



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cátia Filipa Gameiro Neves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Tratamento da Peritonite Infeciosa Felina: Opções Atuais e Inovações em Estudo”, referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob orientação do Dr. Luís Correia e do Mestre João Luís Sousa Janela, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cátia Filipa Gameiro Neves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Tratamento da Peritonite Infeciosa Felina: Opções Atuais e Inovações em Estudo”, referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob orientação do Dr. Luís Correia e do Mestre João Luís Sousa Janela, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Declaração

Eu, Cátia Filipa Gameiro Neves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018240586, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Tratamento da peritonite infecciosa felina: opções atuais e inovações em estudo.” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de setembro de 2022.

Cátia Filipa Gameiro Neves

(Cátia Filipa Gameiro Neves)

Agradecimentos

Ao longo destes últimos anos, em que frequentei o curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, contei com a disponibilidade e apoio de diversas pessoas que contribuíram para que a sua concretização fosse possível.

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha família, que aceitou a minha decisão e me apoiou, apesar de todos os sacrifícios e do tempo abdicado da sua presença. Agradeço por toda a paciência e pela força que sempre me deram. Deixo também um agradecimento aos meus gatos, Freeza e Lolito, pela companhia nas horas de estudo e da inspiração para a escolha do tema da monografia.

Agradeço aos meus colegas de trabalho dos últimos quatro anos, pelo esforço e organização, de modo a possibilitarem-me conciliar os estudos com a vida profissional, assim como o apoio moral nos momentos de maior exaustão.

Quero também agradecer ao Dr. Luís Correia e à restante equipa da Farmácia Santa Maria pela oportunidade e toda a ajuda prestada ao longo do estágio.

Agradeço também aos meus amigos que me acompanharam ao longo deste curso, tornando este percurso mais fácil e animado, assim como aos professores e funcionários desta instituição, por toda a disponibilidade prestada, salientando o apoio do Mestre João Janela, pela orientação da presente monografia.

A todos, muito obrigada!

ÍNDICE

Resumo.....	6
Abstract.....	7

Capítulo I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	9
1. Introdução	10
2. Análise SWOT	10
2.1. Pontos Fortes	11
2.1.1. Localização e horário de funcionamento da farmácia.....	11
2.1.2. Recursos humanos	12
2.1.3. Filosofia <i>Kaizen</i>	12
2.1.4. Acompanhamento de situações clínicas dos utentes.....	12
2.1.5. Serviços disponibilizados pela farmácia	13
2.1.6. Venda de medicamentos de uso veterinário.....	14
2.2. Pontos Fracos	15
2.2.1. Preparação de Medicamentos Manipulados	15
2.2.2. Falta de conhecimentos que permitam diagnosticar diversas patologias.....	15
2.2.3. Atualização do Sifarma 2000®.....	15
2.3. Oportunidades.....	16
2.3.1. Formações.....	16
2.3.2. Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias.....	16
2.4. Ameaças	17
2.4.1. Concorrência.....	17
2.4.2. Falta de <i>stock</i> de medicamentos	18
3. Casos Clínicos.....	18
4. Conclusão	21
Bibliografia.....	23

Capítulo II – Monografia “Tratamento da Peritonite Infeciosa Felina:

Opções Atuais e Inovações em Estudo”

Abreviaturas	25
1. Introdução	26
2. Coronavírus.....	26
2.1. Coronavírus Felino.....	28
3. Peritonite Infeciosa Felina.....	30
3.1. Contextualização histórica	30
3.2. Caracterização e epidemiologia	30
3.3. Sinais Clínicos	31
3.4. Diagnóstico.....	31
4. Tratamento e prevenção.....	32
4.1. Vacina.....	33
4.2. Terapêutica utilizada atualmente.....	34
4.2.1. Prednisolona	34
4.2.2. Interferão ómega felino.....	34
4.2.3. Ciclosporina A.....	35
4.2.4. Itraconazol.....	35

4.3. Terapêuticas em estudo.....	36
4.3.1. GC376.....	37
4.3.1.1. Mecanismo de ação.....	37
4.3.1.2. Eficácia e Segurança	37
4.3.2. GS-441524.....	39
4.3.2.1. Mecanismo de ação.....	40
4.3.2.2. Eficácia e Segurança	41
4.3.2.3. Combinação de fármacos.....	43
4.3.2.4. Comercialização	43
5. Conclusão	46
Bibliografia.....	49
Anexos.....	54

Resumo

Este documento contém um relatório do estágio curricular em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Santa Maria, descrito através de uma análise SWOT.

De seguida, apresento a monografia sobre “Tratamento da peritonite infecciosa felina: opções atuais e inovações em estudo”, uma doença mortal causada pelo coronavírus felino, que devido a mutações no vírus combinadas com uma resposta imune inadequada poderá afetar diversos órgãos dos gatos. Através de uma revisão bibliográfica serão apresentados os principais tratamentos atuais para a PIF, assim como os medicamentos em estudo. Atualmente, o tratamento incide sobre a redução da resposta inflamatória, reduzindo os sintomas da doença, contudo não curando a infeção. No entanto, estão a ser desenvolvidos dois antivirais com resultados promissores, o GS-441524 e o GC376.

Palavras-chave: Relatório de Estágio; Farmácia Comunitária; Coronavírus Felino; Peritonite Infecciosa Felina; Terapêutica; Tratamento.

Abstract

This document contains a report of the curricular internship in community pharmacy, carried out at Pharmacy Santa Maria, described through a SWOT analysis.

Then, present the monograph on “Treatment of feline infectious peritonitis: current options and innovations under study”, a deadly disease caused by the feline coronavirus, which due to mutations in the virus combined with an inadequate immune response can affect several organs of cats. Through a literature review, the main current treatments for FIP will be presented, as well as the drugs under study. Currently, treatment focuses on reducing the inflammatory response, reducing the symptoms of the disease, but not curing the infection. However, two antivirals are being developed with promising results, GS-441524 and GC376.

Keywords: Internship Report; Community Pharmacy; Feline Coronavirus; Feline Infectious Peritonitis; Therapeutic; Treatment.

Capítulo I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

FARMÁCIA SANTA MARIA

Abreviaturas

AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides

ANF - Associação Nacional das Farmácias

IMC - Índice de Massa Corporal

MAPA 48h - Monitorização Ambulatória de Pressão Arterial de 48 horas

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

PIM - Preparação Individual da Medicação

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

TRAg - Testes Rápidos de Antigénio

I. Introdução

De modo a concluir o curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizei por 810 horas um estágio curricular em Farmácia Comunitária. Através da supervisão e orientação do Dr. Luís Ricardo Correia, foi possível instruir-me e consolidar conhecimentos numa das vertentes profissionais mais importantes deste curso.

Diferenciado de outras especialidades nas Ciências Farmacêuticas, a Farmácia Comunitária carece além de vastos conhecimentos académicos, que o curso nos proporciona, de uma sensibilidade e apetências humanas. A saúde pública representa uma preocupação assídua na nossa sociedade, e de certo modo, cabe aos profissionais de saúde, neste caso, aos farmacêuticos, ajudar na promoção da saúde na população. Os farmacêuticos comunitários, devido à sua disponibilidade e proximidade junto da população, são muitas vezes os primeiros a serem procurados em questões relacionadas com a saúde, tendo cada vez mais funções e as farmácias comunitárias disponibilizando uma vasta variedade de serviços, além da dispensa de medicação.¹

Este estágio foi assim fundamental para aprofundar os conhecimentos, tanto a nível académico, como a nível de comunicação, atendimento, gestão, entre outros.

O presente documento reporta os pontos relevantes, através de uma análise SWOT, observados nesta enriquecedora experiência, na Farmácia Santa Maria, em Albergaria dos Doze.

2. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de estratégia utilizada de modo a avaliar uma atividade internamente (relativamente às forças e fraquezas) e externamente (quanto às oportunidades e ameaças).²

Para a análise crítica deste estágio curricular em farmácia comunitária vai ser utilizada a análise SWOT, considerando os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*), assim como as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), que se encontra resumida na seguinte Tabela.

Tabela I - Resumo da análise SWOT relativa ao estágio curricular em Farmácia Comunitária.



2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização e horário de funcionamento da farmácia

A Farmácia Santa Maria é uma farmácia comunitária situada em Albergaria dos Doze, no concelho de Pombal, apresentando uma localização privilegiada com facilidade de estacionamento e próxima a diversos serviços, centro de saúde, consultórios médicos, lares de idosos e transportes públicos.

Em horário normal, o funcionamento da farmácia é das 9h às 19h30 de segunda-feira a sexta-feira e aos sábados das 9h às 13h. No entanto, encontra-se de serviço permanente em semanas alternadas, em funcionamento aos sábados (das 9h às 13h e das 15h às 19h) e domingos (das 9h às 13h), com serviço de disponibilidade por telefone nos horários em que a farmácia se encontra fechada. Ter estagiado aos fins-de-semana e feriados permitiu-me ter uma perceção da diferença entre os atendimentos do horário normal para o horário de serviço. Nos fins-de-semana em que é o único estabelecimento de saúde e farmácia aberta nas redondezas, permite atender utentes que por norma não costumam ser habituais, aparecendo vários

problemas que suscitam mais urgência, o que permitiu ter um contacto com as mais variadas e complicadas situações.

Durante os dias normais tínhamos utentes de classes etárias mais velhas e fidelizados à farmácia, com histórico de vendas, sendo por norma mais fácil o atendimento.

2.1.2. Recursos humanos

Relativamente aos recursos humanos, a Farmácia Santa Maria possui uma equipa de 5 profissionais de saúde: 2 farmacêuticos (o Diretor Técnico e o Farmacêutico Adjunto) e 3 técnicos de farmácia.

Durante o estágio pude contar com a disponibilidade e apoio de todos os funcionários da farmácia, que contribuíram para uma melhor aprendizagem e integração.

De modo a prestar um melhor atendimento ao cliente, é imprescindível a cooperação e partilha de conhecimentos entre todos os profissionais da farmácia, expondo as dúvidas entre eles e ajudando-se de modo a resolverem as situações com a melhor eficácia possível. As orientações, correções e sugestões na realização das tarefas realizadas ao longo do estágio permitiram-me tornar-me numa melhor profissional de saúde.

2.1.3. Filosofia Kaizen

Na organização da farmácia é utilizada a filosofia *Kaizen*, baseada na melhoria contínua, que visa reduzir o desperdício e melhorar a eficiência e a qualidade.³

Com ajuda de uma colaboradora da ANF, há uma organização do espaço, são definidos objetivos, o planeamento de tarefas divididas pelos funcionários e reuniões constantes com troca de informações. Todas as informações são afixadas na parede no *backoffice*, o que me ajudou durante o estágio, pois este método facilitou na minha integração nas tarefas realizadas na farmácia, sabendo quem estava responsável por cada função e a quem me deveria dirigir para tratar de determinado assunto. Permitiu-me também estar a par das campanhas, dos rastreios, das formações e dos objetivos a cumprir em vendas e saldos do cartão Saúde, por exemplo.

2.1.4. Acompanhamento de situações clínicas dos utentes

Uma das medidas que a farmácia tem e que considerei bastante benéfica é o acompanhamento das situações clínicas dos utentes. Alguns atendimentos, principalmente referentes aos problemas dermatológicos, suscitam algum interesse em acompanhar a evolução dos tratamentos, pelo que ficamos com o contacto dos utentes, a data do aconselhamento, a data

prevista em que os iremos contactar, a explicação do problema e os produtos recomendados, inserindo todos os casos em tabela.

Este cuidado não só faz com que os utentes percebam a nossa preocupação na resolução dos seus problemas como nos permite fazer um acompanhamento das situações e perceber se as nossas indicações farmacêuticas as conseguiram resolver, aconselhando e alterando caso necessário, permitindo também ganhar experiência para a resolução de futuros casos idênticos e ter um *feedback* dos produtos recomendados.

2.1.5. Serviços disponibilizados pela farmácia

A farmácia dispõe de diversos serviços com os quais pude contactar, nomeadamente a medição de pressão arterial, peso, altura e IMC, determinação de parâmetros bioquímicos, realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional para deteção do SARS-CoV-2, testes da pele, administração de vacinas e medicamentos injetáveis, a preparação individual da medicação (PIM) e MAPA 48h. Além destes serviços prestados pelos profissionais da farmácia, também têm disponíveis consultas de podologia, audiologia e de nutrição, asseguradas por profissionais licenciados nessas áreas, que se deslocam periodicamente à farmácia, para os quais reencaminhamos os nossos utentes de modo a usufruírem do melhor acompanhamento possível.

A farmácia dispõe ainda de um serviço de entrega ao domicílio, potenciado em época de pandemia, permitindo aos utentes que se encontrassem em isolamento profilático impedidos de se deslocar de casa, de obter a sua medicação.

A participação nos diversos serviços permitiu-me pôr em prática os conhecimentos adquiridos em algumas unidades curriculares, aconselhando os utentes com as medidas para melhorias do seu estado de saúde. Apercebi-me que o tempo de espera para os resultados dos exames e pelo facto de estes serem realizados num espaço mais resguardado, permitia criar alguma proximidade com os utentes, em que tinham oportunidade de expor diversos assuntos, possibilitando-me também de colocar questões de modo a compreender se os utentes estão a tomar a medicação corretamente, sendo igualmente ótimo para colocar em prática o *cross-selling*, sempre com o objetivo de ir ao encontro das necessidades dos utentes.

Quanto ao serviço da PIM, o farmacêutico organiza a medicação do utente num dispositivo de múltiplos compartimentos segundo a posologia prescrita, de modo a auxiliar na correta toma dos medicamentos.⁴ Este serviço, além de ser requisitado pelos utentes, também o era por diversas estruturas residenciais para idosos. No estágio não só preparei a medicação, como foi possível identificar utentes candidatos para os quais usufruir deste serviço seria uma mais

valia. O farmacêutico, durante o atendimento, deve estar atento às possíveis dificuldades que os utentes possam ter em tomar corretamente a medicação e atuar nestas situações promovendo a adesão à terapêutica.

A Monitorização Ambulatória de Pressão Arterial de 48 horas (MAPA 48h) é um exame prescrito pelo médico em que há medição ambulatória da pressão arterial durante o período de 2 dias consecutivos de modo a avaliar o risco cardiovascular. ⁵

O farmacêutico aplica o aparelho no utente e utiliza um *software* para imprimir os relatórios com os resultados para o utente fornecer ao médico.

Quanto aos testes da pele, possibilitam identificar o tipo de pele e as necessidades dela, fazendo um aconselhamento dermocosmético muito mais criterioso e um acompanhamento da evolução dos tratamentos.

Ultimamente vários novos serviços e rastreios têm sido disponibilizados, permitindo ao farmacêutico expandir a sua área de atuação e dinamizar as farmácias.

2.1.6. Venda de medicamentos de uso veterinário

Atualmente, os animais de companhia representam um papel importante na vida da sociedade, havendo uma preocupação cada vez maior com o bem-estar e saúde animal. Os farmacêuticos nas farmácias comunitárias são assim, muitas vezes os primeiros a serem procurados para esclarecimento de dúvidas acerca de patologias e tratamentos. Deste modo, é necessário o farmacêutico estar atualizado acerca dos problemas e utilização de medicamentos destinados aos animais.

Neste estágio foi-me permitido aprofundar os meus conhecimentos na área de veterinária que me suscita algum interesse e curiosidade. Pelo facto de a farmácia se localizar na aldeia, a nossa opinião e aconselhamento é bastante solicitado no que se refere a problemas nos animais, quer sejam de estimação (cães, gatos, pássaros) como animais de consumo (essencialmente porcos, galinhas, coelhos, ovelhas).

As situações que apareceram permitiram-me conhecer novos produtos e aprender também com veterinários e fornecedores com os quais entrávamos em contacto para alguns esclarecimentos.

Apesar de termos uma unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário, sinto que o farmacêutico poderia investir ainda mais na sua formação nesta área.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Preparação de Medicamentos Manipulados

Na Farmácia Santa Maria, devido às suas limitações físicas e aos poucos pedidos deste tipo de medicação que resultaria em desperdício de matérias-primas, por norma não há preparação de medicamentos manipulados e, nos casos em que são necessários, são encomendados a outra farmácia. Este foi um ponto fraco do meu estágio, porque apesar de já ter tido a oportunidade de preparar alguns medicamentos manipulados em farmácias onde exerci como técnica de farmácia, é uma área que gostava de ter praticado.

2.2.2. Falta de conhecimentos que permitam diagnosticar diversas patologias

O facto de os farmacêuticos serem procurados para prestar aconselhamento em diversas situações obriga-os a estar preparados em diferentes áreas, havendo casos em que é possível resolvê-las e outras em que é necessário encaminhar para o médico.

Uma das áreas em que o farmacêutico é bastante procurado a prestar aconselhamento é a dermatologia, desde infeções virais, bacterianas ou fúngicas, alergias, vários tipos de dermatites, entre outros problemas que afetam a pele. Antes de se dirigirem ao médico, apercebi-me que os utentes têm por norma dirigir-se à farmácia, pelo que seria vantajoso no nosso curso aprofundar ainda mais o diagnóstico de algumas das afeções dermatológicas, que muitas vezes são difíceis de diferenciar e indicar o melhor aconselhamento.

Outra área em que senti que éramos igualmente solicitados foi na venda de produtos ortopédicos e em problemas oftalmológicos, tornando-se mais complicado apercebermo-nos quais os casos mais graves e que necessitam de um rápido aconselhamento médico, pelo que penso que a nossa formação nestas áreas não é suficiente e que também deveriam ser abordadas no MICF. No entanto, compreendo que o curso abrange muitas áreas e é impossível conseguir-se aprofundar todas, cabendo ao farmacêutico uma atualização autónoma contínua e experiência profissional que o ensina a lidar melhor com as situações.

2.2.3. Atualização do Sifarma 2000®

O sistema informático implementado na farmácia é o Sifarma 2000®, uma ferramenta muito importante que auxilia nas tarefas relacionadas com gestão e atendimento. Com este sistema, foi possível realizar encomendas baseando-me nos históricos de compras e vendas dos produtos, dar entrada das encomendas, imprimir etiquetas de preços, fazer devoluções e

regularizá-las, imprimir listagens de controlos de prazos de validade, assim como as variadas tarefas inerentes ao atendimento. No entanto, o sistema encontra-se em atualização e trabalhamos em dois programas diferentes devido ao mais recente ter muitas lacunas, o que por vezes dificulta e atrasa a realização das tarefas. Durante as aulas teórico-práticas de Organização e Gestão Farmacêutica pudemos contactar com a versão antiga do Sifarma 2000®, pelo que penso ser vantajoso aprender as funcionalidades do novo sistema. Também penso que o Sifarma 2000® tem funcionalidades que não utilizamos, por desconhecimento ou falta de oportunidade, pelo que considero ser um ponto fraco do meu estágio.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações

O farmacêutico requer uma constante atualização de conhecimentos e formação contínua. Com um público cada vez mais exigente e informado é necessário estarmos atualizados acerca dos novos produtos, de modo a satisfazer os pedidos e dúvidas dos utentes.

O estágio permitiu-me assistir a formações *online* e presenciais, destacando-se as de dermofarmácia e cosmética, promovidas pelas marcas a fim de conhecermos os produtos e experimentá-los, de modo a conseguirmos fazer um melhor atendimento, permitindo também consolidar conteúdos aprendidos na unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética.

Os delegados de informação médica também se deslocam com frequência à farmácia, a fim de explicar alguns produtos e responder às nossas questões, quer sejam MSRM, MNSRM, suplementos alimentares, entre outros.

2.3.2. Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias

A situação pandémica exigiu uma série de adaptações e as farmácias comunitárias tiveram um papel ativo no apoio à população. A participação da farmácia no Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade permitiu a acessibilidade da medicação hospitalar aos doentes com a redução de custos na sua deslocação, contribuindo para uma melhor adesão terapêutica. A diminuição do fluxo de doentes que se deslocam aos hospitais para a adquirir também foi uma vantagem, não sobrecarregando estas estruturas, facilitando as medidas impostas para o controlo da pandemia. Na minha opinião, esta parceria, assim como a realização dos testes rápidos de antigénio (TRAg) de uso profissional, veio evidenciar a capacidade das farmácias e que estas poderiam ser mais aproveitadas em protocolos com o SNS, agilizando certos processos, contribuindo para uma maior eficácia do objetivo comum, o bem-estar e saúde da população.

Esta experiência permitiu-me ter um contacto com outro tipo de medicação e aprender as funcionalidades do Sifarma Clínico, onde havia uma série de requisitos a preencher pelo farmacêutico no registo da dispensa e na cedência da medicação.

2.4. Ameaças

2.4.1. Concorrência

Com a autorização da dispensa de MNSRM em locais fora das farmácias, como as parafarmácias, associada à liberalização dos preços desses medicamentos, houve uma necessidade de as farmácias se adaptarem a esta nova realidade. Algumas empresas conseguem preços competitivos, por terem vários estabelecimentos e um maior volume de compras, conseguindo aplicar um preço mais baixo. De forma a ganharem força e aumentar a rentabilidade da farmácia, como foi lecionado nas aulas de Organização e Gestão Farmacêutica, algumas farmácias uniram-se, com a formação de grupos, em que neste caso, a Farmácia Santa Maria encontra-se ligada ao grupo Rede *Premium Pharma*, em que não só apresentam vantagem sobre descontos, como também com ações dinamizadoras. Outra estratégia utilizada foi o Cartão Saúde, de modo a fidelizar clientes. As farmácias aderentes ao programa das Farmácias Portuguesas trocam pontos acumulados de vendas por produtos ou descontos. No entanto, acarreta alguns custos e por vezes até prejuízo para a farmácia.

Neste estágio apercebi-me que os utentes pediam aconselhamento e informações sobre produtos, assim como os seus preços, comparando de seguida os seus valores em *sites da internet*, chegando a desculparem-se e a afirmar que depois compravam o produto, a menor custo noutro estabelecimento. Com os avanços das tecnologias, a compra de produtos através da internet também aumentou esta concorrência, sendo fácil comparar preços com rapidez e realizar encomendas.

Dada esta competição, a farmácia tem de colocar em prática estratégias de *marketing* e *merchandising*, que aprendemos mais uma vez em Organização e Gestão Farmacêutica e que pude experienciar ao longo do estágio, tentando criar estratégias, como por exemplo a disposição dos produtos na farmácia, chamando a atenção dos utentes para produtos que lhes interessem e que eles podiam não ter em mente.

Esta venda de MNSRM e produtos de saúde noutros locais também origina a problemática da automedicação, ao adquiri-los sem orientação de um profissional de saúde qualificado, prejudicando por vezes a sua saúde.

De modo a combater estas ameaças, devemos destacar-nos pelo aconselhamento prestado e partilha do conhecimento que temos, ganhando a confiança e fidelização do utente.

2.4.2. Falta de stock de medicamentos

Um dos problemas que detetei foi a falta de alguns medicamentos, quer por se encontrarem esgotados a nível nacional, quer por não fazerem parte dos stocks habituais da farmácia, fazendo com que se percam vendas e em último caso utentes.

Quanto às ruturas de stock, quando não conseguimos obter os medicamentos nos fornecedores, nem diretamente do laboratório, aconselhamos o utente a procurar noutra farmácia, ajudando muitas vezes nesta procura para não ficar sem o tratamento e, em último caso, contacta-se o médico para proceder a uma possível troca. De modo a evitar estas situações, é necessária uma boa gestão de stocks, tendo uma perceção de quando os medicamentos estão a esgotar, devido a falhas em alguns fornecedores, optando então por outros que ainda tenham os produtos, e fazer uma análise da quantidade de vendas, facilitada em farmácias com uma grande quantidade de clientes fidelizados, como é o caso da Farmácia Santa Maria por se localizar numa aldeia. Quanto à falta de medicamentos que não se encontram esgotados, mas que, no entanto, não fazem parte dos stocks habituais da farmácia, é possível encomendá-los e chegam no próprio dia ou no dia seguinte. Contudo, em situações mais urgentes, ou no caso de utentes que não são utentes habituais da farmácia, o que acontece com frequência quando a farmácia se encontra de serviço no horário alargado, os utentes procuram adquirir o medicamento noutro lado, criando algum incómodo e insatisfação para o utente. A gestão de stocks é uma das tarefas, a meu ver, mais complicada numa farmácia. Se por um lado, ao comprar demasiados produtos acabamos por investir em stock que poderá não ser vendido, acabando por passar o prazo de validade, ou até haver alteração de preços, caindo em prejuízo para a farmácia, por outro lado, poderemos não ter os produtos para venda e satisfazer as necessidades dos utentes na hora, descredibilizando a farmácia. É assim necessária uma boa análise e ponderação na gestão dos stocks da farmácia.

3. Casos Clínicos

Caso Clínico I

Utente do sexo feminino, de 33 anos, chega à farmácia com prescrição médica do dentista de um antibiótico, amoxicilina 875 mg + ácido clavulânico 125 mg. Após explicar a posologia de 1 comprimido de 12/12h durante 8 dias, alerta para a realização do tratamento até ao fim da embalagem, mesmo após melhorias de sintomas e das advertências para o não consumo de

bebidas alcoólicas e de que o antibiótico poderá interferir com a toma de contraceptivos orais, tendo de conciliar com outras medidas preventivas. Ao referir que a toma de antibióticos poderá alterar a flora intestinal e vaginal e causar alguns efeitos adversos, como alterações gastrointestinais e até infeções fúngicas vaginais, a utente afirmou que já teve esses sintomas, já tendo diarreia e candidíase quando uma vez tomou um antibiótico, mas que tinha sido há algum tempo e após tratamento já se encontrava bem. Propus-lhe a toma de um probiótico, de modo a prevenir essas eventuais alterações na flora do organismo desencadeadas pelo antibiótico ao qual ela aceitou. Indiquei-lhe assim o Atyflor[®], um suplemento alimentar em saquetas, que além de bactérias benéficas também contém frutooligossacarídeos e que deve ser tomada uma saqueta por dia durante ou depois das refeições, dissolvendo o conteúdo em água, leite ou sumo. Visto que é recomendado separar pelo menos 2 horas da toma de antibióticos aconselhei-a a tomar ao almoço, enquanto o antibiótico o tomava ao pequeno-almoço e jantar.

Caso Clínico 2

Utente do sexo masculino, 40 anos, dirigiu-se à farmácia pedindo Faktu[®] com queixas de hemorróidas e referindo que era motorista e estava com muita dificuldade em sentar-se, assim como em defecar, com as fezes demasiado duras. Além do Faktu[®] 6, um MNSRM, uma pomada rectal com 10 mg/g de cloridrato de cinchocaína e 50 mg/g de policresuleno aplicada com ajuda do aplicador 2-3 vezes por dia, após higiene cuidada com umas toalhetas húmidas Hemofarma[®], feitas à base de extratos vegetais de hamamélis e extrato de semente de castanha da Índia. Indiquei-lhe também a toma de Daflon[®] 1000 mg⁷, um MNSRM constituído por bioflavonóides (90% de diosmina e 10% de flavonóides expressos em hesperidina), sendo um venotrópico para o tratamento sintomático da crise hemorroidária, com a posologia de 1 comprimido 3 vezes ao dia nos 4 primeiros dias, 1 comprimido 2 vezes ao dia nos 3 dias seguintes e 1 comprimido por dia de manutenção.

Para o ajudar quanto à obstipação e de modo a tornar as fezes mais moles indiquei-lhe o Duphalac[®] 8 10 g /15 ml, um MNSRM em que a substância ativa é a lactulose (667 mg/ml), um laxante osmótico. Sugeri-lhe em saquetas para ser mais fácil para ele transportar nas viagens. Recomendei uma dose inicial de 1 a 3 saquetas por dia e uma dose de manutenção de 1 a 2 saquetas diariamente. Recomendei-lhe medidas não farmacológicas, como a ingestão de pelo menos 1,5 litros de água por dia, uma alimentação adequada rica em fibras para combater a obstipação, evitar comida picante devido à congestão venosa e tentar praticar atividade física com regularidade. Além do Faktu[®], Hemofarma[®] e Daflon[®] o utente também levou um coxim,

de modo a reduzir o desconforto quando está sentado. Em caso de não ser suficiente e os sintomas não passarem, aconselhei-o a procurar ajuda médica.

Caso Clínico 3

Utente do sexo feminino pretende adquirir uma pomada para o seu bebé de 9 meses, dizendo que a pomada que usa para o eritema da fralda não tem sido suficiente. Mostrou uma fotografia das lesões que pareciam ser uma dermatite da fralda já com infeção fúngica. Aconselhei-a a lavar a zona com água morna e utilizar compressas em tecido não tecido e secar sempre muito bem, principalmente nas pregas, mas com cuidado e pequenos toques para não irritar a zona. Recomendei-lhe também que nas ocasiões em que precise de usar toalhetas que use sem álcool, sem perfume e à base de água, mostrando-lhe algumas marcas. Aconselhei uma pomada reparadora para a muda de fraldas, a Nutraisdin[®] AF, que contém óxido zinco e nitrato de miconazol, aplicando sobre a pele limpa e seca a cada muda de fralda durante 7 dias. Após uma semana a criança apresentou melhorias, pelo que depois a utente levou uma pomada regeneradora com óxido zinco, o Nutraisdin[®] Zn40 para aplicar em cada muda de fralda.

Caso Clínico 4

Utente do sexo masculino, 50 anos, pretendia adquirir Colchicine[®] (colquicina) sem receita médica, afirmando que tinha o tornozelo inchado e com dor há 2 dias, o qual pedi para observar. Perguntei-lhe se já tinha tomado o medicamento alguma vez e quem o aconselhou, visto que é um MSRM e não lhe podia vender sem prescrição. Também o questionei se era costume ter os valores do ácido úrico elevados e se toma algum tipo de medicação para o efeito. Ele respondeu-me que já tinha tomado uma vez Colchicine[®] durante uma crise, receitado pelo médico, que não tem feito análises e que já tomou alopurinol, mas que já tinha sido há uns anos e que de momento não toma nenhum tipo de medicação. Sugeri-lhe que efetuasse o teste para a medição do ácido úrico, um serviço que dispomos na farmácia, o qual ele aceitou. Perguntei-lhe há quanto tempo tinha comido e, enquanto realizava o teste e esperava pelo resultado fui conversando com o utente de modo a perceber dos seus recentes hábitos alimentares e consumo de bebidas e fui dando algumas recomendações, identificando os alimentos mais ricos em purinas, aconselhando a diminuição da ingestão de bebidas alcoólicas, e a ingestão diária da quantidade adequada de água. No entanto, o valor que apresentou (6,7 mg/dl) encontrava-se dentro dos valores normais esperados nos homens (3,5 – 7,2 mg/dl). Após questioná-lo se tinha algum problema de saúde, como asma ou doenças cardiovasculares e me ter confirmado que não, indiquei-lhe assim um AINE não sujeito a receita médica, o ibuprofeno 400 mg, com a posologia de 1 comprimido de 8/8h após

refeições, durante 4/5 dias, podendo intercalar com paracetamol caso necessário ou um gel tópico analgésico e anti-inflamatório. Ele preferiu levar primeiramente só o ibuprofeno e que para já não iria levar o gel, indiquei-lhe então que aplicasse gelo. Aconselhei-o também a procurar um médico caso as dores persistissem ou piorassem.

Caso Clínico 5

Utente do sexo masculino, 72 anos, dirigiu-se à farmácia com o intuito de adquirir um xarope ou pastilhas para a tosse seca, afirmando que já a tinha há algum tempo e que já era o terceiro xarope que ia comprar. Ao confirmar o histórico de compras e comprovar que de facto já tinha tomado Drill® Tosse Seca (bromidrato de dextrometorfano 1 mg/ml), Bissoltussin® Tosse seca (bromidrato de dextrometorfano 2 mg/ml) e pastilhas anti-inflamatórias Macifen® (8,75 mg de flurbiprofeno), deparei-me que o utente tomava perindopril 4 mg, para o tratamento da hipertensão, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, sendo a tosse uma das reações adversas frequentes. Aconselhei-o a comunicar a situação ao médico e indiquei-lhe umas pastilhas com ingredientes naturais (Camomila, Salva, Tomilho, Alteia, Hortelã Pimenta e Vitamina C), PanaTosse Natura®, uma a cada 3 a 4 horas, até um máximo de 4 pastilhas por dia, de modo a dar-lhe algum conforto até conseguir indicação médica. Mais tarde, o utente veio à farmácia aviar uma receita, o médico alterou-lhe o anti-hipertensor, receitou-lhe losartan 50 mg, um antagonista dos recetores da angiotensina II, sendo que o utente não voltou a necessitar de medicação para a tosse.

4. Conclusão

Concluindo o estágio, sinto que desenvolvi novas capacidades, consolidei e adquiri novos conhecimentos, aumentando as minhas competências profissionais, ganhando também mais confiança para esta nova etapa, a de me tornar farmacêutica. Apesar de já ter alguma experiência em farmácia comunitária, esta área apresenta constantes alterações, à qual nos temos de adaptar constantemente, novas regras, novos sistemas informáticos, novos produtos, novos serviços, para não falar da heterogeneidade de utentes, pelo que temos sempre algo novo a aprender. É assim necessário atualizarmo-nos, investirmos na nossa formação, e o curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas correspondeu às minhas expectativas, em que este estágio me permitiu aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso nas mais variadas unidades curriculares.

No que diz respeito às perspetivas profissionais, apesar da crise económica que neste momento afeta esta área, penso que irei optar por exercer em Farmácia Comunitária, pelo

gosto do atendimento ao público na prestação de cuidados de saúde, que considero bastante gratificante.

Quanto à análise SWOT, os pontos fortes superaram os pontos fracos, as oportunidades tornaram-se bastante enriquecedoras neste estágio e, em relação às ameaças detetadas é necessário tentarmos superá-las.

Por fim, agradeço ao Dr. Luís Correia pela oportunidade que me concedeu em estagiar na Farmácia Santa Maria e à restante equipa pelo apoio e tempo que dispuseram em ajudar-me.

Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACEUTICOS - **Farmácia Comunitária**. [Acedido a 6 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. TEOLI, D., SANVICTORES, T., AN, J. **SWOT Analysis**. (2022) PMID: 30725987.
3. GOYAL, Simran; LAW, Elizabeth - **An introduction to Kaizen in health care**. British Journal of Hospital Medicine. ISSN 0028-4793. 80:3 (2019) 168–169.
4. ORDEM DOS FARMACEUTICOS - **Norma Geral - PIM**. [Acedido a 11 de junho de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidadenorma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf
5. UAH - **Tecnologias de Monitorização Ambulatória**. [Acedido a 15 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.uah.pt/mapa48h.php>
6. Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda. - **Resumo das características do medicamento Faktu**. 2017. [Acedido a 18 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
7. Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. - **Resumo das características do medicamento Daflon**. 2020. [Acedido a 18 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
8. BGP Products, Unipessoal Lda. - **Resumo das características do medicamento Duphalac**. 2020. [Acedido a 18 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

Capítulo II – Monografia

“TRATAMENTO DA PERITONITE INFECIOSA FELINA OPÇÕES ATUAIS E INOVAÇÕES EM ESTUDO”

Abreviaturas

3CLpro - *3C-like proteinase* (Protease do tipo 3-quimotripsina)

A/G - Razão Albumina/Globulina

ADA - Adalimumab

APN - *Amino-Peptidase-N*

CCoV - Coronavírus Canino

CRFK - *Crandell-Rees Feline Kidney Cell*

ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)

FCoV - *Feline Coronavirus* (Coronavírus Felino)

FDA - *Food and Drug Administration*

FECV - *Feline Enteric Coronavirus* (Coronavírus Entérico Felino)

FIPV - *Feline Infectious Peritonitis Virus* (Vírus da Peritonite Infeciosa Felina)

Ig - Imunoglobulina

Kb - Quilobases

LCR - Líquido cefalorraquidiano

mRNA - RNA mensageiro

NSPs - *Non-structural Proteins* (Proteínas Não Estruturais)

PCR - *Polimerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase)

PIF - Peritonite Infeciosa Felina (em inglês: FIP - *Feline Infectious Peritonitis*)

Ppm - Partes por milhão

RdRp - *RNA-dependent RNA polymerase* (RNA polimerase RNA dependente)

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RNA - *Ribonucleic Acid* (Ácido Ribonucleico)

SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2)

SNC - Sistema Nervoso Central

TNF - *Tumor Necrosis Factor* (Fator de Necrose Tumoral)

1. Introdução

O desenvolvimento de fármacos antivirais para utilizar em animais tem sido muito lento e, neste caso, especificamente nos gatos, eles são afetados por várias doenças devido a infecções virais crônicas. No que diz respeito à peritonite infecciosa felina (PIF), é causada por um coronavírus, sendo uma doença de difícil prevenção que mata gatos em todo o mundo. ¹

A infecção por FIPV tem sido muito investigada nos últimos anos e, à semelhança de outras infecções por coronavírus, apresenta uma imunopatogênese bastante complexa. ²

A PIF resulta de mutações específicas no genoma viral do coronavírus entérico felino (FECV) que é praticamente inócuo, formando um vírus virulento, o vírus da peritonite infecciosa felina (FIPV). Essas mutações, ao provocarem uma alteração no tropismo vírus-célula hospedeira (que é mediado pela proteína *Spike*) de enterócitos intestinais para monócitos e macrófagos, vai originar uma infecção que dissemina pelo organismo, resultando na doença inflamatória sistêmica, a PIF. ^{3, 4}

O tratamento tem sido essencialmente baseado no controlo dos sinais clínicos da doença. No entanto, estudos recentes mostram uma eficácia terapêutica de novos antivirais, mas que ainda não se encontram disponíveis para uso clínico veterinário legal em gatos portadores de FIPV.

Para a realização desta monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados nos últimos 5 anos, de 2017 a junho de 2022, exceto dois artigos científicos mais antigos utilizados na contextualização histórica do tema.

A pesquisa bibliográfica foi efetuada de modo a obter informação sobre o coronavírus felino, a doença PIF, focando-se principalmente no tratamento, nomeadamente na terapêutica utilizada atualmente e nas inovações em estudo.

2. Coronavírus

Os coronavírus são vírus envelopados, esféricos, de genoma de RNA de cadeia simples de sentido positivo e são considerados dos maiores vírus de RNA, apresentando genomas de 27,6 a 31 kb de comprimento. O nome deve-se à sua aparência ultraestrutural, semelhante a uma coroa, que resulta de várias proteínas *Spike* na superfície do virião (Figura 1). ⁵

Os coronavírus infetam várias espécies de aves e mamíferos, causando doenças respiratórias, entéricas ou sistêmicas. A gama de hospedeiros e o tropismo tecidual são determinados pela

proteína *Spike* do vírus, que inicia a infecção celular promovendo a fusão das membranas virais e da célula hospedeira. ⁵

Os coronavírus pertencem à ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirinae* e estão divididos em quatro gêneros, baseado na comparação da sequência dos genomas: *alfacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gamacoronavirus* e *deltacoronavirus*. ^{5, 6}

As doenças provocadas por coronavírus já eram bastante conhecidas antes da atual pandemia de COVID-19, uma vez que inúmeras espécies diferentes de coronavírus infetam animais domésticos (bovinos, suínos, felinos, caninos), assim como selvagens (morcegos, aves), pelo que têm requerido a atenção de investigadores nos últimos anos. O FCoV, que origina o PIF em gatos, pertence ao género alfacoronavirus, encontrando-se distante taxonomicamente do SARS-CoV-2, que origina a COVID-19 e que pertence ao género betacoronavirus. ⁷

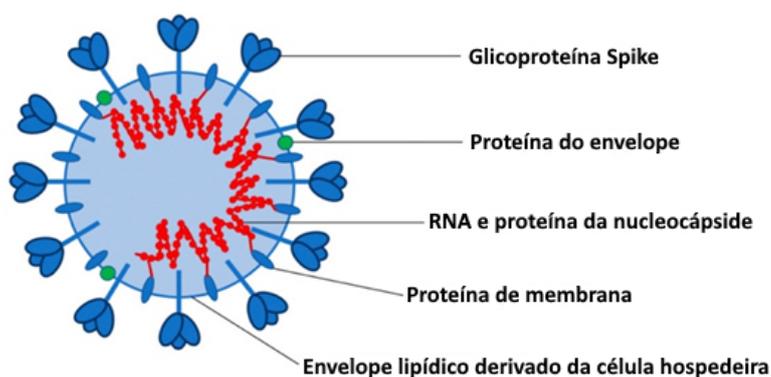


Figura I - Proteínas estruturais do coronavírus. Adaptado de ⁵

Os genomas de coronavírus codificam proteínas estruturais (nucleocápside, *Spike*, membrana e envelope), proteínas acessórias e proteínas não estruturais. ⁵

A proteína *Spike* tem elevada importância na determinação da espécie hospedeira e no tropismo de tecido e célula que cada tipo de coronavírus irá infetar. ⁵

No processo de infecção viral, a proteína *Spike* faz a ligação ao recetor da célula hospedeira, sendo responsável pela fixação do coronavírus à superfície da célula. De seguida, as consequentes alterações conformacionais na proteína *Spike* expõem o peptídeo de fusão, estando esta proteína envolvida na fusão da membrana com a célula hospedeira e na entrada do material genético do vírus, ao proporcionar a libertação da nucleocápside viral no citoplasma da célula hospedeira. O genoma do coronavírus é uma molécula de RNA de

polaridade positiva e vai servir de mRNA para a tradução de proteínas, aproveitando a maquinaria ribossomal da célula hospedeira.^{5, 8}

A nucleocápside interage com o RNA genómico viral, formando uma nucleocápside helicoidal, ligando-se à proteína de membrana, ganhando assim estabilidade.^{5, 8}

2.1. Coronavírus Felino

O FCoV não é transmissível aos humanos, infeta felinos e encontra-se espalhado por todo o mundo, exceto em algumas ilhas isoladas.⁸

O tempo de sobrevivência do vírus varia conforme as diferentes condições, pelo que pode sobreviver 1 a 2 dias à temperatura ambiente e até 7 semanas em ambiente seco, como nas fezes por exemplo. No entanto, é possível inativá-lo com a maioria dos desinfetantes.⁸

O FCoV apresenta uma elevada taxa de mutação durante a replicação, existindo grande variabilidade genética na população felina.⁸

São descritos dois biótipos: o Coronavírus Entérico Felino (FECV) e o Vírus da Peritonite Infeciosa Felina (FIPV).⁸

O FECV é a forma entérica e avirulenta do FCoV e é eliminado nas fezes dos animais infetados, sendo a via fecal-oral a principal via de transmissão, em que as caixas de areia e as fômites contaminadas são as principais fontes de infeção.⁸ O FECV tem elevada prevalência em ambientes com muitos gatos e é bastante contagioso.⁹ O local de entrada na célula hospedeira e a sua replicação dá-se essencialmente nos enterócitos nos intestinos, pelo que os seus sintomas são essencialmente gastrointestinais leves, como diarreia, podendo originar também anorexia e vômitos. No entanto, torna-se muitas vezes numa infeção assintomática.⁸

Quanto ao FIPV, é a forma sistémica e virulenta do FCoV.⁸ Neste caso a transmissão já não é fecal-oral.⁹ Considera-se que o FIPV resulte de uma mutação interna do FECV, que se dá nos gatos individualmente. Neste caso, a sua replicação dá-se dentro dos monócitos e macrófagos teciduais que adquiriram o vírus através dos enterócitos intestinais, que são transportados para os gânglios linfáticos, levando à disseminação sistémica e ao desenvolvimento da PIF, em que a doença deixa de ser apenas a nível intestinal, podendo propagar-se para os diferentes órgãos do animal. Ao originar uma resposta imune exagerada, no entanto ineficaz na eliminação do vírus, a ativação dos macrófagos leva à produção de mediadores inflamatórios, como as citocinas e derivados do ácido araquidónico (leucotrienos

e prostaglandinas), induzindo alterações na permeabilidade vascular e estímulos quimiotáticos para os neutrófilos e monócitos. ⁶ Esta reação no organismo do hospedeiro contribui para uma resposta inflamatória e aumento dos danos nos tecidos, provoca assim uma inflamação nos vasos sanguíneos (vasculite), principalmente nas superfícies serosas, com a acumulação de líquido característico da doença, e lesões piogranulomatosas nos diversos órgãos. ^{6, 8} Resumidamente, um animal infetado com FECV poderá ou não evoluir para FIPV e consequentemente sofrer da patologia PIF.

Existem dois serotipos do FCoV conhecidos, sendo diferenciados de acordo com a glicoproteína *Spike* e pela resposta imunológica que desencadeiam no hospedeiro: o serotipo I e o serotipo II. ^{6, 8}

Existe uma maior prevalência de felinos infetados com o serotipo I, no entanto ainda não foi possível identificar o seu recetor, pelo que parece diferir do recetor do serotipo II. O facto de ser difícil cultivar *in vitro* tem dificultado a sua pesquisa. ⁶

Quanto ao serotipo II, são vírus mais fáceis de fazer crescer em cultura de células que o anterior e, sabe-se que o recetor utilizado é a amino-peptidase-N (APN). Os casos de infeção por este serotipo parecem ser mais raros e tudo indica que tenha surgido devido a recombinações com o coronavírus canino (CCoV), pois apresenta porções de genoma deste, provavelmente por alguma possível coinfeção pelos dois coronavírus, o canino e o felino. Tanto o I como o II são capazes de originar as duas formas clínicas de PIF. ⁶

Na Tabela I estão representadas as principais características clínicas e patológicas do FECV e do FIPV, facilitando na sua diferenciação.

Tabela I - Resumo das principais características clínicas e patológicas do FECV e do FIPV. Adaptado de ⁵

	FECV	FIPV
Alvo primário - órgãos	Trato gastrointestinal	Omento, serosa/pleura, fígado, rins, gânglios linfáticos, olhos, cérebro
Célula hospedeira primária	Enterócito	Monócito, macrófago
Doença/Sintomas	Assintomático a gastroenterite leve e diarreia	Peritonite, derrames torácicos e abdominais, lesões piogranulomatosas em vários órgãos, sintomas oculares e do SNC
Transmissão	Contato direto, fecal-oral	Raro, normalmente não ocorre transmissão horizontal
Progressão da Doença	Forma entérica e avirulenta	Forma sistémica e virulenta
Recetor celular	Serotipo I: desconhecido Serotipo II: APN	Serotipo I: desconhecido Serotipo II: APN

3. Peritonite Infeciosa Felina

Apesar dos inúmeros estudos ao longo dos últimos anos, a doença ainda se torna difícil de caracterizar devido à sua enorme complexidade.

3.1. Contextualização histórica

A existência da PIF antes de finais da década de 1950 é questionável, havendo apenas registos do aparecimento a partir dessa data, sendo descrita pela primeira vez em 1963 por Holzworth em Boston, nos Estados Unidos da América, considerada uma doença infecciosa que afetava os gatos, contudo com o agente etiológico ainda por identificar. Nos anos seguintes, vários investigadores estudaram a doença, foi identificada como sendo causada por um vírus e, mais tarde encontraram semelhanças com vírus da família *Coronaviridae*. A incidência da doença aumenta na década de 60, desconhecendo-se a causa para este surgimento repentino. No entanto, uma das várias explicações prováveis é o facto da mutação de PIF poder ser seletiva para uma variante de FECV que apareceu nessa altura, e ter surgido devido à mutabilidade intra e inter espécies dos coronavírus.¹⁰ Também existe a versão de que os coronavírus se pudessem ter especificado em gatos, já existindo o CCV nos cães e o vírus da gastroenterite transmissível dos suínos (TGE), que parecem estar relacionados com o vírus que origina a PIF.^{10, 11} As unidades de transcrição (RNAs) podem ser adquiridas ou perdidas com facilidade, originando eventos de recombinação e uma evolução divergente dos coronavírus. Outra teoria foi a alteração de hábitos da população após a Segunda Guerra Mundial, no aumento da criação de gatos como animais de estimação, formando-se os gatis, favorecendo deste modo a infeção por coronavírus entérico felino (FECV) e a PIF entre eles.¹⁰

Em 1972 foi descrito que a doença pode desenvolver-se de duas formas, (granulomatosa e efusiva) e em 1984 a existência de dois serotipos de coronavírus felinos.¹⁰

3.2. Caracterização e epidemiologia

Estima-se que 5 a 10% dos gatos infetados com FCoV desenvolvem PIF, uma doença sistémica, progressiva, debilitante e potencialmente letal que afeta animais domésticos e selvagens pertencentes à família *Felidae*.^{4, 6, 7,}

Normalmente, a doença ocorre com maior frequência nos gatos jovens com menos de 2 anos de idade ou em gatos mais velhos com idade superior a 10 anos. No entanto, a doença pode afetar animais de qualquer idade.^{6, 8}

A doença afeta gatos que apresentam o sistema imunitário debilitado, que tenham sido submetidos a situações de *stress* recentemente e que vivam em ambientes com vários gatos, proporcionando o contágio. ^{6,8}

3.3. Sinais Clínicos

Como já foi anteriormente referido, após uma infecção pelo FECV, seguido de uma mutação espontânea deste que origina alterações nas proteínas *Spike*, na proteína acessória 3c e na proteína acessória 7b, resulta então o FIPV. ¹² Os gatos produzem anticorpos desencadeando uma resposta às proteínas *Spike*, formando imunocomplexos, que sofrem endocitose pelos monócitos e macrófagos que se acumulam em torno dos vasos sanguíneos, desencadeando uma série de sintomas clínicos. No caso de serem depositados na serosa, poderão causar pleurite ou peritonite e glomerulonefrite caso afete os glomérulos dos rins. ⁴

A infecção pode-se manifestar de diferentes formas: forma húmida (ou efusiva) e a forma seca (ou não efusiva). ⁶

Na forma húmida existe uma distensão abdominal progressiva, com acumulação de um líquido amarelo, espesso e de elevada viscosidade na cavidade peritoneal. ⁶ (ANEXO I) Este transudato normalmente é rico em células, proteínas e fibrina. ¹³ Nestes casos, a doença progride muito rapidamente e, sem tratamento, o animal morre dentro de semanas a meses.

Quanto à forma seca, já não apresenta o exsudado peritoneal, ou apresenta apenas em reduzida quantidade. Neste caso a doença desenvolve-se mais lentamente. ⁶

No entanto, ambas as formas apresentam sinais clínicos em comum, como anorexia, perda de peso, mal-estar, febre crónica e piogranulomas inflamatórios em vários órgãos, que são nódulos constituídos por agregados de macrófagos e outras células inflamatórias. Nalguns casos também poderão ocorrer manifestações oculares e neurológicas (como ataxia, tremores e convulsões). ^{6, 14}

3.4. Diagnóstico

A PIF é uma doença difícil de diagnosticar, os sinais clínicos e as alterações laboratoriais não são muito específicas e em alguns métodos de diagnóstico não é possível distinguir entre o patótipo virulento do vírus (FIPV), do FECV.

De modo a obter um diagnóstico definitivo em casos de suspeita de PIF deve-se ter em consideração um conjunto de diversos fatores: o histórico do animal, nomeadamente a sua

idade e o ambiente em que vive, e a avaliação dos sinais clínicos, embora em gatos sem efusão da cavidade corporal os sintomas se tornem muito vagos.⁹

As análises clínicas permitem identificar algumas alterações associadas à doença, através de parâmetros hematológicos e bioquímicos, nomeadamente: hiperglobulinémia e hipoalbuminémia (em que a razão albumina/globulina inferior a 0,5 é um indicador de elevada suspeita de PIF), anemia, microcitose, linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, hiperproteinémia, azotémia, hiperbilirrubinémia e aumento da atividade das enzimas hepáticas.⁹

Nos casos dos gatos que apresentem derrame, que pode ser abdominal ou pleural, a análise ao líquido permite excluir outros diagnósticos diferenciais, como linfoma ou peritonite séptica.⁹

O teste de Rivalta não é caro e é relativamente rápido de realizar.⁹ Para o executar mistura-se uma gota de ácido acético a 98% (pode-se utilizar vinagre) com 8 ml de água destilada, colocando-se uma gota da efusão a analisar na superfície do líquido. O teste apresenta um resultado negativo se a gota desaparecer, permanecendo a solução límpida. Caso a gota da efusão fique suspensa na superfície do líquido, sem alteração da forma, ou flutuando lentamente até ao fundo, o resultado é considerado positivo.¹⁵ Um resultado positivo não é específico de PIF, no entanto, um valor negativo exclui assim, a doença do diagnóstico.⁹

Outro método de diagnóstico utilizado é a sorologia, sendo utilizados testes de imunofluorescência indireta, ensaios imunoenzimáticos (ELISA) ou neutralização viral.⁹

No entanto, não são indicadores específicos para PIF. Os testes de deteção de anticorpos não diferenciam anticorpos contra FECV e FIPV, pelo que ao não diferenciar o coronavírus que sofreu mutação, do coronavírus normal, este último com grande prevalência entre gatos, acabam por não ter grande significado no diagnóstico quando utilizados isoladamente.⁹

O exame de PCR também pode ser utilizado, contudo o diagnóstico não pode ser igualmente dado apenas com o resultado deste teste.⁹

A histopatologia e imunohistoquímica em amostras de tecido acabam por ser mais eficazes de modo a alcançar um diagnóstico definitivo.⁹

4. Tratamento e prevenção

Dado que, na ausência de tratamento com novos fármacos antivirais, a PIF acaba por causar a morte em praticamente todos os felinos que sofrem desta doença, normalmente os médicos

veterinários optam por administrar medicamentos já utilizados em gatos, de modo a melhorar os sintomas do animal e aliviar o seu sofrimento.

Das terapêuticas utilizadas atualmente destacam-se a prednisolona, o interferão ômega felino, a ciclosporina A e o itraconazol.

No entanto, existe uma necessidade de criar antivirais eficazes, disponíveis e acessíveis para utilizar no tratamento de gatos infectados com a doença.

Quanto aos novos fármacos antivirais em estudo, salientam-se os resultados promissores do GS-441524 e do GC376.

Na Figura 2 estão representados os mecanismos de ação de alguns medicamentos utilizados no tratamento da PIF.

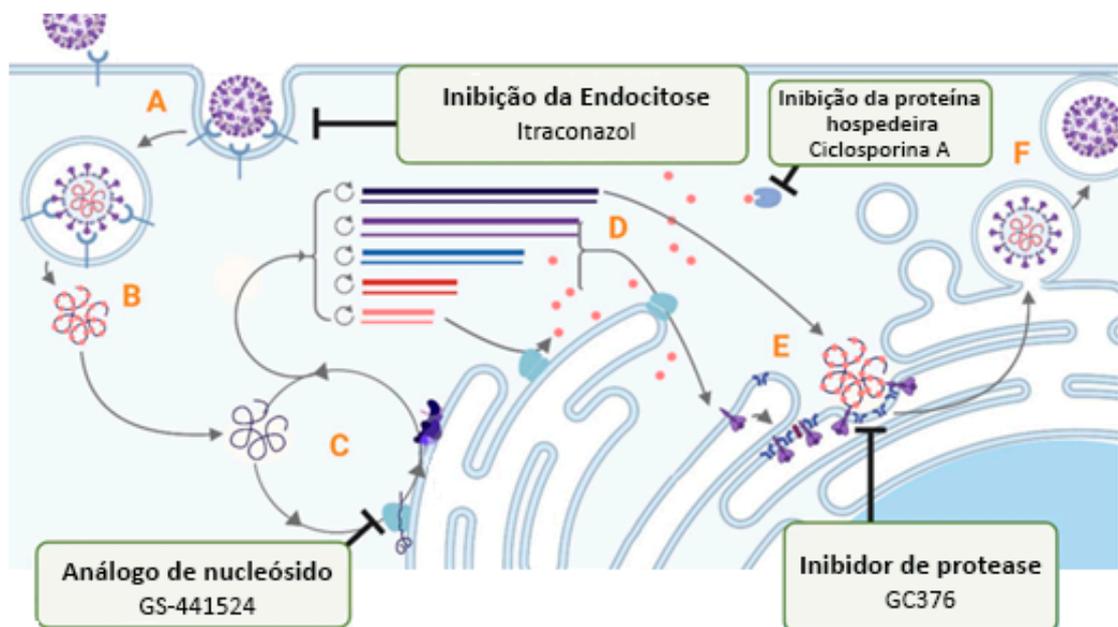


Figura 2 - Ciclo de vida do FCoV e mecanismos de ação de antivirais FIPV. As letras representam as principais etapas da replicação de FIPV: (A) Adsorção à célula e endocitose. (B) Liberação do ribonucleocápside após fusão de membranas virais e celulares e descapsidação. (C) Transcrição de RNAs virais e criação de Complexo de Replicação/Transcrição. (D) Tradução das proteínas estruturais virais. (E) Montagem do virião no retículo endoplasmático ou complexo de Golgi. (F) Exocitose. Adaptado de ¹²

4.1. Vacina

Na PIF, os anticorpos, em vez de protegerem o organismo da infeção, aumentam a sua gravidade, pelo que o desenvolvimento de vacinas convencionais foi ineficaz. ⁴ Este problema resulta provavelmente dos anticorpos induzidos pela vacina não conseguirem neutralizar o vírus, devido à sua concentração ou pouca afinidade. A formação de imunocomplexos e a ligação destes às células facilita a entrada viral, mediada pelo recetor Fc, levando a um aumento

da replicação viral. A formação dos complexos vírus-anticorpo que se depositam nos tecidos ativam as vias de complemento associadas à inflamação, sendo que a ativação de macrófagos e citocinas inflamatórias desencadeiam um aumento dos sintomas clínicos da PIF.¹⁶

No entanto, existe uma vacina, a Felocell® FIP dos laboratórios Zoetis, administrada por via intranasal e disponível nos EUA para a prevenção da doença. A vacina atenuada contém uma versão mutante do vírus e que é sensível à temperatura, pelo que é necessário o seu armazenamento no frigorífico. Essa versão mutante do vírus é então replicada no trato respiratório superior e estimula uma resposta local de IgA na mucosa, que evita a invasão do FCoV na orofaringe, sem a produção de níveis elevados de anticorpos, conferindo alguma proteção. Deste modo, a vacina só apresenta alguma eficácia se administrada antes da exposição ao FCoV, pelo que a vacinação às 16 semanas, como é aconselhada, poderá ser demasiado tardia, devido à elevada prevalência do vírus nas populações felinas.⁴

4.2. Terapêutica utilizada atualmente

4.2.1. Prednisolona

De modo a reduzir a resposta inflamatória do organismo que acontece nos casos de PIF, são utilizados diversos anti-inflamatórios, corticosteróides e imunossupressores.¹⁷

A prednisolona é um glucocorticóide bastante utilizado na medicina veterinária devido às suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras apresentando, no entanto, alguns efeitos adversos, como é o caso da hiperglicémia e das infeções bacterianas secundárias devido à redução da atividade do sistema imunológico.^{18, 19}

Na PIF, após a ativação de monócitos induzida pela infeção e a adesão às células endoteliais vasculares através do aumento da expressão de citocinas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF)- α , leva a uma vasculite imunomediada, ocorrendo assim efusão com acumulação de líquido. No caso da prednisolona, o seu papel no tratamento da doença decorre dessa inibição da vasculite e não da replicação do vírus.¹⁴

4.2.2. Interferão ómega felino

O interferão ómega recombinante de origem felina também é utilizado na doença PIF e usado em combinação com outros medicamentos pode melhorar o estado clínico dos gatos.^{19, 20}

Os interferões são citocinas, proteínas secretadas pelas células em resposta à infeção viral importantes na atuação da resposta imune.^{21, 22}

O medicamento Virbagen Omega[®] é produzido por engenharia genética e comercializado pela Virbac.²¹ É produzido por tecnologia recombinante, em que uma célula recebeu o gene capaz de produzir o interferão ómega, que vai atuar da mesma forma que o interferão ómega produzido naturalmente no organismo.^{23, 24} A sua via de administração em gatos é subcutânea e o seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, no entanto deverá estar relacionado com o aumento das defesas imunitárias do organismo, não atuando diretamente sobre o vírus.²⁴

A utilização de imunoestimulantes, aumentando a resposta imunitária de modo a reduzir a carga viral, acaba por ser contraditório visto que também se utilizam imunossuppressores.¹⁷

4.2.3. Ciclosporina A

A ciclosporina A foi legalizada para uso em gatos nos EUA e na Europa em 2011, sendo utilizada em diversas doenças imunomediadas.²⁵

Este fármaco é um imunossupressor e funciona como inibidor da ciclofilina, ligando-se a ela e inibindo a calcineurina, bloqueando a translocação do fator nuclear das células T ativadas do citosol para o núcleo, impossibilitando a transcrição de genes que codificam citocinas. Apesar de não se conhecer bem o mecanismo quanto à regulação da replicação do vírus, este medicamento tem resultados favoráveis, sendo que em estudos *in vitro* observou-se que a inibição da ciclofilina reduz a replicação de FCoV.²⁶ Pensa-se que a ciclofilina seja imprescindível nos ciclos de vida dos coronavírus, resultando daí a sua eficácia.¹²

4.2.4. Itraconazol

O itraconazol é um antifúngico azólico, sendo aprovada a sua utilização na medicina veterinária para tratamento de infeções fúngicas em cães e gatos. Apesar deste medicamento não curar a PIF, ajuda na melhoria dos sintomas.^{12, 27.}

Considera-se que o colesterol da membrana celular está relacionado com a infeção de FCoV tipo I, e que este vírus necessita de colesterol para a sua replicação. Assim, um inibidor do transporte de colesterol poderá funcionar como antiviral.^{14, 28}

Foi então sugerido que o itraconazol liga-se à proteína Niemann-Pick C e inibe o transporte de colesterol, sendo que também inibe a enzima esterol-14- α -desmetilase, prejudicando a biossíntese do ergosterol da membrana plasmática, contribuindo para a inibição da replicação do vírus.^{14, 29}

Um estudo realizado em células mediou a atividade antiviral do itraconazol contra a infecção por FIPV tipo I, confirmando que a conseguia inibir, o que não acontece com o FIPV tipo II, sendo necessário, no entanto, investigar a sua combinação em simultâneo com outros fármacos para o tratamento da PIF.²⁷

Num caso de estudo, 10 mg/kg a cada 12 horas de itraconazol exerceu parcialmente um efeito benéfico no gato com PIF, usado em simultâneo com a administração de 1 mg/kg a cada 24 horas de prednisolona, resultando no aumento da relação A/G e na diminuição do líquido pleural, assim como a redução temporária de níveis FCoV nas fezes. Contudo, o animal acabou por ser eutanasiado mais tarde devido a manifestações neurológicas, possivelmente devido à falha da inibição e replicação do vírus no cérebro pela rapidez do efluxo do fármaco via glicoproteína-P.¹⁴

Um dos efeitos normalmente associado a este medicamento é a sua hepatotoxicidade, no entanto, apesar da doença por si já registar um aumento das enzimas hepáticas, num estudo realizado, os marcadores que aumentaram durante o tratamento retornaram para valores normais, sendo a administração do itraconazol considerada segura.^{14, 30}

Outra associação utilizada é o itraconazol com adalimumab, um anticorpo monoclonal humano anti-TNF- α (ADA).³⁰

O TNF- α é produzido em grande quantidade pelos macrófagos infetados, tendo também um papel importante na linfopenia e no aumento dos níveis do recetor celular APN do vírus, contribuindo para a exacerbação da sintomatologia da doença.³⁰

Num estudo onde foi inoculado o FIPV tipo I a gatos, que mais tarde desenvolveram PIF, foi administrada por via intravenosa 10 mg de ADA duas vezes ao dia e 50 mg de itraconazol uma vez ao dia por via oral. Neste estudo verificou-se inicialmente a atividade neutralizante do adalimumab contra o TNF- α em células, seguindo-se a avaliação do efeito na terapêutica em gatos, através de análises bioquímicas ao sangue e na observação da melhoria dos sinais clínicos. O ADA ao suprimir a atividade do TNF- α , em combinação com o itraconazol, que ajuda na redução a proliferação de FIPV, conseguem diminuir a progressão da doença.³⁰

4.3. Terapêuticas em estudo

Segundo um estudo, que analisou *in vitro* quanto à eficácia e citotoxicidade 90 compostos antivirais contra o FIPV, foram identificados 26 compostos com atividade efetiva contra o vírus (ANEXO 2), situando-se o inibidor de protease GC376 e o análogo de nucleósido GS-441524 entre os que apresentaram melhores resultados.³ (ANEXO 3)

4.3.1. GC376

GC376, desenvolvido pela Anivive Lifesciences Inc., é um inibidor de protease do tipo 3C, uma protease responsável pela replicação e transcrição viral.^{3, 31}

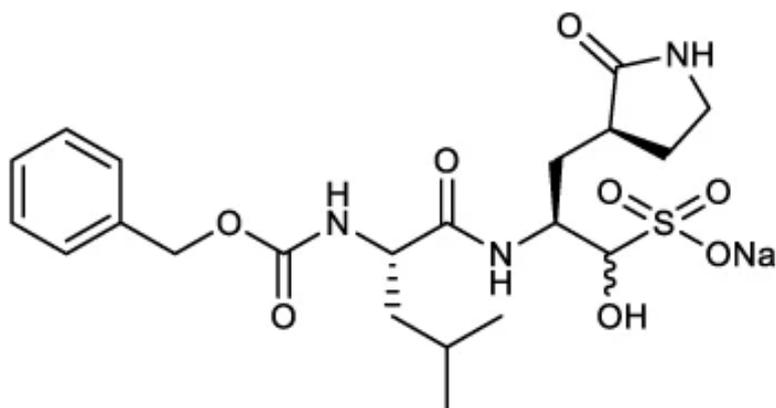


Figura 3 - Estrutura química do (2S)-2-((S)-2-(((benziloxy)carbonil)amino)-4-metilpentanamido)-1-hidroxi-3-(2-oxopirrolidin-3-il)propano-1-sulfonato de sódio, também conhecido por GC376.^{48, 49}

4.3.1.1. Mecanismo de ação

A nsp3 e a nsp5 são duas proteases virais que participam na maturação pós-traducional de proteínas não estruturais virais. A nsp3 permite a libertação de nsp1, nsp2 e nsp3, enquanto que a nsp5, uma protease do tipo 3-quimotripsina também designada por 3C-like proteinase (3CLpro), é responsável pela libertação das restantes 13 nsps.^{12, 31}

A enzima 3CLpro consiste num homodímero e faz clivagem proteolítica, quebrando as ligações peptídicas ente os aminoácidos de proteínas não estruturais fundamentais para a replicação viral e consequente disseminação viral.^{31, 32}

Ao formar uma ligação covalente com um resíduo de cisteína da protease, o GC376 (convertido em uma forma de aldeído) inibe assim a 3CLPro.¹²

4.3.1.2. Eficácia e Segurança

Um estudo realizado com 20 gatos que apresentavam várias formas de PIF foi efetuado com a finalidade de analisar a eficácia e segurança do GC376.³³

A via de administração utilizada foi a subcutânea na dose de 15 mg/kg de 12/12 horas. Após 2 semanas de tratamento, 19 gatos recuperaram, no entanto com recaídas após 1 a 7 semanas, sendo necessário retomar o tratamento de pelo menos 12 semanas. A monitorização da resposta ao tratamento foi avaliada através de sinais clínicos e laboratoriais, recorrendo à medição da temperatura retal, pulsação, respiração, apetite, atividade, visualização do volume

e consistência das fezes e urina, assim como análises periódicas ao sangue e medição através de PCR dos níveis de RNA do vírus no líquido abdominal recolhido por paracentese. Na altura da publicação do estudo 7 gatos estavam em remissão da doença. A ocorrência de doença neurológica, provavelmente devido à disseminação de macrófagos infectados através de pequenos vasos sanguíneos nas meninges e no epêndima e que assim alcançaram o cérebro, é um dos grandes problemas na falha do tratamento. A concentração de fármaco no cérebro é apenas de 3% em relação às concentrações plasmáticas, pelo que um gato que desenvolveu sintomas neurológicos teve de aumentar a dose para 50 mg/kg de 12/12h, melhorando significativamente, no entanto após interrupção do tratamento os sintomas voltavam novamente. Neste estudo também foi possível comprovar que a doença em gatos de ocorrência natural é mais difícil de tratar do que em PIF induzida experimentalmente.³³

Quanto aos efeitos secundários do tratamento, foram essencialmente na zona da administração da injeção, como perda de pêlo, ardor, inchaço, fibrose subcutânea e a ocorrência de um caso onde houve uma formação de úlcera. Nos gatos mais novos, tratados com menos de 16 a 18 semanas de idade, houve um atraso na formação, crescimento e erupção da dentição.³³

O GC376 foi eficaz na diminuição da replicação do vírus e, apesar de nem todos os gatos sobreviverem a este tratamento devido à incidência de doença neurológica ou à existência de lesões abdominais, estes obtiveram bons resultados e melhoria do estado de saúde, nem que fosse por algumas semanas ou meses.³³

No que diz respeito à resistência do FIPV, não parece suscitar a mesma preocupação inerente aos medicamentos antivirais em relação a outros vírus, dado que este raramente é transmitido entre gatos, pelo que uma resistência ao medicamento era problemática apenas para o gato que a apresentava.³³

4.3.2. GS-441524

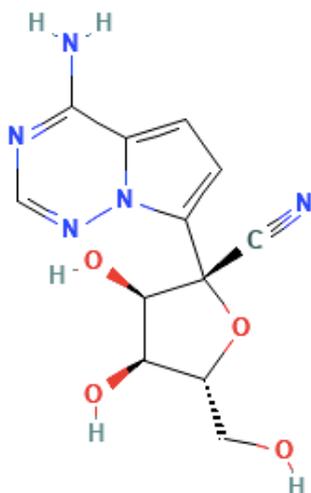


Figura 4 - Estrutura química do (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolano-2-carbonitrilo, também conhecido por GS-441524. ³⁴

Nos últimos anos, a molécula GS-441524 tem vindo a ser estudada para o tratamento da PIF, é um análogo de nucleótido de adenosina e foi registada a sua patente em 2009. ³⁴

O GS-441524, ao ser uma molécula de pequenas dimensões, com cerca de 1 nm de tamanho e menos de 900 daltons de peso, permite-lhe entrar com facilidade nas células de modo a interagir com as moléculas alvo. ¹

O GS-441524 é um metabolito do Remdesivir, sendo até mais fácil de sintetizar que este, podendo tornar-se uma alternativa a menores custos. O Remdesivir, comercializado pela Gilead Sciences, Inc. e também conhecido por GS-5734, é um antiviral que inicialmente foi desenvolvido para o tratamento do Ébola, mas que acabou por ser utilizado para o tratamento da COVID-19, com uma autorização de uso emergencial, sendo assim o primeiro inibidor de RdRp do SARS-CoV-2 aprovado pela FDA dos EUA. ^{17, 35, 36}

No entanto, ainda não se sabe se o remdesivir, visto que já se encontra licenciado para uso humano, poderia ser eficaz e utilizado para o tratamento de PIF em gatos. ³⁷

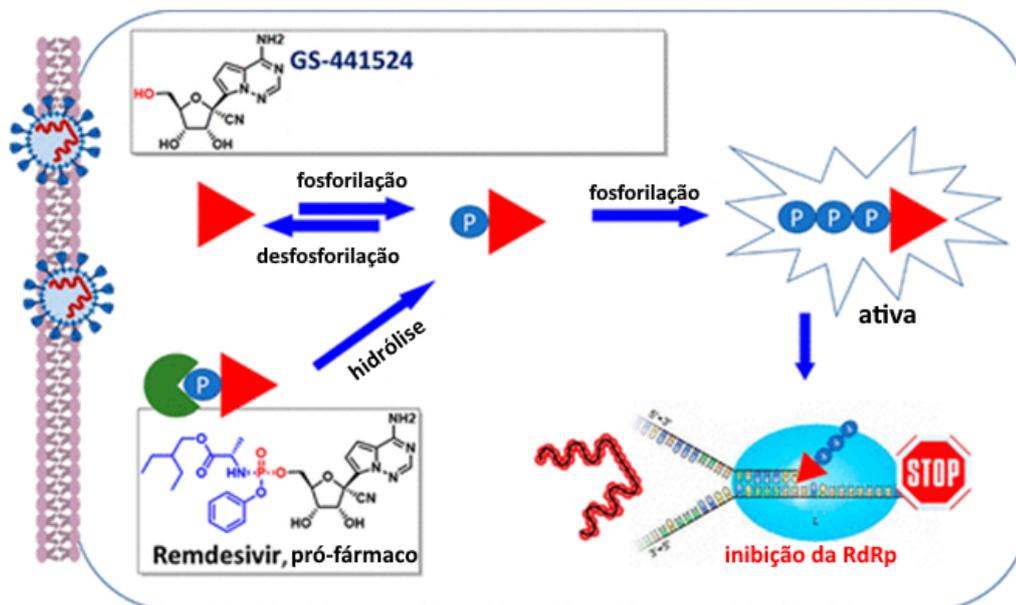


Figura 5 - GS-441524 e Remdesivir na inibição de RdRp. Adaptado de ³⁹

4.3.2.1. Mecanismo de ação

Ao analisar-se o metabolismo do Remdesivir, pode-se verificar que ao ser hidrolisado a GS-441524 monofosfato e seguido da desfosforilação, obtém-se o nucleósido GS-441524. ^{38, 39, 40}

Os análogos de nucleósidos, por serem moléculas altamente carregadas e não permeáveis às células, não podem ser administrados diretamente na forma ativa de trifosfato, sendo administrado como pro-fármaco que, ao entrar na célula, é depois fosforilada de modo a ser reconhecida pela polimerase. ⁴¹

Quanto ao GS-441524, este requer fosforilação intracelular via quinases celulares, formando-se um monofosfato de nucleósido. Ao ser fosforilado três vezes, forma-se assim o nucleósido trifosfato ativo. ^{2, 34}

De acordo com um estudo foi possível demonstrar que o GS-441524 é internalizado por células felinas e que é fosforilado dentro das células para a sua forma ativa. ²

Na replicação e transcrição do seu RNA, os coronavírus utilizam a RdRp, tornando-se esta enzima um alvo terapêutico relevante para o desenvolvimento no combate destes vírus. ^{36, 41}

Os análogos de nucleósidos são semelhantes aos nucleósidos naturais, no entanto as diferenças vão induzir distintos pares de bases quando usados para sintetizar o DNA/RNA e inibir a replicação viral adicional. ¹² Neste caso, as RdRp passam a incorporar o nucleótido, que compete com o trifosfato de adenosina (ATP), o nucleótido natural normalmente usado nesse processo, bloqueando assim a síntese de RNA, obtendo um efeito antiviral. ^{42, 43} Ao

contrário das células, os vírus não possuem a capacidade de remover e corrigir a presença desses análogos.¹²

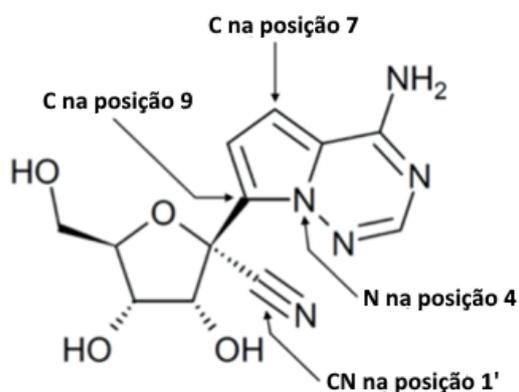


Figura 6 - Estrutura química do análogo de adenosina GS-441524 que difere da adenosina na posição 4 (por ter N em vez de C), nas posições 7 e 9 no anel de adenina (C em vez de N) e na posição 1' da ribose (por ter o grupo CN). Adaptado de³⁸

4.3.2.2. Eficácia e Segurança

Diversos estudos têm apresentado resultados promissores na utilização do GS-441524 como inibidor do FIPV.

Um estudo desenvolvido pela Universidade da Califórnia realizado com 31 gatos diagnosticados com PIF e tratados com GS-441524 demonstrou que o medicamento é seguro e eficaz para esta patologia. A resposta ao tratamento foi avaliada de acordo com vários parâmetros de análises ao sangue (hematócrito, proteína total, bilirrubina, glóbulos brancos) e análise aos níveis de RNA de FIPV por PCR de amostras de ascite, assim como na observação de sinais clínicos, medição da temperatura corporal, peso, apetite, atividade, micção e defecação.¹

Segundo o estudo, a dosagem ideal foi de 4 mg/kg de administração subcutânea a cada 24h durante pelo menos 12 semanas. Os efeitos adversos observados foram dor no local de injeção e feridas que acabaram por cicatrizar, não havendo efeitos colaterais a nível hepático e renal.¹

Em Wuhan, na China, foi avaliada a evolução de 24 gatos tratados com 2-4 mg/kg, uma vez ao dia de GS-441524, dos quais 23 foram curados, levando apenas à eutanásia de um gato que teve uma recaída após 4 semanas de tratamento. Chegou-se à conclusão que o tratamento com GS-441524 de pelos menos 8 semanas tem elevada eficácia.⁴⁴

A passagem de fármacos para o cérebro é limitada devido à barreira hematoencefálica, assim como nos olhos devido à barreira hemato-ocular. Dado que a doença também pode afetar os olhos e o SNC, desenvolveram-se estudos de modo a verificar a eficácia do GS-441524 em casos neurológicos e oftalmológicos de PIF. ⁴⁵

Os dados acerca de casos neurológicos de PIF são limitados, no entanto foi realizado um estudo com quatro gatos no qual foram administrados 5-10 mg/kg por via subcutânea durante pelo menos 12 semanas com este análogo de nucleósido antiviral. Os gatos foram monitorizados através de exames físicos, neurológicos e oftalmológicos e, todos tiveram uma resposta positiva ao tratamento. Os resultados puderam ser observados entre as 24 a 36 horas do início do tratamento, com uma melhoria no apetite e na realização de atividades. Após concluído o tratamento, passados 528, 516 e 354 dias desde o seu início, três dos gatos continuam com exames físicos e neurológicos normais. O quarto gato foi, no entanto, eutanasiado 216 dias após o início do tratamento devido a recaídas. Quanto aos efeitos adversos, continuam a ser os mesmos que referidos anteriormente noutros estudos com uma dose mais baixa, apenas reações cutâneas locais após a injeção. ⁴⁵

O tratamento com GS-441524 mostrou eficácia clínica, podendo resultar na eliminação e resolução a longo prazo da PIF neurológica. ⁴⁵

Outro estudo, onde se pretendeu também verificar a eficácia do GS-441524 em atravessar as barreiras hematoencefálica e hemato-ocular, avaliou o tratamento realizado com dois gatos adultos jovens que receberam 10 mg/kg por via subcutânea e dois gatos que não foram tratados de modo a funcionar de controlo. Após duas horas foram retiradas amostras do plasma, humor aquoso e líquido cefalorraquidiano (LCR), comparando as quantidades de GS-441524 encontradas. Os níveis foram mais altos no sangue (11 e 12,8 μM), apresentando valores mais baixos no humor aquoso ocular (2,4 e 4,3 μM ou 22–33% do plasma) e no líquido cefalorraquidiano (0,8 e 2,7 μM ou 7- 21% do plasma). As concentrações do fármaco no humor aquoso e no LCR foram de aproximadamente um quinto das do plasma sanguíneo. ²

Também foi avaliada a diferença entre os perfis farmacocinéticos plasmáticos de GS-441524 quando o medicamento é administrado por via subcutânea e por via intravenosa, na dosagem de 5 mg/kg, não apresentando diferença entre eles. ²

Além de estudos experimentais em gatos também foram realizados estudos *in vitro*, comprovando-se a forte inibição da replicação do FIPV em células CRFK e em macrófagos peritoneais felinos pelo GS-441524.²

4.3.2.3. Combinação de fármacos

A combinação de vários medicamentos potentes e de largo espectro contra o coronavírus é uma estratégia importante no desenvolvimento de tratamentos, com a finalidade de aumentar a eficácia e diminuir a possibilidade de resistência aos antivirais.^{44, 46}

Neste caso específico, o GS-441524 não está atualmente disponível comercialmente, mas possivelmente quando colocado no mercado terá um preço de custo elevado que os donos dos animais terão de suportar. Uma das vantagens da utilização de várias moléculas antivirais é a possibilidade de reduzir a dose do GS-441524, diminuindo assim os custos do tratamento.

De acordo com um estudo *in vitro* onde se avaliaram os efeitos antivirais da combinação do GS-441524 e do itraconazol contra o FIPV, foi possível concluir que a dose destes medicamentos pode de facto ser reduzida quando usadas em simultâneo, atuando assim sinergicamente, em que a combinação foi mais eficaz e aumentou o efeito individual de cada fármaco. No que diz respeito à citotoxicidade, o GS-441524 e o itraconazol isolados ou em combinação não apresentaram aumento dependente da dose.⁴⁶

Outra combinação que também foi avaliada foi a administração em gatos de GC376 com o GS-441524, apresentando também uma elevada eficácia, em que 30 gatos receberam tratamento com GS-441524 (2-4 mg/kg, uma vez ao dia durante pelo menos 4 semanas) e/ou GC376 (6-8 mg/kg, uma vez ao dia durante pelo menos 4 semanas), sendo monitorizados através de análises bioquímicas e hematológicas e na observação dos sinais clínicos, sendo que 29 ficaram curados, com recuperação mental, do apetite, aumento de peso e uma rápida redução (dentro de uma semana) da ascite e do derrame pleural.⁴⁴

4.3.2.4. Comercialização

Apesar deste medicamento não estar disponível comercialmente é possível adquiri-lo ilegalmente através do mercado negro e facilmente se encontra através da *internet*, principalmente vindo da China, pelo que a empresa detentora da patente não tem meios eficazes para impedir essa comercialização ilegal.¹³ Os relatos iniciais do novo medicamento com bons resultados estimularam os esforços dos proprietários dos animais para ter acesso a esse tratamento imediatamente, levando à criação de um mercado negro em crescimento.⁴⁷ Na maioria das vezes, os donos dos animais recorrem a este tratamento sem supervisão

veterinária, devido provavelmente ao conhecimento limitado do tratamento com esta molécula por parte dos veterinários ou pelo medo de colocar em risco a licença médica por estar a compactuar com tratamentos ilegais. Esta ajuda é assim obtida através de grupos em redes sociais, que auxiliam na aquisição do medicamento, após o fornecimento dos exames de diagnóstico realizados de forma a comprovar a patologia, acompanhando também na monitorização dos vários parâmetros bioquímicos e na posologia do tratamento. De acordo com um estudo realizado através de 393 entrevistas a donos de gatos de diversos países, incluindo 2 de Portugal, que utilizaram este tratamento ilegal, apenas 8,7% relataram receber ajuda significativa do seu veterinário, no auxílio da administração do composto e não apenas na realização dos exames de diagnóstico e de rotina. No entanto, 14,5% mencionou que o seu veterinário os informou diretamente sobre o GS-441524 não licenciado e 12,0% indiretamente, enquanto 30,36% afirmaram que encontraram as informações através de pesquisas *online* e 23,21% encontraram nas redes sociais, em páginas direcionadas para donos de gatos com FIP. Aparentemente este tratamento foi considerado eficaz para as várias apresentações clínicas da doença (efusiva, não efusiva, neurológica e ocular), sendo que 88,2% dos entrevistados relataram uma melhoria após uma semana de tratamento. No entanto é um tratamento dispendioso, com uma média de custo superior a 4500 euros e em que os preços variam bastante dependendo da marca.³⁵

O tratamento prolongado acaba por se tornar difícil tanto para os donos que administram as injeções subcutâneas diariamente como para os animais. Estas formulações não licenciadas causam desconforto devido ao seu pH ser ácido podendo também estar associadas a casos de sarcomas no local da injeção, pelo que medicamentos administrados por via oral seria vantajoso. Um medicamento denominado Xraphconn[®], da Mutian Life Sciences Limited, administrado por via oral foi estudado em gatos e *in vitro*. A substância ativa não era referida no folheto informativo, indicando apenas outras substâncias: *Radix scrophulariae*, *Platycodon grandiflorum*, *Phyllostachys pubescens*, *Forsythia suspensa* e *Anemarrhena asphodeloides*.³⁷

No entanto, através da análise química estrutural, foi possível a caracterização do princípio ativo por Espectrometria de Massa e Ressonância Magnética Nuclear, identificando-se o GS-441524. Esta molécula foi o único análogo de nucleósido detetado, por ventura não se exclui a possibilidade da existência de outras substâncias na composição do medicamento.³⁷

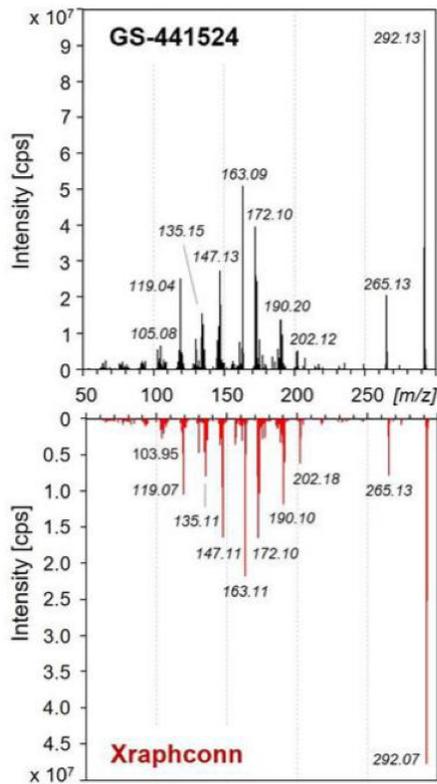


Figura 7 - Comparação dos espectros de UHPLC-ESI-QTRAP-MS/MS de GS-441524 e o princípio ativo extraído dos comprimidos Xraphconn[®]. Retirado de ³⁷

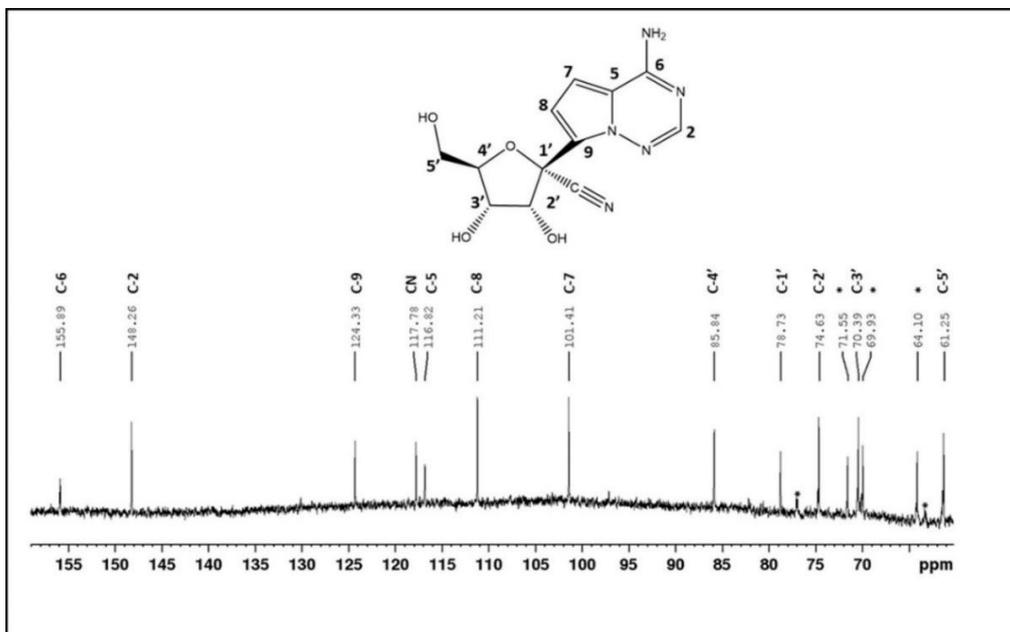


Figura 8 - Espectro de RMN ¹³C da análise da amostra do medicamento Xraphconn[®]. Os sinais superiores a 100 ppm pertencem ao grupo ciano e à base nitrogenada do composto identificado. Com valores inferiores a 80 ppm, assinalados com *, foram observados alguns sinais adicionais de impurezas não caracterizadas. Retirado de ³⁷

Portanto, pode-se chegar à conclusão que um tratamento por via oral para a PIF com o GS-441524 poderá ser viável e eficaz. O estudo do medicamento Xraphconn[®] acompanhou a

resposta ao tratamento por via oral durante 84 dias de 18 gatos com PIF. Os gatos com sintomas neurológicos e oculares foram tratados a cada 24 horas com 10 mg/kg, enquanto que os restantes receberam uma dose mais baixa, de 5 mg/kg. Foi possível observar a melhoria dos parâmetros clínicos e laboratoriais, assim como a redução das cargas virais no sangue e na efusão pouco tempo depois do início do tratamento, sendo que 2 semanas depois nenhum gato testou positivo para o FCoV, com uma diminuição significativa dos títulos de anticorpos. Os gatos recuperaram totalmente sem nenhuma recaída até ao momento da publicação, de 3 meses após o estudo. Não foram detetadas reações adversas graves, nem problemas gastrointestinais derivados da administração oral. Os principais efeitos secundários foram o desenvolvimento de eosinofilia leve, linfocitose leve a moderada e um aumento leve a moderado das enzimas hepáticas, possivelmente devido ao GS-441524 sofrer metabolização no fígado. Quanto a toxicidade renal, esta não foi detetada.³⁷

Em relação ao estudo *in vitro*, utilizando células CRFK infetadas com FCoV sorotipo I e expostas a diferentes diluições da suspensão do comprimido filtrado, também apresentou bons resultados de eficácia e uma rápida diminuição das cargas virais, sem apresentar citotoxicidade.³⁷

O licenciamento do medicamento GS-441524 permitiria um melhor controlo desde a produção, compra, administração, monitorização e conseqüente sucesso no tratamento. No entanto, ultimamente os estudos com o GS-441524 estão a ser direcionado para vírus de RNA humano, afastando-se do desenvolvimento da terapêutica com GS-441524 em gatos.³⁵

5. Conclusão

Após mais de 50 anos de investigação para a compreensão e tratamento desta doença finalmente existem fármacos promissores para a sua cura, nomeadamente o GC376 e o GS-441524, que atuam inibindo a replicação viral. Apesar destes medicamentos antivirais não estarem disponíveis para uso clínico, os casos relatados quer seja por estudos destas moléculas ou por utilizações através de semelhantes comercializados no “mercado negro”, sugerem que a PIF pode ser tratada e tem possíveis tratamentos inovadores. Neste momento são necessários mais estudos, e é notório que apesar dos avanços ainda existem algumas dúvidas acerca da doença que nem sempre é fácil de diagnosticar atempadamente. Salienta-se também a necessidade de não negligenciar a investigação dos vários tipos de vírus que, mesmo que não se transmitam aos humanos, sofrem mutações e deveriam ser controlados, além de que as perdas animais se tornam irreparáveis para os seus donos, levando-os muitas vezes em desespero a recorrer a meios ilícitos para arranjar uma solução, pagando tratamentos de

elevados custos sem qualquer segurança e controlo de qualidade, sendo também injusto para os investigadores que despenderam anos de estudos nas moléculas promissoras e ainda não comercializadas. O remdesivir, dado que é comercializado para uso humano, mas para a COVID-19, poderia ser testado no tratamento para a PIF, podendo ser uma possível opção enquanto o GS-441524 não se encontra autorizado para comercialização. Na Tabela 2 encontra-se um resumo das terapêuticas utilizadas atualmente e das inovações em estudo no tratamento da PIF.

Tabela 2 - Resumo das terapêuticas utilizadas e em estudo no tratamento da PIF.

	Fármacos	Classificação Farmacoterapêutica	Mecanismo de ação	Resultados
Terapêutica Utilizada Atualmente	Prednisolona	Glucocorticóide	Redução da reação inflamatória, da expressão de citocinas inflamatórias, inibindo a vasculite. ¹⁴	Não cura a doença, apenas alivia os sintomas. ¹⁴
	Interferão ômega felino	Interferão	Não é totalmente conhecido, considera-se que esteja relacionado com o aumento das defesas imunitárias do organismo. ²⁴	Não cura a doença. A sua utilização é contraditória, dado que aumenta a resposta imunitária de modo a reduzir a carga viral. ¹⁷
	Ciclosporina A	Imunomodulador	Inibidor da ciclofilina, mas o mecanismo subjacente à regulação da replicação do vírus é desconhecido. ²⁶	Estudos <i>in vitro</i> indicam que a inibição de ciclofilina reduz a replicação de FCoV. ²⁶
	Itraconazol	Antifúngico	Liga-se à proteína Niemann-Pick C e inibe o transporte de colesterol, necessário para a replicação do vírus. ^{14, 28, 29}	Não cura a doença, ajuda na melhoria dos sintomas. Um estudo realizado em células mediou a atividade antiviral e houve redução do FIPV tipo I. ^{12, 14, 27}
Terapêuticas em Estudo	GC376	Antiviral	Inibidor de protease do tipo 3C, uma protease responsável pela replicação e transcrição viral. ^{3, 31}	Estudos realizados em gatos mostra eficácia na diminuição da replicação do vírus. ^{33, 44}
	GS-441524	Antiviral	Análogo de adenosina que inibe a RdRp, bloqueando a síntese de RNA. ^{42, 43}	Estudos realizados em gatos e <i>in vitro</i> têm apresentado resultados promissores na inibição do FIPV. ^{1, 2, 44, 45, 46}

Bibliografia

1. PEDERSEN, Niels C. *et al.* - **Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis.** Journal of Feline Medicine and Surgery. ISSN 15322750. 21:4 (2019) 271–281.
2. MURPHY, B. G. *et al.* - **The nucleoside analog GS-441524 strongly inhibits feline infectious peritonitis (FIP) virus in tissue culture and experimental cat infection studies.** Veterinary Microbiology. ISSN 18732542. 219 (2018) 226–233.
3. COOK, Sarah E. *et al.* - **Investigation of monotherapy and combined anticoronaviral therapies against feline coronavirus serotype II in vitro.** Journal of Feline Medicine and Surgery. ISSN 15322750. (2021).
4. TIZARD, Ian R. - **Vaccination against coronaviruses in domestic animals.** Vaccine. ISSN 18732518. 38:33 (2020) 5123–5130.
5. HAAKE, Christine *et al.* - **Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features.** Viruses. ISSN 19994915. 12:9 (2020).
6. **Coronaviridae.** Fenner's Veterinary Virology: Elsevier. (2017) 435–461.
7. PALTRINIERI, Saverio *et al.* - **Feline infectious peritonitis (FIP) and coronavirus disease 19 (COVID-19): Are they similar?** Transboundary and Emerging Diseases. ISSN 18651682. 68:4 (2021) 1786–1799.
8. BARKER, Emi N.; TASKER, Séverine - **Advances in Molecular Diagnostics and Treatment of Feline Infectious Peritonitis.** Advances in Small Animal Care. ISSN 2666450X. 1:(2020) 161–188.
9. FELTEN, Sandra; HARTMANN, Katrin - **Diagnosis of feline infectious peritonitis: A review of the current literature.** Viruses. ISSN 19994915. 11:11 (2019).
10. PEDERSEN, Niels C. - **A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008.** Journal of Feline Medicine and Surgery. ISSN 1098612X. 11:4 (2009) 225–258.
11. PEDERSEN I, N. C. *et al.* - **Antigenic Relationship of the Feline Infectious Peritonitis Virus to Coronaviruses of Other Species.** Archives of Virology. 58 (1978) 45–53
12. DELAPLACE, Manon *et al.* - **Feline coronavirus antivirals: A review.** Pathogens. ISSN 20760817. 10:9 (2021).

13. KENNEDY, Melissa A. - **Feline Infectious Peritonitis: Update on Pathogenesis, Diagnostics, and Treatment.** Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice. ISSN 18781306. 50:5 (2020) 1001–1011.
14. KAMESHIMA, Satoshi *et al.* - **Clinical efficacy of combination therapy of itraconazole and prednisolone for treating effusive feline infectious peritonitis.** Journal of Veterinary Medical Science. ISSN 13477439. 82:10 (2020) 1492–1496.
15. TASKER, Séverine - **Diagnosis of feline infectious peritonitis: Update on evidence supporting available tests.** Journal of Feline Medicine and Surgery. ISSN 15322750. 20:3 (2018) 228–243.
16. GRAHAM, Barney S. - **Rapid COVID-19 vaccine development.** Science. ISSN 10959203. 368:6494 (2020) 945–946.
17. IZES, Aaron M. *et al.* - **Current status on treatment options for feline infectious peritonitis and SARS-CoV-2 positive cats.** Veterinary Quarterly. ISSN 18755941. 40:1 (2020) 322–330.
18. NERHAGEN, Sivert *et al.* - **Prednisolone-induced diabetes mellitus in the cat: a historical cohort.** Journal of Feline Medicine and Surgery. ISSN 15322750. 23:2 (2021) 175–180.
19. ADDIE, Diane D. *et al.* - **Rapid resolution of non-effusive feline infectious peritonitis uveitis with an oral adenosine nucleoside analogue and feline interferon omega.** Viruses. ISSN 19994915. 12:11 (2020).
20. TAKANO, Tomomi *et al.* - **Antiviral effects of hydroxychloroquine and type I interferon on in vitro fatal feline coronavirus infection.** Viruses. ISSN 19994915. 12:5 (2020).
21. MUELLER, Ralf S.; HARTMANN, Katrin - **Interferon therapies in small animals.** Veterinary Journal. ISSN 15322971. 271 (2021).
22. LI, Shi Fang *et al.* - **Interferon-omega: Current status in clinical applications.** International Immunopharmacology. ISSN 18781705. 52 (2017) 253–260.
23. EMA - **Relatório Europeu de Avaliação Público: Virbagen Omega.** [Acedido a 20 de maio de 2022]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/virbagen-omega-epar-summary-public_pt.pdf

24. VIRBAC - **Resumo das características do medicamento.** [Acedido a 20 de maio de 2022]. Disponível na internet: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110805107836/anx_107836_pt.pdf
25. COLOMBO, Silvia; SARTORI, Roberta - **Ciclosporin and the cat: Current understanding and review of clinical use.** *Journal of Feline Medicine and Surgery*. ISSN 15322750. 20:3 (2018) 244–255.
26. TANAKA, Yoshikazu; SATO, Yuka; SASAKI, Takashi - **Feline coronavirus replication is affected by both cyclophilin A and cyclophilin B.** *Journal of General Virology*. ISSN 14652099. 98:2 (2017) 190–200.
27. TAKANO, Tomomi *et al.* - **Antiviral activity of itraconazole against type I feline coronavirus infection.** *Veterinary Research*. ISSN 12979716. 50:1 (2019).
28. TAKANO, Tomomi *et al.* - **The cholesterol transport inhibitor UI8666A inhibits type I feline coronavirus infection.** *Antiviral Research*. ISSN 18729096. 145 (2017) 96–102.
29. DAMME, Ellen VAN *et al.* - **In vitro activity of itraconazole against SARS-CoV-2.** *Journal of Medical Virology*. ISSN 10969071. 93:7 (2021) 4454–4460.
30. DOKI, Tomoyoshi *et al.* - **Therapeutic effect of an anti-human-TNF-alpha antibody and itraconazole on feline infectious peritonitis.** *Archives of Virology*. ISSN 14328798. 165:5 (2020) 1197–1206.
31. TAO, Xuan *et al.* - **Allosteric inhibition of SARS-CoV-2 3CL protease by colloidal bismuth subcitrate.** *Chemical Science*. ISSN 20416539. 12:42 (2021) 14098–14102.
32. DAMPALLA, Chamandi S. *et al.* - **Structure-Guided Design of Potent Inhibitors of SARS-CoV-2 3CL Protease: Structural, Biochemical, and Cell-Based Studies.** *Journal of Medicinal Chemistry*. ISSN 15204804. 64:24 (2021) 17846–17865.
33. PEDERSEN, Niels C. *et al.* - **Efficacy of a 3C-like protease inhibitor in treating various forms of acquired feline infectious peritonitis.** *Journal of Feline Medicine and Surgery*. ISSN 15322750. 20:4 (2018) 378–392.
34. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE - **GS-441524.** [Acedido a 4 de abril de 2022]. Disponível na internet: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gS-441524>
35. JONES, Sarah *et al.* - **Unlicensed gs-441524-like antiviral therapy can be effective for at-home treatment of feline infectious peritonitis.** *Animals*. ISSN 20762615. 11:8 (2021).

36. NEAMATI, Nouri - **Advances Toward COVID-19 Therapies Special Issue.** Journal of Medicinal Chemistry. ISSN 15204804. 65:4 (2022) 2713–2715.
37. KRENTZ, Daniela *et al.* - **Curing cats with feline infectious peritonitis with an oral multi-component drug containing gs-441524.** Viruses. ISSN 19994915. 13:11 (2021).
38. RASMUSSEN, Henrik Berg *et al.* - **Cellular uptake and intracellular phosphorylation of gs-441524: Implications for its effectiveness against COVID-19.** Viruses. ISSN 19994915. 13:7 (2021).
39. LI, Yingjun *et al.* - **Remdesivir Metabolite GS-441524 Effectively Inhibits SARS-CoV-2 Infection in Mouse Models.** Journal of Medicinal Chemistry. ISSN 15204804. 65:4 (2022) 2785–2793.
40. YAN, Victoria C.; MULLER, Florian L. - **Advantages of the Parent Nucleoside GS-441524 over Remdesivir for Covid-19 Treatment.** ACS Medicinal Chemistry Letters. ISSN 19485875. 11:7 (2020) 1361–1366.
41. KUMAR, Rahul *et al.* - **Recent advances in the discovery of potent RNA-dependent RNA-polymerase (RdRp) inhibitors targeting viruses.** RSC Medicinal Chemistry. ISSN 26328682. 12:3 (2021) 306–320.
42. AMIRIAN, E. Susan; LEVY, Julie K. - **Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses.** One Health. ISSN 23527714. 9 (2020).
43. MOORTHY, Ramkumar *et al.* - **An efficient synthesis of RNA containing GS-441524: The nucleoside precursor of remdesivir.** RSC Advances. ISSN 20462069. 11:50 (2021) 31373–31376.
44. YIN, Yiya *et al.* - **A retrospective study of clinical and laboratory features and treatment on cats highly suspected of feline infectious peritonitis in Wuhan, China.** Scientific Reports. ISSN 20452322. 11:1 (2021).
45. DICKINSON, Peter J. *et al.* - **Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis.** Journal of Veterinary Internal Medicine. ISSN 19391676. 34:4 (2020) 1587–1593.
46. DOKI, Tomoyoshi *et al.* - **In vitro antiviral effects of GS-441524 and itraconazole combination against feline infectious peritonitis virus.** Research in Veterinary Science. ISSN 15322661. 144 (2022) 27–33.

47. PEDERSEN, Niels C. - **Fifty years' fascination with FIP culminates in a promising new antiviral.** Journal of Feline Medicine and Surgery. ISSN 15322750. 21:4 (2019) 269–270.
48. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE - **GGC376.** [Acedido a 24 de maio de 2022]. Disponível na internet: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/154701542>
49. VUONG, Wayne *et al.* - **Feline coronavirus drug inhibits the main protease of SARS-CoV-2 and blocks virus replication.** Nature Communications. ISSN 20411723. 11:1 (2020).

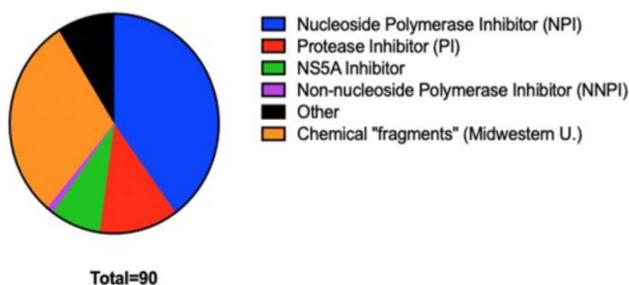
Anexos

Anexo I – Fotografia de cavidades torácica e abdominal de gato com PIF húmida. Consegue-se observar o derrame peritoneal proteico semitranslúcido, com serosite fibrinosa e granulomatosa e lesões granulomatosas multifocais no fígado. Retirado de ⁵.

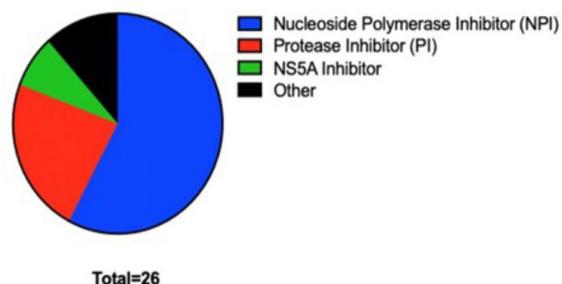


Anexo 2 – Compostos rastreados por mecanismo de ação. (a) Representação dos compostos selecionados. (b) Compostos identificados durante a triagem para possuir atividade antiviral *in vitro* contra FIPV. Retirado de ³.

(a) All Screened Compounds



(b) Compounds with Anti-FIPV Activity



Anexo 3 – Utilização de compostos antivirais na diminuição do número de cópias de RNA do FIPV. Retirado de ³.

