

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Veterinária
Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária

Thaís Maria Araújo Batista

**PERITONITE INFECCIOSA FELINA: UMA REVISÃO SOBRE ASPECTOS
CLÍNICOS, ABORDAGENS TERAPÊUTICAS E DESAFIOS DIAGNÓSTICOS.**

Belo Horizonte
2024

Thaís Maria Araújo Batista

PERITONITE INFECCIOSA FELINA: UMA REVISÃO SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS, ABORDAGENS TERAPÊUTICAS E DESAFIOS DIAGNÓSTICOS.

Monografia de especialização apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, com requisito parcial à obtenção do título de Especialização em Residência Multiprofissional da Saúde na Área de Clínica Médica de Pequenos Animais.

Orientador: Profa. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa.

Belo Horizonte
2024

B333p Batista, Thaís Maria Araújo, 1997-
Peritonite infecciosa felina: Uma revisão sobre aspectos clínicos, abordagens terapêuticas e desafios diagnósticos/ Thaís Maria Araújo Batista.-2024.
32f: il.

Orientadora: Fernanda Vieira Amorim

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial para obtenção do título Especialista - Residência Multiprofissional da Saúde na Área de Clínica Médica de Pequenos Animais.

Inclui Bibliografia

Inclui Anexos.

1. Gato - Doenças – Teses – 2. Peritonite infecciosa de felino – Teses – 3. Coronavírus – Teses – I. Amorim, Fernanda Vieira – II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária – III. Título.

CDD – 636.089 69

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA INTEGRADA EM MEDICINA VETERINÁRIA

ATA DE DEFESA DE TCR DE Thaís Maria Araújo Batista (nome residente)

As 09:00 horas do dia 28/11/24, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

Brucella infecciosa felina: uma revisão sobre aspectos clínicos, abordagens terapêuticas e desafios diagnósticos

_____, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em Clínica médica de Pequenos Animais

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, _____, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Adriane Pimenta da Costa Ribeiro
Prof. Luiz Eduardo Duarte de Oliveira
Ms. Imaculada de Fátima Costa
Prof. _____

Aprovada	Reprovada
☒	☐
☒	☐
☒	☐
☐	☐

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a): ☒ Aprovado

Nota: ☐ Reprovado 95

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar a versão final do TCR no repositório da UFMG, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca. Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 2024.

Assinatura dos membros da Banca:

RESUMO

A peritonite infecciosa felina (PIF) é uma doença imunomediada fatal que acomete gatos jovens em ambientes com aglomerado de animais, como gatis e abrigos e animais imunossuprimidos. É causada por um RNA vírus pertencente à família *Coronaviridae*, que causa a doença a partir da sua mutação. A transmissão ocorre através da via fecal-oral e as manifestações clínicas são inespecíficas, variando de acordo com a forma efusiva, caracterizada pelo acúmulo de líquido nas cavidades abdominais, ou não efusiva, com a formação de piogranulomas em órgãos acometidos. O diagnóstico da PIF é complexo e desafiador, pois os sinais clínicos são inespecíficos e os métodos de diagnóstico disponíveis são limitados, sendo a confirmação muitas vezes obtida apenas por exame histopatológico *post-mortem*. A abordagem terapêutica tem evoluído, com o uso de antivirais como o GS-441524, que demonstraram eficácia no controle da doença, sendo o tratamento preferido. Outros antivirais, como Molnupiravir e Remdesivir, também são avaliados para o tratamento da PIF, mas ainda não são amplamente recomendados. Fatores como estresse e imunossupressão associada à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) ou Vírus da Leucemia Felina (FeLV) são determinantes no desenvolvimento da doença, destacando a importância de práticas adequadas de manejo e controle do estresse. Este trabalho revisa os principais aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da PIF, discutindo também os avanços no tratamento e os desafios enfrentados na prática veterinária. A prevenção da doença envolve o manejo adequado do ambiente, a redução do estresse e a implementação de estratégias imunológicas para diminuir a susceptibilidade dos gatos infectados ao Coronavírus Felino (FCoV).

Palavras-chave: coronavírus felino; vasculite; piogranulomas; GS-441524; fipv; fiv; felv.

ABSTRACT

Feline infectious peritonitis (FIP) is a fatal immune-mediated disease that affects young cats in crowded environments, such as catteries and shelters, and immunosuppressed animals. It is caused by an RNA virus belonging to the Coronaviridae family, which causes the disease through its mutation. Transmission occurs via the fecal–oral route and the clinical manifestations are nonspecific, varying according to the effusive form, characterized by the accumulation of fluid in the abdominal cavities, or non-effusive, with the formation of pyogranulomas in affected organs. The diagnosis of FIP is complex and challenging, since the clinical signs are nonspecific and the available diagnostic methods are limited, with confirmation often obtained only by post-mortem histopathological examination. The therapeutic approach has evolved, with the use of antivirals such as GS-441524, which have demonstrated efficacy in controlling the disease and are the preferred treatment. Other antivirals, such as Molnupiravir and Remdesivir, are also being evaluated for the treatment of FIP, but are not yet widely recommended. Factors such as stress and immunosuppression associated with Feline Immunodeficiency Virus (FIV) or Feline Leukemia Virus (FeLV) infection are determinants in the development of the disease, highlighting the importance of adequate management and stress control practices. This paper reviews the main clinical, diagnostic and therapeutic aspects of FIP, also discussing advances in treatment and the challenges faced in veterinary practice. Disease prevention involves adequate environmental management, stress reduction and the implementation of immunological strategies to decrease the susceptibility of infected cats to Feline Coronavirus (FCoV).

Keywords: feline coronavirus; vasculitis; pyogranulomas; GS-441524; fipv; fiv; felv.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Diagrama esquemático da estrutura do FCoV	14
Figura 2. Sinais clínicos de gatos com PIF	16
Figura 3. Alterações radiográficas de gatos com PIF	19
Figura 4. Lesões macroscópicas de gatos com PIF	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ALT – Alanina aminotransferase
- AFAST – Abdominal Focused Assessment with Sonography for Trauma (Avaliação Abdominal Focada com Ultrassonografia para Trauma).
- AGP – Glicoproteína Ácida α -1
- CID – Coagulação Intravascular Disseminada
- CCV – Coronavírus Canino
- RM – Ressonância Magnética
- FCoV – Coronavírus Felino
- FECV – Coronavírus Entérico Felino
- FeLV – Vírus da Leucemia Felina
- FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina
- FPIV – Vírus da Peritonite Infecciosa Felina
- GS-441524 – Antiviral análogo de Nucleotídeo
- GC376 – Inibidor de protease
- LCR – Líquido Cefalorraquidiano
- PIF – Peritonite Infecciosa Felina
- RT-PCR – Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa
- TC – Tomografia Computadorizada
- TFAST – Thoracic Focused Assessment with Sonography for Trauma (Avaliação Torácica Focada com Ultrassonografia para Trauma).
- TGE – Gastroenterite Transmissível de Porcos
- TH1 – Resposta imunológica mediada por linfócitos T Helper 1
- TH2 – Resposta imunológica mediada por linfócitos T Helper 2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. DESENVOLVIMENTO.....	11
2.1 Revisão de Literatura.....	11
2.1.1 Histórico.....	11
2.1.2 Epidemiologia	11
2.1.3 Etiologia.	13
2.1.4 Fisiopatogenia.....	14
2.1.5 Manifestações Clínicas.....	15
2.1.6 Diagnóstico	17
2.1.7 Tratamento e prevenção	23
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS	25

1. INTRODUÇÃO

A Peritonite Infecciosa Felina (PIF) é uma enfermidade viral altamente letal que acomete gatos domésticos e felinos selvagens, e representa um grande desafio na medicina veterinária, tanto pelo seu diagnóstico complexo quanto pela sua gravidade (HICKMAN *et al.*, 1995). A doença é caracterizada por vasculite imunomediada e inflamação piogranulomatosa, sendo ocasionada pela mutação do coronavírus felino (FCoV), resultando em uma infecção sistêmica e progressiva (LITTLE, 2015).

A PIF acomete principalmente gatos jovens, com menos de dois anos de idade e pacientes imunocomprometidos, sendo objeto de estudo desde a década de 1960 devido a sua elevada taxa de mortalidade (PEDERSEN, 2009). Gatos infectados pelo FCoV podem apresentar sinais leves de gastroenterite ou permanecerem assintomáticos, enquanto uma pequena proporção irá desenvolver o vírus da peritonite infecciosa felina (FPIV), a partir da mutação do FCoV para FPIV (KIPAR *et al.*, 2005). As manifestações clínicas variam de acordo com a apresentação da doença, classificadas em duas formas principais: a efusiva e não efusiva (ADDIE *et al.*, 2009).

A forma efusiva é caracterizada pelo acúmulo de líquido nas cavidades corporais, e a não efusiva, pela presença de lesões piogranulomatosas que afetam diferentes órgãos, como os olhos e o sistema nervoso central (KIPAR & MELI, 2014). A transmissão ocorre através da via fecal-oral e a doença apresenta uma alta prevalência em ambientes com aglomerados de gatos, favorecendo a disseminação do vírus por superlotação de animais (KLEIN-RICHES *et al.*, 2020). Fatores como a predisposição genética, a imunossupressão, o estresse ambiental e as doenças concomitantes à PIF podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da doença (POLAND *et al.*, 1996).

O diagnóstico da PIF permanece complexo em virtude da natureza inespecífica dos sinais clínicos e das alterações em exames hematológicos e de imagem, sendo necessário a combinação de diferentes métodos de diagnóstico para confirmar a suspeita clínica (HARTMANN, 2005). O prognóstico para a doença permanece reservado, contudo, o manejo terapêutico para a PIF evoluiu consideravelmente nos últimos anos a partir da introdução de antivirais específicos (JERICÓ, 2015; ADDIE *et al.*, 2009).

Esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sobre os aspectos clínicos da Peritonite Infecciosa Felina, abordando as principais estratégias terapêuticas e analisando os desafios enfrentados no diagnóstico da doença.

2. DESENSOLVIMENTO

2.1 Revisão de Literatura

2.1.1 Histórico

A peritonite infecciosa felina foi descrita e nomeada pela primeira vez na década de 1960, a partir de infecções experimentais em gatos saudáveis com material de órgãos de animais doentes (HOLZWORTH, 1963; MCREYNOLDS & MACY, 1997). Esse experimento foi fundamental para a compreensão inicial da doença, confirmando-a como uma doença infecciosa específica e de alta letalidade. (HICKMAN *et al.*, 1995).

No entanto, a sua etiologia foi esclarecida somente em 1976, com base na semelhança do vírus causador da PIF e os membros da família *Coronaviridae* (WARD, 1970; OSTERHAUS *et al.*, 1976). Embora já houvessem relatos de casos semelhantes no final da década de 50, não foi possível determinar com precisão se essas ocorrências representavam casos de PIF, uma vez que não houve registros de condições parecidas nas décadas seguintes (BONADUCE, 1942; HOLZWORTH, 1963).

Somente a partir da década de 60 observou-se um aumento gradual na incidência da doença, especialmente em populações de gatos mantidos em ambientes coletivos, como abrigos e gatis. A disseminação nesses locais contribuiu significativamente para a sua notoriedade, tornando-a uma das principais causas infecciosas de mortalidade em gatos jovens (PEDERSEN, 2009; KLEIN-RICHES *et al.*, 2020).

A origem do surgimento repentino da PIF ainda é incerta, mas três explicações possíveis são descritas na literatura. A primeira sugere que os coronavírus podem ter se especializado em gatos na última metade do século em virtude de eventos de recombinação genética entre o FIPV, o coronavírus da gastroenterite transmissível de porcos (TGE) e o coronavírus canino (CCV), dado o grau de similaridade entre suas características antigênicas (PEDERSEN *et al.*, 1978; BENETKA *et al.*, 2006).

Em segundo lugar, a alta taxa de mutação do coronavírus contribuiu para o surgimento de uma variante do FCoV ainda mais virulenta do que a observada em 1950, facilitando a sua disseminação (PEDERSEN, 2009). Por fim, em terceiro lugar, destaca-se a transformação na criação de gatos após a segunda guerra mundial, com o aumento da popularidade dos gatos como animais de estimação e a proliferação de gatis, fatores que favoreceram a propagação da infecção (PEDERSEN *et al.*, 2008).

2.1.2 Epidemiologia

O coronavírus felino (FCoV) é reconhecido como um agente altamente contagioso e onipresente entre felinos domésticos e selvagens, com prevalência particularmente elevada em ambientes onde há aglomerado de gatos, como abrigos e colônias, favorecendo a propagação e o surgimento da PIF (TASKER *et al.*, 2023; HORZINEK & OSTERHAUS, 1978; KLEIN-RICHES *et al.*, 2020). Sua ocorrência tende a ser significativamente menor em felinos que vivem isolados ou em domicílios com poucos animais (ADDIE *et al.*, 2009).

Os gatos geralmente são infectados ainda filhotes, quando a ação dos anticorpos maternos começa a diminuir, entre a 4ª e a 6ª semana de vida. Esse período de maior vulnerabilidade pode se estender até os 2 anos de idade, devido à imaturidade do sistema imunológico, permitindo a rápida replicação do vírus (LUTZ *et al.*, 2002; PEDERSEN *et al.*, 2004; PEDERSEN *et al.*, 2008).

Estudos demonstraram uma prevalência de 77% a 100% de eliminação do FCoV em instalações com grande população de gatos, como os abrigos e gatis (HERREWEGH *et al.*, 1997; SHARIF *et al.*, 2009; KLEIN-RICHES *et al.*, 2020). Além da superlotação em que esses animais se encontram, o compartilhamento de caixas de areia e de vasilhas de alimentação também contribuem para a infecção e a disseminação do vírus (FOLEY *et al.*, 1997).

Os gatos começam a eliminar o vírus nas fezes em até dois dias após infecção natural, continuando a excreção por períodos que podem variar de dias e semanas a meses, e, em alguns casos, por toda a vida (STODDART *et al.*, 1988; MELI *et al.*, 2004; PEDERSEN *et al.*, 2008). A reinfecção é comum em ambientes endêmicos, pois a imunidade adquirida é de curta duração (ADDIE & JARRET, 2001). Pesquisas indicam uma maior predisposição à doença em gatos não castrados e de raças puras, entretanto, a incidência varia entre as raças dependendo do país e da região (KIPAR & MELI, 2014).

Ainda, a exposição a fatores estressantes, bem como as superinfecções pelo FeLV e FIV podem aumentar o risco de desenvolvimento da PIF (POLAND *et al.*, 1996). A compreensão desse mecanismo ainda é limitada, mas acredita-se que a imunossupressão favoreça o surgimento de variantes virais capazes de escapar do sistema imune, aumentando a chance de desenvolvimento clínico da doença (TEKES & THIEL, 2016).

A transmissão transplacentária é rara e foi descrita em gatas que desenvolveram a doença durante a prenhez, em estágios avançados da gestação (PASTORET e HENROTEUAX 1978; ADDIE & JARRET, 1990). A possibilidade de vetores mecânicos desempenharem um papel na transmissão de uma cepa altamente virulenta de FCoV foi levantada durante a investigação de um grande surto de PIF. No entanto, ainda são necessárias mais pesquisas para confirmar essa forma de transmissão (ATTIPA *et al.*, 2023; WARR *et al.*, 2023).

2.1.3 Etiologia

O FCoV é um vírus do gênero *Alphacoronavirus* e espécie *Alphacoronavirus 1*, pertencente à ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae* e subfamília *Coronaviridae*, (MURPHY *et al.*, 1999; MASTERS & PERLMAN, 2013). A família *Coronaviridae* é constituída por vírus de RNA de fita simples, pleomórfico, envelopado, com sentido positivo (BARROS, 2014).

Esses vírus são classificados em quatro gêneros principais (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*), baseando-se em suas diferenças estruturais genéticas e características biológicas, sendo conhecidos por causar uma variedade de doenças em seus hospedeiros, variando de infecções respiratórias leves a doenças graves e fatais, tanto em humanos quanto em animais (FEHR & PERLMAN, 2015; THAYER *et al.*, 2022).

O FCoV possui dois biotipos que se diferenciam através da sua virulência: o biotipo inofensivo não mutado, denominado coronavírus entérico felino (FECV), amplamente prevalente em colônias de gatos e o biotipo mutado, altamente virulento, responsável por induzir a PIF (POLAND *et al.*, 1996; PEDERSEN, 2009; THAYER *et al.*, 2022).

Além disso, o FCoV é classificado em dois sorotipos, o FCoV I e FCoV II, com base em suas diferenças antigênicas (BENETKA *et al.*, 2004; TERADA *et al.*, 2014). O FCoV tipo I é mais prevalente e geneticamente diverso que o tipo II, que se originou por recombinação do FCoV I com o coronavírus canino. Embora ambos os sorotipos possam resultar na PIF, o fator crítico para o desenvolvimento da doença está relacionado à mutação do vírus para o biotipo virulento (BENETKA *et al.*, 2004; KUMMROW *et al.*, 2005; TERADA *et al.*, 2014).

O coronavírus possui uma alta taxa de mutação devido à natureza imprecisa da RNA polimerase, ocorrendo erros durante o processo de replicação do RNA e resultando em mutações (ROTTIER *et al.*, 2005; LITTLE, 2015; YANG *et al.*, 2020). O genoma do FCoV é composto por diversos genes, incluindo aqueles responsáveis pela codificação das proteínas espículas (S), matriz, nucleocapsídeo, envelope e as proteínas não estruturais acessórias 3a, 3b, 3c, 7a e 7b (Figura 1). Mutações nesses genes têm sido sugeridas como relacionadas à transição do biótico inofensivo para o virulento, especialmente em relação à proteína espiculada e às proteínas não estruturais acessórias, como as 3c e 7b (ADDIE *et al.*, 2009; BROWN *et al.*, 2009; CHANG *et al.*, 2010).

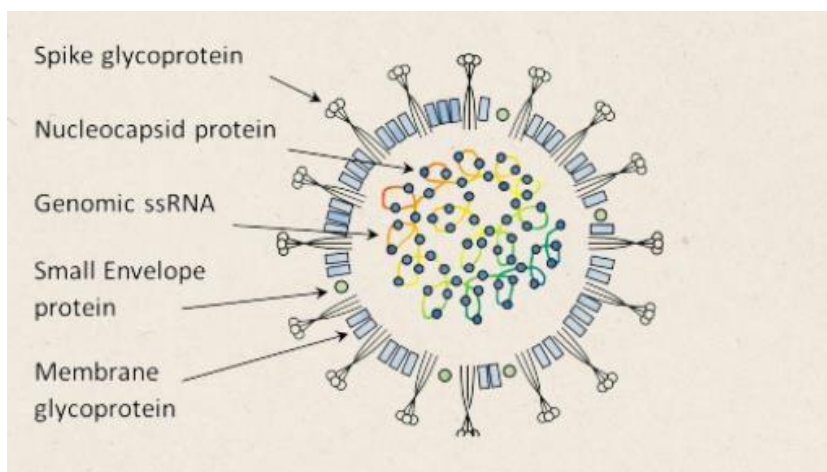


Figura 1. Diagrama esquemático da estrutura do FCoV mostrando RNA fita simples e as proteínas estruturais: proteínas spike, envelope, membrana e nucleocapsídeo. Fonte: ADDIE, 2009.

2.1.4 Fisiopatogenia

Após a ingestão do vírus através do contato oral-fecal, o FCoV se replica nas células epiteliais das vilosidades do intestino delgado, induzindo o desenvolvimento de quadros gastroentéricos que resultam na eliminação do vírus pelas fezes (ADDIE & JARRET, 2006). A eliminação do FCoV nas fezes de gatos infectados inicia-se cerca de uma semana após a infecção, podendo continuar por semanas, meses ou até pelo resto da vida (FOLEY *et al.*, 1997; JERICÓ, 2015).

Essa excreção pode ocorrer de forma intermitente ou quase contínua, resultando em gatos portadores crônicos do vírus (FOLEY *et al.*, 1997). Um pequeno número de gatos demonstra-se resistente a infecção e não elimina o vírus nas fezes, ao passo que outra pequena parcela desenvolve a forma letal da doença a partir da mutação do FCoV para FIPV (FOLEY *et al.*, 1997).

Além das mudanças nas propriedades virais com consequente alteração do biotipo, outra hipótese envolvendo o hospedeiro também estão relacionadas a patogenia da PIF (HARTMANN, 2005; ADDIE *et al.*, 2009). A carga viral e a resposta imunológica do gato infectado são fatores determinantes para o desenvolvimento da doença, associado à predisposição genética ou a imunossupressão induzida por estresse ou outras doenças (FOLEY & PEDERSEN, 1996; LITTLE, 2015).

A viremia ocorre devido ao tropismo do FIPV por macrófagos e monócitos, disseminando o vírus para além do trato gastrointestinal através dos linfonodos periféricos, desenvolvendo uma infecção sistêmica (ROTTIER *et al.*, 2005; ADDIE *et al.*, 2009). Na infecção pelo FIPV, observa-se uma resposta humoral do tipo Th2 em maior contraste a uma

resposta celular do tipo Th1, resultando em uma resposta humoral exagerada e não protetora, contribuindo para o desenvolvimento do quadro imunomediado (JACOBSE-GELLS *et al.*, 1980; LITTLE, 2015).

Após a disseminação viral, dois mecanismos principais explicam a patogênese da PIF. No primeiro, os macrófagos infectados pelo FCoV migram para os tecidos, atraindo anticorpos, fatores do complemento, macrófagos adicionais e neutrófilos, desencadeando a formação de lesões piogranulomatosas típicas da resposta imune, características da forma não efusiva da PIF (KIPAR & MELI, 2014).

Alternativamente, imunocomplexos se depositam nas paredes de pequenos vasos, liberando citocinas inflamatórias que danificam a lâmina basal endotelial, resultando em vasculite imunomediada e acúmulo de efusão rica em proteínas, caracterizado como transudato modificado ou exsudato (forma efusiva) (HAAGMANS *et al.*, 1996; KIPAR & MELI, 2014). Ambas as formas são fatais, e sua progressão está intimamente associada à imunodepressão grave, decorrente da depleção das células T (ADDIE *et al.*, 2009).

2.1.5 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da infecção por FCoV tendem a ser brandas e são frequentemente despercebidas pelos tutores. A replicação viral nos enterócitos comumente resulta em quadros transitórios de diarreia ou vômito, com alguns animais permanecendo assintomáticos (HARTMANN, 2005; JERICÓ, 2015). O intervalo entre a mutação do vírus e o início dos sinais clínicos de PIF ainda não é completamente compreendido, podendo variar de semanas a meses, e em alguns casos, até anos após a infecção inicial (PERDESEN, 2009).

Com o desenvolvimento da PIF, o gato manifesta sinais clínicos inespecíficos associados a febre, linfadenopatia, perda de peso e inapetência (PERDESEN, 2009; RIEMER *et al.*, 2016). As lesões variam de acordo com a distribuição do quadro piogranulomatoso e a presença de vasculite, afetando diferentes órgãos e sistemas no organismo (ADDIE *et al.*, 2009).

2.1.5.1 Forma efusiva

A PIF é uma doença predominantemente imunomediada, tendo como principal lesão a vasculite (KIPAR & MELI, 2006). Devido às reações de hipersensibilidade dos tipos II e III, com ativação do complemento e destruição celular, ocorre o aumento da permeabilidade vascular, a formação de lesões piogranulomatosas e os sinais clássicos da forma efusiva, como

o aumento do volume abdominal por efusão peritoneal, frequentemente confundido com prenhez (Figura 2a) (LITTLE, 2015).

Do mesmo modo, também pode ser observado efusão pleural e pericárdica, promovendo dispneia, taquipneia, mucosas cianóticas, posição ortopneica e hipofonese de bulhas cardíacas (LITTLE, 2015; JERICÓ, 2015). A forma úmida ou efusiva é relatada como a mais prevalente, embora a proporção de gatos que desenvolvem a forma seca tenha mostrado um aumento nas últimas décadas (PESTEANU-SOMOGYI *et al*, 2006; PERDERSEN, 2009).

2.1.5.2 Forma não-efusiva

As lesões granulomatosas, características principalmente da forma não efusiva, desenvolvem alterações oculares, como coriorretinite, hemorragia e descolamento de retina, sendo a uveíte a manifestação clínica mais frequente (Figura 2b) (DOHERTY, 1971). Alterações no sistema nervoso central também são observadas e podem resultar em ataxia, convulsões, hiperestesia, paralisia ou paresia, alterações de comportamento e nistagmo, caracterizando-se como a doença inflamatória mais comum do SNC em gatos, com lesões únicas ou multifocais (KLINE *et al.*, 1994).

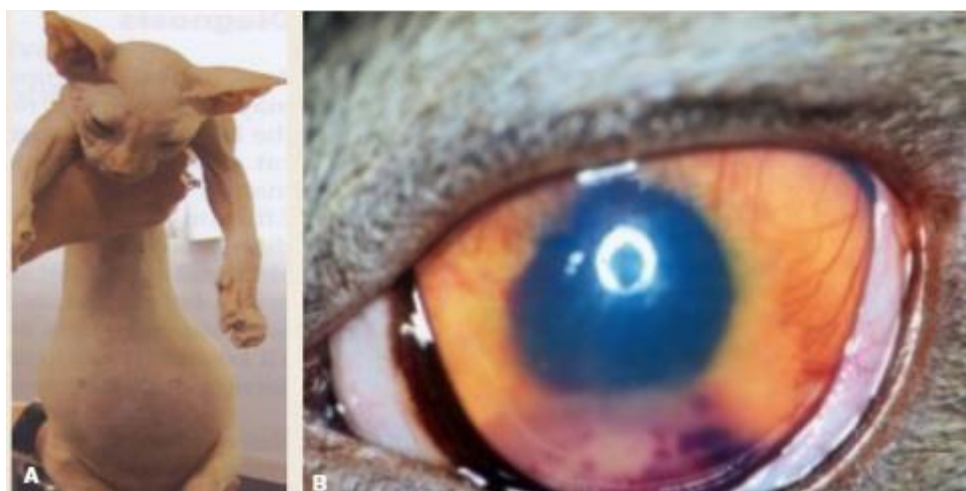


Figura 2. **A** – Gato com PIF apresentando sinal clínico de ascite. **B** – Uveíte associada à PIF com presença de precipitados ceráticos. Fonte: ADDIE, 2009.

A formação de granulomas também é evidenciada a partir do acometimento abdominal na PIF, resultando em lesões em linfonodos mesentéricos, nos intestinos, rins e/ou fígado, bem como aderências no omento e no mesentério (HARVEY *et al*, 1996; LITTLE, 2015). Outras apresentações clínicas como quadros dermatológicos e nefrite glomerular por imunocomplexos também são descritas, entretanto, permanecem como sinais infrequentes da doença (CANNON *et al.*, 2005; HARTMANN *et al.*, 2020).

A PIF seca representa um grande desafio diagnóstico em virtude dos sinais clínicos inespecíficos observados nos estágios iniciais da doença. Gatos que inicialmente manifestam a forma não efusiva da PIF tendem a desenvolver quadros efusivos em seguida, evoluindo para a sintomatologia úmida da doença (HARTMANN, 2005; ROTTIER *et al.*, 2005).

2.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da PIF demonstra-se desafiador em razão da natureza não específica de suas manifestações clínicas, dificultando a identificação da doença especialmente na forma não efusiva (ADDIE *et al.*, 2008; HARTMANN, 2018). A associação de informações em relação a identificação do paciente, história clínica e exame físico contribui para a suspeita inicial da doença, sendo necessário considerá-la como um dos diagnósticos diferenciais (ROHRER *et al.*, 1994; LITTLE, 2015). Atualmente, apenas a histopatologia e a imuno-histoquímica permitem a confirmação da PIF, o que torna o diagnóstico *ante mortem* complexo (ADDIE *et al.*, 2009).

2.1.6.1 Avaliações hematológicas

As alterações clinicopatológicas de rotina são variáveis e inespecíficas, no entanto, a resposta inflamatória sistêmica evidenciada pode ser um indicativo adicional de PIF (PEDERSEN, 1978; SPARKES *et al.*, 1991). Distúrbios hematológicos, como leucocitose por linfopenia e neutrofilia com desvio esquerda, anemia normocítica normocrônica, hipoalbuminemia, além de hiperproteinemia decorrente de hiperglobulinemia, podem ser observados em ambas as formas da doença (RIEMER *et al.*, 2016).

A trombocitopenia é frequentemente relatada em casos de PIF e está associada ao desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada (CID), desencadeado pela intensa resposta inflamatória imunomediada levando à ativação das cascatas de coagulação e fibrinólise (JERICÓ, 2015). Além do aumento nas concentrações séricas de globulina, também se evidencia a elevação de proteínas de fase aguda, como a glicoproteína ácida α -1 (AGP), demonstrando-se como um marcador importante diagnóstico na PIF (SAVERIO *et al.*, 2007).

Em determinados casos, as análises sanguíneas podem apresentar resultados normais em gatos infectados (BARKER & TASKER, 2020). Demais manifestações podem ser evidenciadas de acordo com os tecidos acometidos e gravidade da lesão, incluindo o aumento da atividade sérica das enzimas hepáticas, azotemia, hiperbilirrubinemia e hiperbilirrubinúria (SPARKES *et al.*, 1991; SPARKES *et al.*, 1994).

2.1.6.2 Análise de líquidos efusivos

Estima-se que aproximadamente 50% dos gatos com efusões abdominais apresentam PIF, e os exames diagnósticos em amostras de fluido abdominal tendem a ter maior valor diagnóstico, em comparação com amostras sanguíneas (HARTMANN, 2005; PERDERSEN, 2009). O líquido resultante do derrame abdominal possui coloração amarelo-palha e consistência viscosa, podendo sofrer alteração na cor devido aos níveis elevados de bilirrubina ou biliverdina (PERDERSEN, 2009).

O fluido peritoneal e pleural geralmente é classificado como transudato modificado ou exsudato, caracterizado pela alta concentração proteica (> 35 g/L ou 3,5g/dL) e baixa celularidade (< 5.000 células/ μ l) evidenciada no soro (ADDIE *et al.*, 2009; FELTEN & HARTMANN, 2019). Em alguns casos, a coloração pode demonstrar-se mais turva ou avermelhada, possuindo uma maior contagem celular na análise e leves reduções nos níveis de proteína (PERDERSEN, 2009).

Uma razão albumina:globulina do líquido menor que 0,4 é fortemente sugestiva de PIF, enquanto uma relação acima de 0,8 tende a excluir a doença como diagnóstico provável (THAYER *et al.*, 2022). Em análise citológica, frequentemente observa-se inflamação de caráter piogranulomatoso, com presença de macrófagos e neutrófilos não degenerados e raros linfócitos (BARKER & TASKER, 2020).

O teste de Rivalta é um exame prático e econômico que pode ser integrado na rotina clínica para auxiliar no diagnóstico da PIF (HIRSCHBERGER *et al.*, 1995; HARTMANN *et al.*, 2003). Para realizar o teste, utiliza-se oito mililitros de água destilada e uma gota de ácido acético a 98% ou vinagre branco, que são misturados em um tubo de ensaio e adiciona-se cuidadosamente uma gota da efusão (FISCHER *et al.*, 2013).

O resultado positivo é demonstrado pela gota permanecendo presa a solução, mantendo sua forma próximo a superfície ou flutuando lentamente para o fundo. O teste negativo é indicado pelo desaparecimento da gota (FISCHER *et al.*, 2013). Embora estudos anteriores tenham demonstrado alta sensibilidade e especificidade do teste, pesquisas recentes indicam uma redução importante nesses índices, devendo ser avaliado com cautela (FISCHER *et al.*, 2012; JEFFERY *et al.*, 2012).

Um resultado positivo aumenta a suspeita de PIF, contudo, também pode ocorrer em outras condições, como peritonite/pleurite bacteriana ou linfoma. A citologia do fluido e a cultura bacteriana podem ser úteis para diferenciar essas etiologias (PALTRINIERI *et al.*,

1999). A positividade do teste está associada ao alto teor de proteínas e as altas concentrações de fibrina e mediadores inflamatórios encontradas no líquido efusivo (HARTMANN, 2005).

2.1.6.3 Exames de Imagem

Assim como outros exames de rotina, os exames ultrassonográficos e radiográficos não são considerados específicos para o diagnóstico de PIF, pois as alterações encontradas não são exclusivas da doença (ADDIE *et al.*, 2009). No entanto, esses exames são úteis na identificação de derrames pleurais e abdominais, o que favorece a orientação e a aquisição de amostras através de líquidos efusivos (Figura 3) (BARKER & TASKER, 2020).

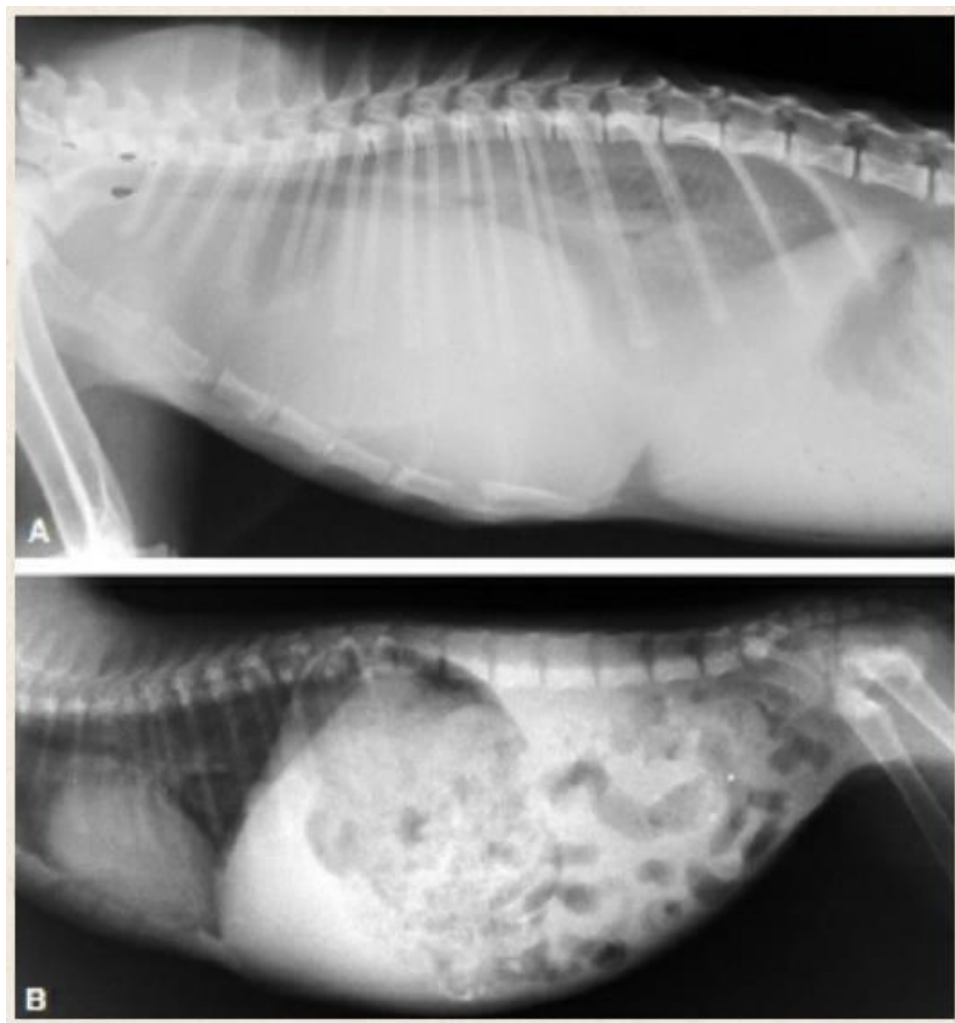


Figura 3. **A** – Efusão Pleural. Radiografia Torácica evidenciado obscurecimento da silhueta cardíaca, opacidade pulmonar e pulmão com aspecto de folha. **B** – Efusão Peritoneal. Radiografia abdominal demonstrando aumento da opacidade abdominal e atenuação da contrastabilidade das estruturas anatômicas normais, resultando em uma redução na visibilidade dos órgãos abdominais. Fonte: LITTLE, 2015.

Achados ultrassonográficos, como linfadenomegalia abdominal ou linfadenopatia, hipoeogenicidades de linfonodos, alterações na arquitetura renal, anormalidades em fígado, intestino e baço, podem reforçar a suspeita de PIF quando a doença já está sendo considerada (ADDIE *et al.*, 2009; LEWIS & O'BRIEN, 2010). Além disso, os exames de FAST torácico (TFAST) e abdominal (AFAST) facilitam uma triagem rápida de fluidos cavitários, sendo utilizado como uma ferramenta de monitoramento e extensão do exame físico, especialmente em quadros emergências (LISCIANDRO, 2021; THAYER *et al.*, 2022).

O AFAST é realizado por meio da avaliação de quatro janelas principais: hepatorenal, espleno renal, cistocólica e gastro-hepática. Já o TFAST envolve seis janelas: pericárdica, pleural-diafragmática (direita e esquerda), espaços intercostais (direito e esquerdo) e linhas B pulmonares. Ambos os exames são rápidos, com duração inferior a três minutos, e causam mínimo impacto ao paciente (LISCIANDRO, 2021)

Exames de imagem avançado, como ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC), são indicados em casos de acometimento do sistema nervoso central associadas à PIF, como hidrocefalia, acentuação do contraste periventricular e dilatação ventricular, e são úteis na identificação de hérniação antes da realização da coleta do líquido cefalorraquidiano (FOLEY *et al.*, 1997). Segundo Addie *et al.* (2009), a RM apresenta maior sensibilidade para detecção de lesões intraparenquimatosas em comparação a TC.

2.1.6.4 Histopatologia

A histopatologia é considerada o método diagnóstico mais específico para comprovar a PIF. A realização do exame *in vivo* é contra-indicada devido a condição clínica do paciente e a necessidade de métodos invasivos para obtenção da amostra, sendo mais eficaz e amplamente utilizada em exames *pós-mortem* (EMMLER *et al.*, 2020; THAYER *et al.*, 2022). Entretanto, a imunohistoquímica é reconhecida por apresentar mais especificidade em comparação a histopatologia, sendo conceituada como padrão ouro para o diagnóstico (FELTEN & HARTMANN, 2019; STRANIERI *et al.*, 2020).

A principal lesão observada na PIF efusiva é a formação de piogranulomas, que se concentram predominantemente no omento e nas superfícies serosas das vísceras abdominais (Figura 4a) (WEISS & SCOTT, 2000; PEDERSEN, 2009). Os piogranulomas consistem em agregados de macrófagos organizados em torno de pequenas vênulas e cercados por um exsudato inflamatório composto principalmente de neutrófilos e macrófagos, com dispersão de plasmócitos e linfócitos T (KIPAR & MELI, 2006). Também é observado, quantidade

considerável de fibrina e fluido rico em proteínas, bem como sinais de necrose dentro e ao redor das lesões (Figura 4b) (WEISS & SCOTT, 2000).

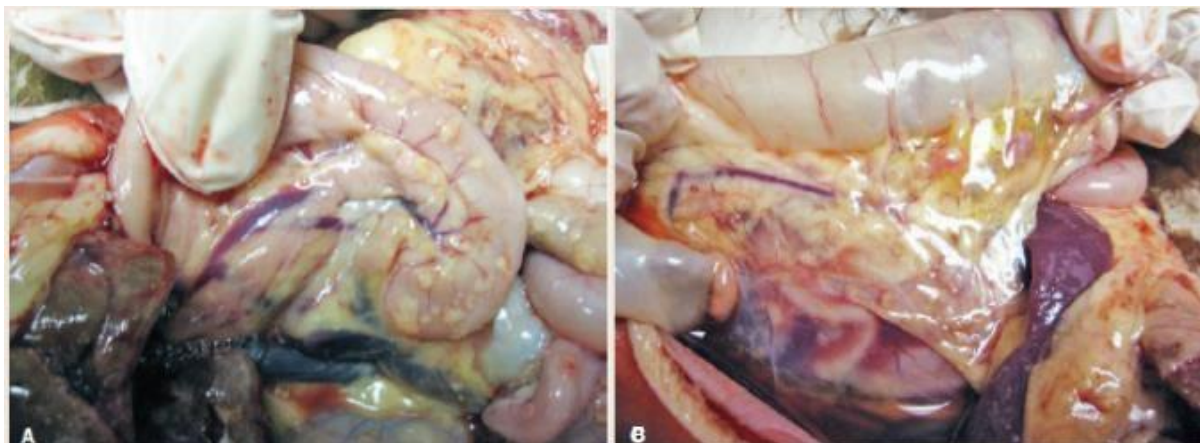


Figura 4. **A** – Presença de granulomas na superfície serosa dos intestinos. **B** – Acúmulo de líquido amarelo palha. Fonte: LITTLE, 2015.

A PIF seca também apresenta lesões piogranulomatosas semelhantes às observada na forma efusiva, contudo, os focos de macrófagos são cercados por infiltrado inflamatório linfocítico, predominantemente de células B, que se estendem para os tecidos circundantes, como visto em granulomas clássicos (PEDERSEN, 2009). Além disso, os quadros de edema, hiperemia, necrose, deposição de fibrina e exsudação de proteína são menos acentuados do que nas lesões piogranulomatosas características da PIF efusiva (KIPAR & MELI, 2006).

Adicionalmente, lesões oculares se manifestam como infiltrados linfocíticos e plasmocíticos na úvea, com sinais externos de descoloração da íris, edema perivascular e precipitados ceráticos em região posterior da córnea (PEDERSEN, 2009). Em ambas as formas da doença, observa-se aumento esplênico, caracterizados por infiltrações histiocíticas e plasmocíticas, hiperplasia linfóide, esplenite necrosante e infiltrados de células polimorfonucleares (comum na PIF úmida) ou reações piogranulomatosas (mais comum na PIF seca).

O aumento macroscópico dos linfonodos é geralmente restrito aos linfonodos torácicos e abdominais, apresentando lesões semelhantes às observadas no baço (KIPAR *et al.*, 2001; PEDERSEN, 2009). Estudos descreveram lesões características da PIF incluindo um ou mais dos seguintes padrões típicos: piogranulomas em superfícies serosas, granulomas com ou sem áreas de necrose, infiltrados de linfócitos e plasmócitos, vasculite granulomatosa a necrosante e serosite fibrinosa (STRANIERI *et al.*, 2020). Em casos de acometimento respiratório, foram

relatadas alterações como pleurite, vasculite/lesão perivascular no parênquima pulmonar e pneumonia (SLAVIERO *et al.*, 2024).

2.1.6.5 Anticorpo sérico e ensaios para detecção do vírus

Os testes laboratoriais para a identificação do coronavírus felino são classificados em duas categorias: a sorologia, que se baseia na detecção dos títulos de anticorpos para FCoV, e o RT-PCR, que é utilizado para a detecção do genoma viral. No entanto, devido à alta taxa de mutação do vírus, é difícil identificá-lo com precisão e desenvolver testes específicos para diagnóstico da doença (LITTLE, 2015). O exame sorológico é comumente realizado em amostras de sangue e efusões, enquanto a RT-PCR pode utilizar também tecidos, LCR e humor aquoso (FELTEN & HARTMANN, 2019).

Apesar da variedade de métodos de Sorologia (imunofluorescência, ELISA, imunocromatografia), sua especificidade e sensibilidade é questionável (PEDERSEN, 2009). Estudos sugerem que alguns gatos podem apresentar resultados falso-negativos, especialmente em casos fulminantes, devido à alta ligação do anticorpo com o vírus na amostra, o que dificulta a detecção destes nos testes sorológicos (MELI *et al.*, 2013). Ainda, títulos elevados de anticorpos, embora consistentes com o diagnóstico, não indicam a confirmação de PIF (ADDIE & JARRET, 2006; KIPAR & MELI, 2014).

O exame de RT-PCR é amplamente empregado para amplificar o RNA do FCoV em especialmente em amostras efusivas e teciduais, visando aumentar a suspeita diagnóstica de PIF (FELTEN & HARTMANN, 2019). Isso se deve ao aumento significativo da carga viral em gatos acometidos pelo FIPV em comparação com os gatos infectados apenas pelo FECV, contribuindo para uma maior precisão na suspeita diagnóstica a partir da análise quantitativa da amostra (MELI *et al.*, 2004; BARKER & TASKER, 2020).

Embora apresente alto valor preditivo positivo, sobretudo em efusões, um resultado negativo de RT-PCR não exclui a presença do FIPV (GAMBLE *et al.*, 1997; ADDIE *et al.*, 2009). Algumas hipóteses foram levantadas para esclarecer o resultado falso-negativo do RT-PCR, entre elas, destaca-se a possibilidade de variação na cepa do vírus ou na sequência de nucleotídeos, de modo que à sequência alvo usada no teste pode não corresponder exatamente à da amostra, resultando em um falso-negativo. Além disso, a degradação do RNA por enzimas “*RNAses*”, encontradas facilmente em exsudatos inflamatórios, pode impedir que haja material genético suficiente no líquido para que este seja amplificado e detectado (HERREWEGH *et al.*, 1995; GAMBLE *et al.*, 1997).

Outro fator seria a presença de inibidores de transcriptase reversa e/ou da amplificação do DNA polimerase nas amostras de fluidos. Portanto, tanto o exame sorológico quanto o PCR devem ser interpretados com cautela e em conjunto com os outros exames complementares e a avaliação clínica do paciente (BELL *et al.*, 2006; LITTLE, 2015).

Adicionalmente, a RT-PCR em amostras fecais é utilizada por alguns clínicos em lares com múltiplos gatos para identificar indivíduos eliminadores de FCoV, facilitando estratégias de controle e manejo (PEDERSEN, 2009). Entretanto, esse exame não é específico ou confirmatório para PIF, pois gatos clinicamente saudáveis também podem excretar FCoV nas fezes, recomendando-se a adesão às medidas de prevenção (ADDIE *et al.*, 2009; PEDERSEN, 2009).

2.1.7 Tratamento e Prevenção

O tratamento da diarreia causada pelo FCoV geralmente envolve medidas de suporte, como fluidoterapia, reposição de eletrólitos, ajustes na dieta e, em alguns casos, o uso de antibioticoterapia. Contudo, na maioria das situações, a diarreia associada ao FCoV é autolimitante (ADDIE *et al.*, 2009).

Outras doenças como toxoplasmose e infecção micobacteriana devem ser descartadas antes do início do tratamento para PIF. Ainda assim, o tratamento deve ser iniciado o mais breve possível diante de uma suspeita, considerando o quadro clínico do paciente (BARKER & TASKER, 2020). Atualmente, não há nenhum medicamento ou tratamento licenciado para cura da PIF (PEDERSEN, 2009; BARKER & TASKER, 2020).

Antigamente, o tratamento da PIF era baseado no uso de imunossupressores, como prednisolona e ciclofosfamida, visando inibir a resposta imune do tipo TH2 e retardar a progressão da doença, além do uso de citocinas, como o interferon, para modular a resposta mediada por células (ADDIE *et al.*, 2009; RITZ *et al.*, 2007). O FIPV é altamente sensível aos interferons alfa e beta humanos, que inibem a replicação do coronavírus felino *in vitro* (WEISS & TOIVIO-KINNUCAN, 1988). No entanto, estudos *in vivo* não demonstraram impacto significativo na sobrevida ou qualidade de vida dos animais (ISHIDA *et al.*, 2004).

De forma similar, o interferon ômega demonstrou ação antiviral *in vitro*, mas com resultados variáveis *in vivo*. Embora possa oferecer benefícios paliativos, seu uso não resultou em um prolongamento significativo da sobrevida de gatos infectados, permanecendo com eficácia limitada (ISHIDA *et al.*, 2004; RITZ *et al.*, 2007). Demais medicamentos como imunoestimulantes, altas doses de vitaminas, nutracêuticos, vacinas e mais recentemente, a

pentoxifilina, foram utilizadas no tratamento da PIF, não obtendo resposta suficiente (PEDERSEN *et al.*, 2008; FISCHER *et al.*, 2011).

Atualmente, estão disponíveis antivirais curativos eficazes para o tratamento da PIF. Esses tratamentos mudaram completamente o cenário da doença, anteriormente fatal e sem cura, especialmente o análogo de nucleotídeo de adenosina, GS-441524, componente ativo do Remdesivir (MURPLY *et al.*, 2018; DICKINSON *et al.*, 2020; ZWICKLBAUERT *et al.*, 2023). Os análogos de nucleotídeos competem com os nucleotídeos naturais como substrato para a síntese de RNA viral, sendo incorporados na cadeia de RNA em formação e impedindo o funcionamento normal da RNA polimerase, afetando a multiplicação viral (ADDIE *et al.*, 2009).

Foram relatadas taxas de sucesso de 81% a 100% em gatos tratados com diferentes preparações contendo GS-441524 (PEDERSEN *et al.*, 2009). Estudos demonstraram uma redução nas recidivas com o uso dos antivirais, além da recuperação do peso corporal, apetite e nível de atividade, bem como normalização nos quadros de hiperbilirrubinemia, hiperglobulinemia, anemia, relação albumina:globulina, efusões e regulação de AGP, indicando uma resposta favorável ao tratamento com GS-441524 (ADDIE *et al.*, 2009; PEDERSEN & BOYLE. 2017).

Contudo, o uso do GS-441524 torna o tratamento altamente custoso, além de não ser licenciado e nem amplamente disponível em diversos países (ADDIE *et al.*, 2009; JONES *et al.*, 2021). Outros análogos de nucleotídeos, como o Remdesivir e Molnupiravir, estão disponíveis em alguns países e têm sido utilizados no tratamento da PIF. No entanto, o GS-441524 continua sendo o tratamento preferido, devido à sua eficácia comparável ou superior em relação aos demais (ADDIE *et al.*, 2009).

Ainda, o GC376, um inibidor de protease injetável, demonstrou sucesso no tratamento da PIF em casos tratados em um estudo experimentais, mas permanece como um tratamento não licenciado e com menor eficácia ao GS-441524 (KIM *et al.*, 2016; PEDERSEN *et al.*, 2018; PEDERSEN *et al.*, 2019). Os efeitos adversos do tratamento com GS-441524 são mínimos e podem incluir elevações nas taxas séricas de alanina-amino-transferase (ALT), linfocitose e eosinofilia (ADDIE *et al.*, 2009).

Ademais, a terapia de suporte deve ser integrada ao tratamento de gatos com PIF, com o objetivo de melhorar o estado clínico geral e prevenir a progressão da condição (ADDIE *et al.*, 2009). A prevenção consiste em medidas rígidas de higiene, como a limpeza das vasilhas sanitárias, que devem permanecer afastadas dos vasilhames de água e comida. Também é

importante realizar a quarentena de novos gatos para monitorar sinais clínicos de possíveis doenças e prevenir sua transmissão (PEDERSEN, 2009; JERICÓ, 2015).

Sabe-se que o estresse vivenciado por gatos infectados com FCoV, como o decorrente de cirurgias, mudanças de ambiente, adoção ou hospedagem, além da imunossupressão causada por infecções como FIV ou FeLV, pode aumentar a predisposição ao desenvolvimento da PIF (POLAND *et al.*, 1996). Por isso, é essencial reduzir o estresse e evitar condições que comprometam o sistema imunológico para prevenir a progressão ou desenvolvimento da doença. Além disso, a vacina intranasal para PIF, disponível em alguns países, apresenta eficácia limitada e não é recomendada pelo Advisory Board On Cat Diseases (ABCD) (ADDIE *et al.*, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da Peritonite Infecciosa Felina ser amplamente discutida na medicina veterinária, o seu diagnóstico permanece desafiador, devido a variedade de manifestações clínicas e à falta de métodos de diagnóstico precoce, evidenciando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para a orientar a suspeita diagnóstica e confirmar a doença. Além disso, embora o tratamento da PIF tenha avançado com o uso de antivirais, demonstrando resultados promissores, esses tratamentos ainda são limitados em termos de acesso e custo. Por fim, as práticas de manejo e controle do estresse são essenciais, especialmente em ambientes de alta densidade populacional de gatos, bem como as medidas de higiene, ajudando a prevenir o desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS

1. ADDIE, D. D.; JARRETT, O. *Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats*. Veterinary Record, v. 148, n. 21, p. 649-653, 2001.
2. ADDIE, D.D., & ABCD colleagues. *Feline Infectious Peritonitis (FIP) guidelines*. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 11, n. 7, p. 594-604, 2009.
3. ADDIE, D. D.; JARRETT, O. *Feline coronavirus infections*. In: GREENE, C. E. (ed.). *Infectious diseases of the dog and cat*. 3. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2006. p. 88-106.
4. ADDIE, D. D.; JARRETT, O. *Control of feline coronavirus infection in kittens*. Veterinary Record, v. 126, n. 7, 164, 1990.

5. ATTIPA, C.; GUNN-MOORE, D.; MAZERI, S.; EPAMINONDAS, D.; LYRAKI, M.; HARDAS, A.; PAPADOPOULOS, P.; KIPAR, A.; GENTIL, M. *Concerning feline infectious peritonitis outbreak in Cyprus. Veterinary Record*, v. 192, n. 11, p. 449-450, 2023.
6. BARKER, E.; TASKER, S. *Update on feline infectious peritonitis. In Practice*, v. 42, n. 7, p. 372–383, 2020.
7. BENETKA, B.; KOLODZIEJEK, J.; WALK, K.; RENNHOFFER, M.; MÖSTL, K. *M gene analysis of atypical strains of feline and canine coronavirus circulating in an Austrian animal shelter. Veterinary Record*, v. 159, p. 170–174, 2006.
8. BENETKA, V.; KÜBBER-HEISS, A.; KOLODZIEJEK, J.; NOWOTNY, N.; HOFMANN-PROBSTL, N.; MAIRHOFER, J. Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology*, v. 99, n. 1–2, p. 31–42, 2004.
9. BONADUCE, A. Sulla pleurite infettiva de gatto. *Nuova Veterinaria*, v. 21, p. 32–36, 1942.
10. BROWN, M. A.; TROYER, J. L.; PECON-SLATTERY, J.; ROELKE, M. E.; O'BRIEN, S. J. *Genetics and pathogenesis of feline infectious peritonitis virus. Emerging Infectious Diseases*, v. 15, n. 9, p. 1445, 2009.
11. CANNON, M. J.; SILKSTONE, M. A.; KIPAR, A. M. *Cutaneous lesions associated with coronavirus-induced vasculitis in a cat with feline infectious peritonitis and concurrent feline immunodeficiency virus infection. Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 7, n. 4, p. 233–238, 2005.
12. CHANG, H. W.; DE GROOT, R. J.; EGBERINK, H. F.; ROTTIER, P. J. *Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. Journal of General Virology*, v. 91, n. 2, p. 415–420, 2010.
13. DICKINSON, P. J.; BANNASCH, M.; THOMASY, S. M.; MURTHY, V. D.; VERNAU, K. M.; LIEPNIEKS, M.; MONTGOMERY, E.; KNICKELBEIN, K. E.; MURPHY, B.; PEDERSEN, N. C. *Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 34, n. 4, p. 1587-1593, 2020.
14. DOHERTY, M. J. *Ocular manifestations of feline infectious peritonitis. American Veterinary Association Journal*, v. 159, p. 417, 1971.

15. EMMLER, L.; FELTEN, S.; MATIASEK, K.; BALZER, H. J.; PANTCHEV, N.; LEUTENEGGER, C.; HARTMANN, K. *Feline coronavirus with and without spike gene mutations detected by real-time RT-PCRs in cats with feline infectious peritonitis. Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 22, n. 8, p. 791–799, 2020.
16. FEHR, A. R.; PERLMAN, S. *Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Coronaviruses: methods and protocols*. p. 1–23, 2015.
17. FELTEN, S.; HARTMANN, K. *Diagnosis of feline infectious peritonitis: a review of the current literature. Viruses*, v. 11, n. 11, p. 1068, 2019.
18. FISCHER, Y.; SAUTER-LOUIS, C.; HARTMANN, K. *Diagnostic accuracy of the Rivalta test for feline infectious peritonitis. Veterinary Clinical Pathology*, v. 41, n. 4, p. 558–567, 2012.
19. FISCHER, Y.; WEBER, K.; SAUTER-LOUIS, C.; HARTMANN, K. *The Rivalta's test as a diagnostic variable in feline effusions - evaluation of optimum reaction and storage conditions. Tierärztliche Praxis*, v. 41, n. 5, p. 297–303, 2013.
20. FOLEY, J. E.; PEDERSEN, N. C. *The inheritance of susceptibility to feline infectious peritonitis in purebred catteries. Feline Practice*, v. 24, n. 1, 14–22, 1996.
21. FOLEY, J. E.; POLAND, A.; CARLSON, J.; PEDERSEN, N. C. *Patterns of feline coronavirus infection and fecal shedding from cats in multiple-cat environments. Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 210, n. 9, p. 1307–1312, 1997.
22. GAMBLE, D. A.; LOBBIANI, A.; GRAMEGNA, M.; MOORE, L. E.; COLUCCI, G. *Development of a nested PCR assay for detection of feline infectious peritonitis virus in clinical specimens. Journal of Clinical Microbiology*, v. 35, n. 3, p. 673–675, 1997.
23. HAAGMANS, B. L.; EGBERINK, H. F.; HORZINEK, M. C. *Apoptosis and T-cell depletion during feline infectious peritonitis. Journal of Virology*, v. 70, n. 12, p. 8977–8983, 1996.
24. HARTMANN, K. *Feline infectious peritonitis. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 35, n. 1, p. 39–79, 2005.
25. HARTMANN, K.; BINDER, A. *Pathophysiology of feline infectious peritonitis: A detailed review. Feline Medicine and Surgery*, v. 12, n. 1, p. 25–33, 2010.
26. HARTMANN, K.; BINDER, C.; HIRSCHBERGER, J.; COLE, D.; REINACHER, M.; SCHROO, S.; FROST, J.; EGBERINK, H.; LUTZ, H.; HERMANN, W. *Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 17, n. 6, p. 781–790, 2003.

27. HARTMANN, K.; PENNISI, M. G.; DORSCH, R. *Infectious agents in feline chronic kidney disease*. Advances in Small Animal Care, v. 1, p. 189–206, 2020.
28. HARVEY, C. J.; LOPEZ, J. W.; HENDRICK, M. J. *An uncommon intestinal manifestation of feline infectious peritonitis: 26 cases (1986–1993)*. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 209, n. 6, p. 1117–1120, 1996.
29. HERREWEGH, A. A.; VENNEMA, H.; HORZINEK, M. C.; ROTTIER, P. J.; DE GROOT, R. J. *The molecular genetics of feline coronaviruses: Comparative sequence analysis of the ORF7a/7b transcription unit of different biotypes*. Virology, v. 212, n. 2, p. 622–631, 1995.
30. HERREWEGH, A. A. P. M.; MÄHLER, M.; HEDRICH, H. J.; HAAGMANS, B. L.; EGBERINK, H. F.; HORZINEK, M. C.; RIJSEWIJK, F. A. M.; DE GROOT, R. J. *Persistence and evolution of feline coronavirus in a closed cat-breeding colony*. Virology, v. 234, n. 2, p. 349–363, 1997.
31. HICKMAN, M. A.; MORRIS, J. G.; ROGERS, Q. R. *Elimination of feline coronavirus infection from a large experimental specific pathogen-free cat breeding colony by serologic testing and isolation*. Feline Practice, v. 23, n. 3, p. 96–102, 1995.
32. HOLZWORTH, J. E. *Some important disorders of cats*. Cornell Veterinary, v. 53, p. 157–160, 1963.
33. HORZINEK, M. C.; OSTERHAUS, A. *Feline infectious peritonitis: a coronavirus disease of cats*. Journal of Small Animal Practice, v. 19, p. 623–630, 1978.
34. ISHIDA, T.; SHIBANAI, A.; TANAKA, S.; UCHIDA, K.; MOCHIZUKI, M. *Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis*. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 6, n. 2, p. 107–109, 2004.
35. JEFFERY, U.; DEITZ, K.; HOSTETTER, S. *Positive predictive value of albumin: globulin ratio for feline infectious peritonitis in a mid-western referral hospital population*. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 14, n. 12, p. 903–905, 2012.
36. JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. de. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. 1. ed. São Paulo: Roca, 2015.
37. KIPAR, A.; MELI, M. *Pathogenesis of feline infectious peritonitis: An overview*. Veterinary Pathology, v. 43, n. 5, p. 338–344, 2006.
38. KIPAR, A.; MELI, M. L. *Feline infectious peritonitis: still an enigma?* Veterinary Pathology, v. 51, n. 2, p. 505–526, 2014.
39. KIPAR, A.; KÖHLER, K.; LEUKERT, W.; REINACHER, M. *A comparison of lymphatic tissues from cats with spontaneous feline infectious peritonitis (FIP), cats*

- with FIP virus infection but no FIP, and cats with no infection. *Journal of Comparative Pathology*, v. 125, n. 2–3, p. 182–191, 2001.
40. KIPAR, A.; MAY, H.; MENDER, 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.
 41. KLEIN-RICHES, U.; HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R.; UNTERER, S.; BERGMANN, M.; RIEGER, A.; LEUTENEGGER, C.; PANTCHEV, N.; BALZER, J.; FELTEN, S. *Prevalence of feline coronavirus shedding in German catteries and associated risk factors*. *Viruses*, v. 12, n. 9, p. 1000, 2020.
 42. KLINE, K. L.; JOSEPH, R. J.; AVERDILL, D. R. *Feline infectious peritonitis with neurologic involvement: clinical and pathological findings in 24 cats*. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 30, p. 111–118, 1994.
 43. KUMMROW, M.; MELI, M. L.; HAESSIG, M.; GOENCZI, E.; POLAND, A.; PEDERSEN, N. C.; LUTZ, H.; HOFMANN-LEHMANN, R. *Feline coronavirus serotypes 1 and 2: Seroprevalence and association with disease in Switzerland*. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 12, n. 10, p. 1209–1215, 2005.
 44. LEWIS, K. M.; O'BRIEN, R. T. *Abdominal ultrasonographic findings associated with feline infectious peritonitis: a retrospective review of 16 cases*. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 46, n. 3, p. 152–160, 2010.
 45. LISCIANDRO, G. R. *Point-of-care ultrasound techniques for the small animal practitioner*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2021.
 46. LITTLE, S. E. *O gato: medicina interna*. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015.
 47. LUTZ, H.; GUT, M.; LEUTENEGGER, C. M.; SCHILLER, I.; WISEMAN, A.; MELI, M. *Kinetics of FCoV infection in kittens born in catteries of high risk for FIP under different rearing conditions*. In: *Second International Feline Coronavirus/Feline Infectious Peritonitis Symposium*, Glasgow, Scotland, UK, 2002.
 48. MASTERS, P. S.; PERLMAN, S. *Coronaviridae*. *Fields virology*, v. 1, p. 825–858, 2013.
 49. McREYNOLDS, C.; MACY, D. *Feline infectious peritonitis*. Part I. Etiology and diagnosis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1997.
 50. MELI, M. L.; BURR, P.; DECARO, N.; GRAHAM, E.; JARRETT, O.; LUTZ, H.; McDONALD, M.; ADDIE, D. D. *Samples with high virus load cause a trend toward lower signal in feline coronavirus antibody tests*. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 15, n. 4, p. 295–299, 2013.

51. MELI, M.; KIPAR, A.; MULLER, C.; JENAL, K.; GONCZI, E.; BOREL, N.; GUNN-MOORE, D.; CHALMERS, S.; LIN, F.; REINACHER, M.; LUTZ, H. *High viral loads despite absence of clinical and pathological findings in cats experimentally infected with feline coronavirus (FCoV) type I and in naturally infected FCoV-infected cats.* Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 6, n. 2, p. 69–81, 2004.
52. MURPHY, F. A.; GIBBS, E. P. J.; HORZINEK, M. C.; STUDDERT, M. J. *Veterinary virology.* 3rd ed. San Diego: Academic Press, 1999.
53. OSTERHAUS, A. D. M. E.; HORZINEK, M. C.; ELLENS, D. J. *Untersuchungen zur Ätiologie der Feline Infektiösen Peritonitis.* Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., v. 89, p. 135, 1976.
54. PALTRINIERI, S.; PARODI, M. C.; CAMMARATA, G. *In vivo diagnosis of feline infectious peritonitis by comparison of protein content, cytology, and direct immunofluorescence test on peritoneal and pleural effusions.* Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v. 11, p. 358, 1999.
55. PASTORET, P. P.; HENROTEAUX, M. *Epigenetic transmission of feline infectious peritonitis.* Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, v. 1, n. 1–2, p. 67–70, 1978.
56. PEDERSEN, N. C. *A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008.* Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 11, n. 4, p. 225–258, 2009.
57. PEDERSEN, N. C.; PERRON, M.; BANNASCH, M.; MONTGOMERY, E.; MURAKAMI, E.; LIEPNIEKS, M.; LIU, H. *Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis.* Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 21, n. 4, p. 271–281, 2019.
58. PEDERSEN, N. C.; KIM, Y.; LIU, H.; GALASITI KANKANAMALAGE, A. C.; ECKSTRAND, C.; GROUTAS, W. C.; BANNASCH, M.; MEADOWS, J. M.; CHANG, K. O. *Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis.* Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 20, n. 4, p. 378–392, 2018.
59. PEDERSEN, N. C.; PERRON, M.; BANNASCH, M.; MONTGOMERY, E.; MURAKAMI, E.; LIEPNIEKS, M.; LIU, H. *Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis.* Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 21, n. 4, p. 271–281, 2019.

60. PEDERSEN, N. C.; SATO, R.; FOLEY, J. E.; POLAND, A. M. *Common virus infections in cats, before and after being placed in shelters, with emphasis on feline enteric coronavirus*. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 6, n. 2, p. 83–88, 2004.
61. PEDERSEN, N. C.; BOYLE, J. *Feline infectious peritonitis: Lessons learned and ways forward*. Viruses, v. 9, n. 5, p. 129, 2017.
62. PEDERSEN, N. C.; ALLEN, C. E.; LYONS, L. A. *Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection*. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 10, p. 529–541, 2008.
63. PEDERSEN, N. C.; WARD, J.; MENGELING, W. L. *Antigenic relationship of the feline infectious peritonitis virus to coronaviruses of other species*. Archives of Virology, v. 58, p. 45–53, 1978.
64. 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, n. 1, p. 1–5, 2006.
65. 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.
66. RIEMER, F.; KUEHNER, K. A.; RITZ, S.; SAUTER-LOUIS, C.; HARTMANN, K. *Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis: a retrospective study of 231 confirmed cases (2000–2010)*. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 18, n. 4, p. 348–356, 2016.
67. 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.
68. ROHRER, C.; SUTER, P. F.; LUTZ, H. *The diagnosis of feline infectious peritonitis (FIP): a retrospective and prospective study*. Kleintierpraxis, v. 38, p. 379–389, 1993.
69. ROTTIER, P. J.; NAKAMURA, K.; SCHELLEN, P.; VOLDERS, H.; HAIJEMA, B. J. *Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein*. Journal of Virology, v. 79, n. 22, p. 14122–14130, 2005.
70. SAVERIO, P.; ALESSIA, G.; VITO, T.; STEFANO, G. *Critical assessment of the diagnostic value of feline $\alpha 1$ -acid glycoprotein for feline infectious peritonitis using the likelihood ratios approach*. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v. 19, n. 3, p. 266–272, 2007.

71. SLAVIERO, M.; CONY, F. G.; DA SILVA, R. C.; DE LORENZO, C.; DE ALMEIDA, B. A.; BERTOLINI, M.; DRIEMEIER, D.; PAVARINI, S.P.; SONNE, L. *Pathological findings and patterns of feline infectious peritonitis in the respiratory tract of cats*. Journal of Comparative Pathology, v. 210, p. 15–24, 2024.
72. 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.
73. SPARKES, A. H.; GRUFFYDD-JONES, T. J.; HARBOUR, D. A. *An appraisal of the value of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis*. Journal of the American Animal Hospital Association, v. 30, n. 4, p. 345–350, 1994.
74. STODDART, M. E.; GASKELL, R. M.; HARBOUR, D. A.; GASKELL, C. J. *Virus shedding and immune responses in cats inoculated with cell culture-adapted feline infectious peritonitis virus*. Veterinary Microbiology, v. 16, n. 2, p. 145–158, 1988.
75. STRANIERI, A.; SCAVONE, D.; PALTRINIERI, S.; GIORDANO, A.; BONSEMBIANTE, F.; FERRO, S.; COCCHI, M.; AURIEMMA, E.; LAUZI, S. *Concordance between histology, immunohistochemistry, and RT-PCR in the diagnosis of feline infectious peritonitis*. Pathogens, v. 9, n. 10, p. 852, 2020.
76. TASKER, S.; ADDIE, D. D.; EGBERINK, H.; HOFMANN-LEHMANN, R.; HOSIE, M. J.; TRUYEN, U.; BUONAVOGLIA, C.; LUTZ, H.; MOSTL, K.; MARCILLO, F.; PALTRINIERI, S.; HARTMANN, K. *Feline infectious peritonitis: European advisory board on cat diseases guidelines*. Viruses, v. 15, n. 9, p. 1847, 2023.
77. TEKES, G.; THIEL, H. J. *Feline coronaviruses: pathogenesis of feline infectious peritonitis*. Advances in Virus Research, v. 96, p. 193–218, 2016.
78. TERADA, Y.; MATSUI, N.; NOGUCHI, K.; KUWATA, R.; SHIMODA, H.; SOMA, T.; OKADA, M.; TAKAHASHI, S.; OISHI, T.; SAITO, T.; KAWASHIMA, K.; FURUSAWA, K.; MAEDA, K. *Emergence of pathogenic coronaviruses in cats by homologous recombination between feline and canine coronaviruses*. PLoS ONE, v. 9, n. 9, e106534, 2014.
79. THAYER, V.; GOGOLSKI, S.; FELTEN, S.; HARTMANN, K.; KENNEDY, M.; OLAH, G. A. *2022 AAEP/EveryCat feline infectious peritonitis diagnosis guidelines*. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 24, n. 9, p. 905–933, 2022.
80. WARD, J. M. *Morphogenesis of a virus in cats with experimental feline infectious peritonitis*. Virology, v. 41, p. 191, 1970.

81. WARR, A.; ATTIPA, C.; GUNN-MOORE, D.; TAIT-BURKARD, C. FCoV-23 causing FIP in a cat imported to the UK from Cyprus. *Veterinary Record*, v. 193, n. 10, p. 414–415, 2023.
82. WEISS, R. C.; TOIVIO-KINNUCAN, M. *Inhibition of feline infectious peritonitis virus replication by recombinant human leukocyte (alpha) interferon and feline fibroblastic (beta) interferon*. *American Journal of Veterinary Research*, v. 49, n. 8, p. 1329–1335, 1988.
83. WEISS, R. C.; SCOTT, F. W. *Clinical signs of feline infectious peritonitis*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 14, n. 5, p. 421–424, 2000.
84. ZWICKLBAUER, K.; KRENTZ, D.; BERGMANN, M.; FELTEN, S.; DORSCH, R.; FISCHER, A.; HOFMANN-LEHMANN, R.; MELI, M. L.; SPIRI, A. M.; ALBERER, M.; KOLBERG, L.; MATIASEK, K.; ZABLOTSKI, Y.; VON BOTH, U.; HARTMANN, K. *Long-term follow-up of cats in complete remission after treatment of feline infectious peritonitis with oral GS-441524*. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 25, n. 8, 2023.