAL, K., GÖNCZI, E., BOREL, N., GUNN-MOORE, D., *et al.* High viral loads despite absence of clinical and pathological findings in cats experimentally infected with feline coronavirus (FCoV) type I and in naturally FCoVinfected cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, n. 2, p. 69–81, 2004.

MURPHY, F. A., GIBBS, E. P. J., HORZINEK, M. C. & STUDDERT, M. J. **Veterinary Virology**, 3^a ed, London: Academic Press, p. 495-499, 1999.

MYRRHA, Luciana. W.; SILVA, F. M. F.; PETERNELLI, E. F. D. O.; JUNIOR, A. S.; RESENDE, M. & ALMEIDA, M. R. The Paradox of Feline Coronavirus Pathogenesis: A Review. **Advances in Virology**, v. 2011, p. 1–8, 2011.

NORRIS, J. (2007). Updates in FIP: pathogenesis, diagnosis and treatment. In: **Proceedings of the 32th WSAVA Congress**, Sydney, Australia. Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/Wsava/2007>>.

NORRIS, J. M., BOSWARD, K. L., WHITE, J. D., BARAL, R. M., CATT, M. J. & MALIK, R. Clinicopathological findings associated with feline infectious peritonitis in Sydney, Australia: 42 cases (1990-2002), **Australian Veterinary Journal**, v. 83, n. 11, p. 666-673, 2005.

PALTRINIERI, S., CAMMARATA, M. P., CAMMARATA, G. & COMAZZI, S. Some aspects of humoral and cellular immunity in naturally occurring feline infectious peritonitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 65, p. 205-220, 1998.

PALTRINIERI, S., METZGER, C., BATTILANI, M., POCACQUA, V., GELAIN, M. E. & GIORDANO, A. (2007). Serum alpha1-acid glycoprotein (AGP) concentration in non symptomatic cats with feline coronavirus (FCoV) infection. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.9, n. 4, p. 271–277.

PAUL, W. E.; MCHEYZER-WILLIAMS, M.; BARTHOLD, Stephen. BOWEN, R.; HEDRICK, Ronald.; KNOWLES, Donald.; LAIRMORE, Michael.; PARRISH, Colin.;

SAIF, Linda.; SWAYNE, D. **FENNER'S VETERINARY VIROLOGY**. ELSEVIER, 5^a ed, 2010.

PEDERSEN, N.C., ADDIE, D. & WOLF, A. Recommendations from working group of the international coronavirus and feline infectious peritonitis workshop. **Feline Practice**, v. 23, p. 108-111, 1995.

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. 529–41, 2008.

PEDERSEN, N.C. An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. **The Veterinary Journal**, 2014 a.

PEDERSEN, N. C. An update on feline infectious peritonitis: Diagnostics and therapeutics. **The Veterinary Journal**, v. 201, p. 133-141, 2014b.

PEDERSEN, N. C. A review of feline infectious peritonitis: 1963-2008. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v. 11, p. 225-258, 2009.

PESAVENTO, P.; MURPHY, B. G. Common and emerging infectious diseases in the animal shelter. **Veterinary Pathology**, v. 51, n. 2, p. 478–91, 2014.

PESTEANU-SOMOGYI, L. D.; RADZAI, C. & PRESSLER, B. M. Prevalence of feline infectious peritonitis in specific cat breeds. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, p. 1-5, 2006.

POLAND, A.M, VENNEMA, H., FOLEY, J.E & PEDERSEN, N.C. Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 34, n. 12, p. 3180–3184, 1996.

PRATELLI, A. Comparison of serologic techniques for the detection of antibodies against feline coronaviruses. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 20, n. 1, p. 45-50, 2008.

RAMSEY, I.K. & TENNANT, B.J. The Peritoneal Cavity. In: I.K. Ramsey & B.J. Tennant. **BSAVA Manual of Canine and Feline Infectious Diseases**, p. 158-165, 2001.

RAPOSO, J.B., *et al.* Peritonite Infecciosa Felina – Relato de Casos. **Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia – PUCRS**, Uruguaiana v.2/3, n.1, p.56-61, jan./dez. 1995/1996.

REGAN, A. D., COHEN, R. D. & WHITTAKER, G. R. Activation of p38 MAPK by feline infectious peritonitis virus regulates pro-inflammatory cytokine production in primary blood-derived feline mononuclear cells. **Virology**, v. 384, n. 1, p. 135–143, 2009.

REGAN, A.D., SHRAYBMAN, R., COHEN, R.D. & WHITTAKER, G.R. Differential role for low pH and cathepsin-mediated cleavage of the viral spike protein during entry of serotype II feline coronaviruses. **Veterinary Microbiology**, v. 132, n. 3-4, p. 235–248, 2008.

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.

ROHRBACH, B. W., LEGENDRE, A. M., BALDWIN, C. A., LEIN, D. H., REED, W. M. & WILSON, R. B. Epidemiology of feline infectious peritonitis among cats examined at veterinary medical teaching hospitals. **Journal of the American Veterinary Medicine Association**, v. 218, n. 7, p. 1111–1115, 2001.

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, p. 14122-14130, 2005.

SCOTT, F.W. Peritonite Infecçiosa Felina (PIF). In: TILLEY, L.P.; SMITH Jr., F.W.K. **Consulta veterinária em 5 minutos**, 5ª ed. Barueri: Manole, p. 1130-1131, 2015.

SHARIF, S., ARSHAD, S. S., HAIR-BEJO, M., OMAR, A. R., ZEENATHUL, N. A. & ALAZAWY, A. Diagnostic Methods for Feline Coronavirus: A Review. **Veterinary Medicine International**, p. 1–7, 2010.

SHARIF, S., ARSHAD, S. S., HAIR-BEJO, M., OMAR, A. R., ZEENATHUL, N. A., RAHMAN, N.-A. & AMER, A. Evaluation of feline coronavirus viraemia in clinically healthy and ill cats with feline infectious peritonitis. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 10, p. 18 – 22, 2011. SPARKES, A. H. Infecção por coronavírus felino. In: CHANDLER, E. A.; GASKELL, C. J.; GASKELL, R. M. (Comp.). **Clínica e terapêutica em felinos**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2006. Cap. 25, p. 508-518, 2011.

SHERDING, R. Feline Infectious Peritonitis. In: S. Birchard & R. Sherding, **Saunders Manual of Small Animal Practice**, 3ª Ed., p. 132-143. Missouri: Elsevier, 2006.

SPARKES, A.H., GRUFFYDD-JONES, T.J., HARBOUR, D.A. Feline infectious peritonitis: a review of clinicopathological changes in 65 cases, and a critical assessment of their diagnostic value. **The Veterinary Record**, v. 129, n. 10, p. 209–212, 1991.

SYKES, J.E. & PAPICH, M.G. Antiviral and Immunomodulatory Drugs. In: J. E. Sykes, **Canine and Feline Infectious Diseases**, 1ª Ed., p. 54-65. Missouri: Elsevier, 2014.

TAKANO, T., AZUMA, N., HASHIDA, Y., SATOH, R. & HOHDATSU, T. (2009a). B-cell activation in cats with feline infectious peritonitis (FIP) by FIP-virus-induced B-cell differentiation/survival factors. **Archives of Virology**, 154(1), p. 27–35, 2009 a.

TAKANO, T., HOHDATSU, T., TODA, A., TANABE, M. & KOYAMA, H. TNF-alpha, produced by feline infectious peritonitis vírus (FIPV)-infected macrophages, upregulates expression. of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. **Virology**, 364, p. 64-72, 2007 a.

TEKES, G., HOFMANN-LEHMANN, R., BANK-WOLF, B., MAIER, R., THIEL, H.J. & THIEL, V. Chimeric feline coronaviruses that encode type II spike protein on type I genetic background display accelerated viral growth and altered receptor usage. **Journal of Virology**, 84(3), p. 1326–1333, 2010.

TSAI, H., CHUEH, L., LIN, C. & SU, B. Clinicopathological findings and disease staging of feline infectious peritonitis: 51 cases from 2003 to 2009 in Taiwan. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 13, p. 74-80, 2011.

VAN HAMME, E., DEWERCHIN, H.L., CORNELISSEN, E., VERHASSELT, B. & NAUWYNCK, H.J. Clathrin- and caveolae-independent entry of feline infectious peritonitis virus in monocytes depends on dynamin. **The Journal of General Virology**, 89(9), p. 2147–2156, 2008.

VENNEMA, H., POLAND, A., FOLEY, J. & PEDERSEN, N.C. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. **Virology**, 243(1), p. 150–157, 1998.

XUFRE, A. Integração e importância das estratégias moleculares na monitorização do estado de saúde em animais de companhia. In C. I. J. M.A. (Ed.), **Abordagens Moleculares em Veterinária**, p. 183,184. Lisboa: Lidel - edições técnicas, Lda. 2014.

WANG, Y. T., SU, B. L., HSIEH, L. E., & CHUEH, L. L. An outbreak of feline infectious peritonitis in a Taiwanese shelter: Epidemiologic and molecular evidence for horizontal transmission of a novel type II feline coronavirus. **Veterinary Research**, 44(1), 2013.

WEISS, R.C. & SCOTT, F.W. Pathogenesis of feline infectious peritonitis: pathologic changes and immunofluorescence. **American Journal of Veterinary Research**, 42(12), p. 2036-2048, 1981.

WOLFE, L.G. & GRIESEMER, R.A. Feline infectious peritonitis. **Veterinary Pathology**, 3(3) p. 255-270, 1966.

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**, 14(6), p. 405–12, 2012.