



Centro de Ensino Unificado de Brasília

MARIANA GONÇALVES ROCHA

**PROTOCOLO TERAPÊUTICO DO HERPESVÍRUS FELINO 1-
REVISÃO DE LITERATURA**

Brasília
Dezembro, 2021

MARIANA GONÇALVES ROCHA

**PROTOCOLO TERAPÊUTICO DO HERPESVÍRUS FELINO 1-
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
a Faculdade de Ciências de Educação e
Saúde do Centro de Ensino Unificado de
Brasília para obtenção do grau de Bacharel
em Medicina Veterinária.

Orientador: Me Lucas Edel Donato

Brasília

2021

MARIANA GONÇALVES ROCHA

PROTOCOLO TERAPÊUTICO DO HERPESVÍRUS FELINO 1- REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado
a Faculdade de Ciências de Educação e
Saúde do Centro de Ensino Unificado de
Brasília para obtenção do grau de Bacharel
em Medicina Veterinária.

Brasília, _____ de _____ de 2021.

Aprovação concedida por Banca Examinadora composta por:

Lucas Edel Donato – Orientador

Professor do Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)
Mestrado em Medicina Tropical pela Universidade de Brasília (UnB)

Cristiano Rosa de Moura – Membro

Professor do Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)
Mestrado em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Uberlândia
(UFU)

Ranieri Rodrigues de Oliveira – Membro

Professor do Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)
Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB)

RESUMO

A rinotraqueíte viral felina (FVR) é uma enfermidade comum na clínica de gatos, normalmente causada pelo herpesvírus felino 1 (FHV-1) que provoca uma infecção aguda principalmente no trato respiratório superior e sistema ocular. É um vírus envelopado de dupla fita de DNA com potencial de latência, se tornando uma doença subsequente crônica com reativação intermitente. Atualmente, o tratamento convencional é realizado a partir da terapia suporte dos sinais clínicos, uma vez que a doença tem uma característica autolimitante. Entretanto, a rapidez na melhora clínica e controle da disseminação viral é importante, a fim de evitar a transmissão frequente entre os animais. Por isso, estudos são feitos para testar e avaliar a eficácia de antivirais contra o FHV-1, mas por vezes esses tratamentos têm efetividade moderada e pouca disponibilidade no mercado. Diante disso, outra forma de tratamento é com o uso de terapia alternativa como os interferons e imunoglobulinas na tentativa de controlar a doença ainda na fase aguda e diminuir a possibilidade da instalação do vírus nos gânglios trigêmeos. Esse trabalho teve o objetivo de realizar uma revisão de literatura dos protocolos terapêuticos do FHV-1 no qual foram avaliadas três diferentes terapias: Convencional, Antiviral e Alternativa. Trata-se de uma análise descritiva utilizando um estudo de revisão de literatura do tipo narrativa. Para essa revisão foi utilizado como base de busca a *Pubmed* e as palavras-chave pesquisadas foram “herpesvirus feline”, “feline herpesvirus-1” “famciclovir cats” “antiviral drugs FHV-1”.

Palavras-chave: Antivirais; herpesvírus felino 1; protocolo terapêutico; terapia convencional; tratamento alternativo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características do FHV-1 que são típicas para os alphaherpesvirus.....	10
Tabela 2 - Opções para tratamento sintomático de infecções virais agudas do trato respiratório superior em felinos.	13
Tabela 3 - Opções para tratamento antiviral de infecções virais agudas do trato respiratório superior em felinos.	16
Tabela 3 – Continuação.	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

FHV -1	Herpesvírus felino 1
FVR	Rinotraqueíte viral felina
FCV	Calicivírus felino
HSV-1	Herpesvírus simples 1
IFN	Interferons
IL	Imunoglobulinas
LAT	Transcrição associado à latência
NA	Nucleosídeo análogo
NK	<i>Natural killer</i>
PCR	Reação em cadeia de polimerase
URTD	Doença do trato respiratório superior

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. DISCUSSÃO.....	10
2.1 Agente etiológico.....	10
2.2 Rinotraqueíte viral felina.....	11
2.3 Tratamentos convencionais.....	12
2.3.1 Antibióticos	13
2.3.2 Lavagem nasal e terapia inalatória	14
2.3.3 Colírios	14
2.3.4 Expectorantes	14
2.3.5 Estimulante de apetite.....	15
2.3.6 Terapia de infusão.....	15
2.3.7 Analgésico	15
2.4 Tratamento antiviral	16
2.4.1 Tratamento tópico	17
2.4.1.1 Cidofovir	17
2.4.1.2 Trifluridina	17
2.4.1.3 Idoxuridina	18
2.4.1.4 Vidarabina	18
2.4.2 Tratamento oral	19
2.4.2.1 Fanciclovir	19
2.4.2.2 Ganciclovir	20
2.4.2.3 Aciclovir	20
2.5 Tratamentos alternativos	20
2.5.1 Interferons	21
2.5.2 Imunoglobulinas	22
2.5.3 Lisina	23
3. CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

A rinotraqueíte viral felina é uma doença habitual em gatos e pode ser causada pelo herpesvírus felino 1 (FHV-1) que acomete, principalmente, o trato respiratório superior de forma severa (ZHANG *et al.*, 2020). O desenvolvimento dos sinais clínicos acontece entre 2 e 6 dias depois da infecção e apresentam-se, no início da doença, na forma de espirros, secreções oculares e nasais e rinotraqueíte aguda, além acometimentos oculares, como ceratite epitelial e conjuntivite aguda (GOULD, 2011). Em animais jovens, de até seis meses de idade, ou imunossuprimidos, a afecção é capaz de tornar uma infecção generalizada e causar pneumonia (GASKELL *et al.*, 2006). Animais com infecção aguda e aqueles que estão em reativação viral são as principais fontes de contaminação (KOPECNY *et al.*, 2020).

A forma de contaminação do FHV-1 ocorre, preferencialmente, por mucosas nasais, oculares e conjuntivais. Existem relatos de contaminação por outras mucosas, porém não é o comum (GASKELL *et al.*, 2007). O estado de latência no nervo trigêmeo é uma peculiaridade principal do herpesvírus felino 1 e é em virtude dessa característica que a rinotraqueíte viral felina (FVR) é uma ameaça mundial (ZHANG *et al.*, 2020). O reaparecimento da doença ocorre no caso da reativação viral e pode suceder de forma espontânea ou associado a situações de estresse. Como, por exemplo, mudança de ambiente, gestação, uso crônico de corticoide, entre outros (REINHARD *et al.*, 2020).

O vírus FHV-1 é vulnerável no ambiente externo por ser encoberto por um envelope glicoproteico e, por isso, é passível à limpeza com desinfetantes e detergentes comuns. Ele pode perdurar por até 18 horas em ambientes úmidos e menor tempo em ambientes secos (GASKELL *et al.*, 2007). A fonte de propagação predominante entre os animais é a partir de fluidos do corpo, como os corrimentos oculares e respiratórios, que contaminam os fômites (STILES, 2003), fazendo com que essa seja uma doença de importância epidemiológica em gatos por aumentar a possibilidade de transmissão viral (REINHARD *et al.*, 2020).

As infecções respiratórias são uma séria complicação no que se refere à clínica felina. Por ter uma fácil contaminação e uma simplicidade de transmissão entre gatos, o FHV-1 apresenta uma disseminação mundial sem preferência por idade, sexo ou raça, no entanto, geralmente filhotes de até seis meses de idade enfrentam uma

síndrome preocupante com maior intensidade (HENZEL *et al.*, 2012) e é considerado uma doença de alta morbidade, porém com baixa mortalidade (STILES, 2003). E, apesar de que as vacinas possam proporcionar proteção clínica, a prevalência da patologia ainda é constante, uma vez que a vacinação reduz a intensidade da doença, mas não confere proteção contra a infecção ou evitam o estado de latência (LEE *et al.*, 2020).

Para eleger o protocolo de tratamento mais adequado para FHV-1 é indicado uma análise individual para o paciente. Os fatores a serem ponderados englobam o estágio da infecção, o prognóstico da doença, a gravidade do estado clínico e as condições financeiras do proprietário (GOULD, 2011). Tradicionalmente, o manejo da doença causada pelo FHV-1 necessita de cuidados de suporte e tratamento com antibióticos, uma vez que infecções bacterianas secundárias são recorrentes nesses casos (KOPECNY *et al.*, 2020). A eficiência de alguns tratamentos antivirais também foi alegada, como o trifluridina, ganciclovir, idoxuridina, cidofovir, fanciclovir, vidarabina e aciclovir. Outra opção de tratamento é a utilização de imunoglobulinas (IL) e interferons (IFNs), principalmente os interferons alfa, beta e ômega, classificados como tipo 1. Por último, outra forma de tratamento descrito em estudos é a suplementação do aminoácido lisina (BERGMANN *et al.*, 2019).

Para controlar as doenças do trato respiratório superior (URTD) é necessário um tratamento farmacológico não só para minimizar a sua seriedade, como também agilizar a solução dos sinais clínicos com a finalidade de aprimorar a saúde e o bem-estar animal e ter impactos em nível populacional. Logo, estudos adicionais são necessários para esclarecer o papel dos antivirais e medicamentos não convencionais no tratamento clínico de URTD em gatos (REINHARD *et al.*, 2020). Com isso, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura do tipo narrativa dos protocolos terapêuticos no tratamento do herpesvírus felino tipo 1.

2. DISCUSSÃO

2.1 Agente etiológico

O herpesvírus felino tipo 1 é integrante da ordem *Herpesvirales*, da família *Herpesviridae*, subfamília *Alphaherpesvirinae*, gênero *Varicellovirus* e espécie *Felid alphaherpesvirus 1* (LEWIN, 2020). É apto a infectar gatos e outras espécies de felinos, além de ser a causa trivial de doenças oculares e do trato respiratório superior. Assim como os outros herpesvirus, o FHV-1 é composto por um DNA de fita dupla com um envelope glicoproteico (BERGMANN *et al.*, 2020). Retratado por seu curto ciclo de replicação, ligeira disseminação entre as células, propensão de provocar lise celular e persistência nos gânglios sensoriais do animal (GOULD, 2011). O vírus pode ser identificado por esfregaços orofaríngeos após 24 horas de infecção e comumente persiste por 1-3 semanas, embora o DNA viral possa ser constatado por PCR em períodos mais longos (FIORITO *et al.*, 2016).

Conforme a taxonomia, assim em como outros vírus, o FHV-1 possui variantes entre as cepas que acarretam a mesma doença no animal. Experimentos analisaram a importância dessa variante na doença clínica e, inicialmente, acreditava-se que havia oscilação da intensidade da virulência, ocasionando graus diferentes de sinais clínicos (GOULD, 2011). No entanto, estudos recentes demonstram que a severidade da doença no animal é minimamente afetado pelas variantes genômicas do FHV-1, e sim devido a fatores como a imunidade inata e a resposta imune do paciente (LEWIN *et al.*, 2019). Estudos analíticos do DNA e da patogenia do vírus constata a pouca variação genômica intra-espécie, sendo um dos vírus desse gênero com menos variantes. Em síntese, isso sugere que é duvidoso que o espectro da patologia clínica observada em felinos esteja associado principalmente a variantes genômicas do FHV-1 (KOLB *et al.*, 2017).

Como descrito na tabela 1, os membros da subfamília *Alphaherpesvirus* tendem a produzir uma doença aguda sucedida por períodos de latência e doença recidiva. Essas características típicas explicam as particularidades do FHV-1 e, conseqüentemente, dos sinais clínicos e epidemiologia da doença (GOULD, 2011).

Tabela 1 - Características do FHV-1 que são típicas para os alphaherpesvirus.

Características do alphaherpesvirus	Características da doença do FHV-1	Sinais clínicos e epidemiologia do FHV-1
Curto ciclo de replicação	A primeira infecção é caracterizada por uma fase aguda que é normalmente autolimitante após um período de 2-3 semanas.	Causas de rinotraqueíte aguda, conjuntivite e ceratite em filhotes e gatos jovens.
Rápida multiplicação celular	FHV-1 é altamente infeccioso na fase aguda no período inicial da infecção	Capaz de causar epidemia viral em colônia de gatos.
Causam lise da célula infectada durante a fase aguda da infecção	Leva a danos agudos em células epiteliais infectadas	Causam ulceração de células conjuntivais infectadas e células epiteliais da córnea
Estabelecimento da latência	Estado de latência no gânglio trigêmeo na maioria dos gatos	Reaparecimento da doença ocorre em torno de 50% dos gatos infectados

Fonte: Adaptado de Gould, 2011.

Gatos são animais sensíveis a situações de estresse e se torna um desafio no tratamento da doença do FHV-1, uma vez que, apenas a manipulação dos animais para a administração dos medicamentos pode se tornar estressante e agravar mais ainda a enfermidade. Outras situações que devem ser consideradas são gestação, lactação, mudança de ambiente e uso de corticosteroides constante (GOULD, 2011).

Assim como em outros alphaherpesvirus, o estado de latência é um fator importante para a manutenção da doença. Ocorre após a fase aguda da patologia, onde, por ação retrógrada, se aloja nos gânglios trigêmeos (SYNOWIEC *et al.*, 2019) e permanece adormecido até a reativação viral associada a situações de estresse ou de maneira espontânea. Uma forma de indicativo da existência do genoma viral é pela detecção do DNA do FHV-1 por PCR ou pela detecção de transcrição associada à latência (LAT). Sendo o último o método com mais acurácia para determinar se o vírus está verdadeiramente em um estado latente. Isso porque durante a latência, os genes iniciais imediatos são expressos em excesso quando comparado ao vírus ativo (GASKELL *et al.*, 2007).

Experimentos analisaram que, embora o genoma do FHV-1 tenha sido constatado por PCR nos gânglios trigêmeos e córnea, os transcritos LATs foram identificados somente no trigêmeo, sugerindo que a latência de fato só ocorre no gânglio e não em outros locais do animal (GASKELL *et al.*, 2007).

2.2 Rinotraqueíte viral felina

A rinotraqueíte viral felina é uma doença habitual em gatos e pode ser causada pelo herpesvírus felino 1 (FHV-1) com acometimento das vias respiratórias superiores (ZHANG *et al.*, 2020). Na fase aguda, o vírus se multiplica nas células mucoepiteliais

de tonsilas, linfonodos mandibulares, tecido conjuntivo, traquéia superior, mucosa nasal do septo e conchas, nasofaringe, assim como células epiteliais da córnea e conjuntiva (GASKELL *et al.*, 2006). O vírus é caracterizado por uma replicação viral rápida e uma degeneração celular aguda induzindo à morte celular (GOULD, 2011).

No decurso da infecção primária, o FHV-1 se estabelece latência no gânglio trigêmeo e expressa o estado de quiescência clínica, ou seja, não manifesta mais sinais clínicos após a debelação da fase aguda (HENZEL *et al.*, 2012). Logo, atenuar o estresse ambiental é uma tática de grande importância para a enfermidade (GOULD, 2011).

É estimado que 90% dos gatos são soropositivos para o FHV-1 e que, pelo menos, 80% desses permanecem em estado de latência, com 45% capazes de transmitir a doença durante toda a sua vida (SYNOWIEC *et al.*, 2019). Estudos revelam que em gatos com acometimento respiratório, de 10% a 34% são positivos a FHV-1 e que em animais saudáveis da Europa, EUA e Coreia, a prevalência de FHV-1 é entre 1% e 63% (HENZEL *et al.*, 2012).

A forma de diagnóstico para o FHV-1 é frequentemente presumida com base na sintomatologia clínica. Quando há o interesse de diagnóstico laboratorial, a reação em cadeia de polimerase (PCR) é usualmente preferida às técnicas tradicionais, como imunofluorescência indireta e isolamento viral, devido a sua maior sensibilidade e rapidez com que o resultado está disponível (KOPECNY *et al.*, 2020). Contudo, devido ao valor econômico, a técnica de diagnóstico, principalmente em abrigos, é realizada apenas pelos sinais clínicos do paciente. Além de que o PCR representa baixa finalidade clínica quando em animais com sinais clínicos agudos (ZIROFSKY *et al.*, 2018).

2.3 Tratamentos convencionais

A rinotraqueíte viral felina, assim como outras doenças do trato respiratório superior felino (URTD), são enfermidades comuns na clínica de gatos, causada em especial pelo herpesvírus felino tipo 1, que tem o potencial de apresentar consequências irremediáveis se não tratadas de forma adequada. A terapêutica atual no que tange ao FHV-1 é fundamentada em agentes virostáticos, sobretudo antivirais análogos de nucleosídeos (NA), e tratamento com antibióticos concomitantes para

controlar infecções bacterianas secundárias (SYNOWIEC *et al.*, 2019), visto que os protocolos de terapia eficientes focam na atenuação dos sinais clínicos em gatos acometidos por URTD (REINHARD *et al.*, 2020).

Dessa forma, o uso de antivirais são recomendados em situações específicas em razão de em alguns casos serem ineficazes e regularmente tóxicos quando administrados de forma sistêmica. A terapia sintomática é de grande importância, mesmo que a doença seja autolimitante na maioria dos casos, o paciente precisa de tratamento e cuidados intensivos. Como descrito na tabela 2, o uso de antibióticos é interessante, posto que infecções secundárias por bactérias são corriqueiras (KOPECNY *et al.*, 2020), assim como vitaminas, colírios em animais com sinais clínicos oculares, expectorantes em pacientes com acometimento respiratório, além de estimulador de apetite e nebulização. Em circunstâncias mais graves, é necessário a internação do animal com tratamento de fluidoterapia e analgésicos mais potentes (BERGMANN *et al.*, 2019).

Tabela 2 - Opções para tratamento sintomático de infecções virais agudas do trato respiratório superior em felinos.

Medicamento	Dose	Via de Aplicação	Intervalo	Indicação
Amoxicilina	20 mg/kg	V.O. e S.C.	8-8 horas	Fase aguda do FHV-1
Doxiciclina	10-15 mg/kg	V.O.	12-12 horas	Infecção por clamídia e/ou micoplasma ou bordetella
Substituto de lágrima	Depende do uso	No olho	Depende do colírio	Conjuntivite e ceratite
Buprenorfina	0,01-0,04 mg/kg	V.I., S.C. e V.O.	6-8 horas	Analgesia
Fentanil	3-6 µg/kg/h	I.V.	DTI	Analgesia
Dipirona	30-50 mg/kg	I.V. e V.O.	8-8 horas	Analgesia
Solução electrolítica completa equilibrada (ex.: Ringer Lactato)	Manutenção: 2 mL/kg/h ou 50 mL/kg/dia + DT + PO	I.V.	DTI	Substituição de fluidos por inapetência e aumento da produção de saliva
Mirtazapina	3 mg/gato	V.O.	3 dias	Anorexia
Bromexina	0,5-1 mg/kg	V.O. e S.C.	8-12 horas	Para doenças respiratórias
Lavagens Nasais	Solução salina	Intranasal	2x por dia	Amolecimento do muco em doenças respiratórias
Inalação	Solução salina	Inalação a vapor ou nebulizadores	3-4x por dia	Amolecimento do muco em doenças respiratórias

DTI = infusão contínua de gotejamento
DT = desidratação
PO = perdas ocorridas

Fonte: Adaptado de BERGMANN *et al.*, 2019.

2.3.1 Antibióticos

Na fase aguda da doença, a antibioticoterapia é fortemente recomendada, para evitar infecções bacterianas secundárias. Há a possibilidade de ser utilizada amoxicilina (20 mg/kg a cada 8 horas por via oral) ou doxiciclina (5-10 mg/kg a cada

12-24 horas por via oral). Em casos de suspeita de infecção bacteriana por clamídia ou micoplasma, a doxiciclina é o antibiótico de eleição, mesmo em gatos jovens (BERGMANN *et al.*, 2019), sendo a mais utilizada, tendo potencial de ser associada com azitromicina (REINHARD *et al.*, 2020).

2.3.2 Lavagem nasal e terapia inalatória

A recomendação é que o nariz seja lavado várias vezes ao dia com solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9% para que seja removida a secreção. Se houver escoriações é indicado o uso de pomada cicatrizante no local. Em adição, a inalação a vapor é importante para manter a umidificação adequada das mucosas das vias respiratórias. O uso de nebulizadores é amplamente recomendado, dado que libera gotículas pequenas que são capazes de penetrar a parte inferior do trato respiratório (BERGMANN *et al.*, 2019).

2.3.3 Colírios

Em pacientes com conjuntivite e ceratite é relevante o uso de substitutos de lágrimas, porque há a deficiência da umidificação do olho causada pela inflamação. Como o FHV-1 pode ocasionar perdas no epitélio corneano, o animal deve ser submetido a um exame oftalmológico e definir a terapia indicada, uma vez que o colírio substituto de lágrimas é usado com o intuito preventivo e para aliviar a irritação local (BERGMANN *et al.*, 2019).

2.3.4 Expectorantes

O uso de expectorantes pode ser benéfico para liberar o muco espesso e um fármaco constantemente utilizado é a bromexina (0,5-1 mg/kg a cada 8-12 horas por via oral ou subcutânea) que apresenta uma possibilidade no lugar da acetilcisteína que é muito recusado pelos gatos por via oral e por via inalatória é contraindicado por causar broncoconstrição (BERGMANN *et al.*, 2019).

2.3.5 Estimulante de apetite

Como nos pacientes a febre, dor e diminuição do olfato levam a anorexia, é pertinente o uso complementar de estimulantes de apetite, assim como uma alimentação diferenciada. Fornecer patês, alimentos aromáticos ou rações finas e líquidas é uma tática instigante para auxiliar o tratamento em gatos com FHV-1, especialmente em animais com ulceração da mucosa oral. Para fomentar a apetite pode ser utilizado a mirtazapina (3 mg/gato a cada 3 dias). Em casos de felinos com consumo inadequado da alimentação, ela deve ser otimizada através da alimentação forçada, sempre salientando em ser de forma prazerosa para não fomentar uma aversão alimentar (BERGMANN *et al.*, 2019).

Acrescenta-se também que pacientes com anorexia com tempo maior que 3 dias, a internação é recomendada para que haja a alimentação por sonda nasoesofágica (BERGMANN *et al.*, 2019).

2.3.6 Terapia de infusão

A internação é aconselhada para animais com inapetência e aumento da produção de saliva para que suceda uma infusão contínua de gotejamento, dado que é possivelmente ligado à severidade de úlcera (REINHARD *et al.*, 2020). A avaliação do paciente é imprescindível para que seja determinada o volume da fluidoterapia realizada com solução eletrolítica no decorrer de 12-24 horas. O objetivo é que a estabilidade de fluidos seja capaz de ser mantida por ingestão de água independente. A propósito, a ponderação da perda de potássio é relevante para que seja reposta durante a infusão (BERGMANN *et al.*, 2019).

2.3.7 Analgésico

Para gatos com dor intensa, como ulcerações maciças da cavidade oral, há a necessidade de analgesia sistêmica. A buprenorfina é apropriada em uma dosagem de 0,01-0,04 mg/kg a cada 6-8 horas por via intravenosa, subcutânea ou oral. Os anti-inflamatórios não esteroidal não são aconselhados em função dos seus efeitos adversos, particularmente em gatos anoréxicos ou desidratados. Em alternativa, o uso

de dipirona (30-50 mg/kg a cada 8 horas por via intravenosa ou oral) é apropriado. Em situações críticas o fentanil é indicado por infusão contínua de gotejamento (3-6 µg/kg/hora) (BERGMANN *et al.*, 2019).

2.4 Tratamento antiviral

Os antivirais são fármacos desenvolvidos especialmente para infecções virais com capacidade virostática ou virucida, podendo ser análogos de citocinas ou nucleosídeos específicos (NA), que primeiramente são inativos no organismo e intensificam a sua função em células infectadas, graças à fosforilação. Esses medicamentos manifestam ações inibidoras com o intuito de impedir a replicação viral dentro das células hospedeiras (SYNOWIEC *et al.*, 2019). O tratamento antiviral foi apontado como uma alternativa de protocolo promissor para enfermidades do trato respiratório superior em gatos, porém até esta ocasião, a percepção clínica da sua aplicação tem sido restrita (REINHARD *et al.*, 2020). E embora exista uma vasta quantidade de medicamentos análogos de nucleosídeos específicos, presentes na tabela 3, a disponibilidade no mercado pode variar entre os países, podendo ainda ser caro e de difícil acesso nos lugares regularizados (GOULD, 2011).

Em resumo, por ser uma terapia nova, algumas ações dos fármacos são levemente inespecíficas contra o vírus, estabelecendo assim a classificação entre os antivirais como de uso tópico e uso sistêmico na forma oral (BERGMANN *et al.*, 2019).

Tabela 3 - Opções para tratamento antiviral de infecções virais agudas do trato respiratório superior em felinos.

Princípio ativo	Tipo	Efeito <i>in vitro</i>	Estudo controlado <i>in vivo</i>	Efeito <i>in vivo</i>	Indicação	Nota
Cidofovir	Análogo de nucleotídeo	Sim	Sim	Sim	Acometimento ocular	Eficaz localmente; tratamento de escolha
Trifluridina	Análogo de nucleotídeo	Sim	Não	Não examinada	Acometimento ocular	Eficaz localmente, mas provoca irritação nos olhos. Na forma sistêmica é tóxico
Idoxuridina	Análogo de nucleotídeo	Sim	Não	Não examinada	Acometimento ocular	Eficaz localmente, mas provoca irritação nos olhos. Na forma sistêmica é tóxico
Fanciclovir	Análogo de nucleotídeo	Sim	Sim	Sim	Sinais clínicos por FHV-1	Meio de escolha para terapia antiviral
Ganciclovir	Análogo de nucleotídeo	Sim	Não	Não examinada	Acometimento ocular	Eficácia <i>in vivo</i> não é relatada; Atualmente é um meio de escolha para tratamento local.
Aciclovir	Análogo de nucleotídeo	Sim	Sim	Não examinada	-	Não muito eficaz

Fonte: Adaptada de BERGMANN *et al.*, 2019.

2.4.1 Tratamento tópico

2.4.1.1 Cidofovir

O cidofovir é o fármaco de eleição para o tratamento tópico das infecções oculares causadas pelo FHV-1 (BERGMANN *et al.*, 2019). É um análogo de citosina que, no animal, precisa de duas fosforilações, mas nenhuma no vírus. Assim, consta sua segurança devido a afinidade um tanto quanto alta com a enzima DNA-polimerase do vírus. Além disso, possui metabólitos com uma longa meia-vida nos tecidos do hospedeiro, sendo possível a administração menos vezes ao dia, diminuindo a manipulação excessiva dos gatos (THOMASY *et al.*, 2016).

Os estudos experimentais com o uso local do cidofovir foram relatados a eficácia com melhora significativa dos sinais clínicos oculares a partir do uso de 1 gota da solução oftálmica do cidofovir 0,5% a cada 12 horas ao longo de 10 dias. Em modelos *in vitro* a aplicabilidade do antiviral no combate do FHV-1 tem sido repetidamente comprovado (BERGMANN *et al.*, 2019).

No entanto, é um medicamento mais caro e de difícil acesso e, por isso, não é recomendado fazer o seu uso como forma inicial de tratamento (ZIROFSKY *et al.*, 2018).

2.4.1.2 Trifluridina

O fármaco trifluridina é um análogo de nucleosídeo fluorado de timidina. Seu mecanismo de ação exclusivo contra o FHV-1 não foi constado, no entanto compreende-se que a ação do medicamento em outros vírus se dá, após a fosforilação intracelular, pela atenuação da síntese de DNA inibindo a enzima timidilato sintetase. Porém, é muito tóxico para ser administrado sistematicamente (THOMASY *et al.*, 2016).

Some-se a isso, a trifluridina revelou ser muito competente em experimentos *in vitro*, mas, em felinos, o uso tópico no olho constantemente está correlacionado a irritação. Em um estudo com gatos, o antiviral foi administrado na forma de colírio (1%

de trifluridina) a cada 4-8 horas, resultando em melhora dos sinais clínicos em apenas 1 a cada 3 animais (BERGMANN *et al.*, 2019).

2.4.1.3 Idoxuridina

A idoxuridina é um análogo da timidina, inicialmente desenvolvido para a terapia de humanos infectados com vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1). O seu mecanismo de ação ocorre quando, no organismo, tem-se a fosforilação intracelular e, após, ele compete com a timidina durante a duplicação do DNA viral, tornando o vírus incapaz de replicação. Todavia, não é um inibidor exclusivo da síntese de DNA do vírus, podendo danificar qualquer atividade que exija timidina, até mesmo as células hospedeiras (THOMASY *et al.*, 2016). Conclui-se que o tratamento sistêmico é tóxico e a utilização tópica a longo prazo pode acarretar efeitos adversos, como irritação e ulceração da córnea (BERGMANN *et al.*, 2019).

Em experimentos *in vitro*, o análogo da timidina assegurou ser eficaz contra o FHV-1, por outro lado, em um estudo com a administração de 1 gota de idoxuridina 0,1% a cada 4-6 horas melhorando os sinais clínicos de 3 de 7 gatos, mostrando-se insuficientemente eficaz, principalmente frente a variedade de antivirais disponível no mercado atualmente (BERGMANN *et al.*, 2019).

2.4.1.4 Vidarabina

Análogo à adenosina, a vidarabina primariamente foi desenvolvida como um quimioterápico, sendo futuramente comprovado que é competente contra o HSV-1. Sua farmacodinâmica inicia após a trifosforilação do fármaco que cessa a síntese de DNA via inibição da enzima DNA-polimerase. Assim como a idoxuridina, a vidarabina não tem ação seletiva e está concatenada com toxicidade no hospedeiro, especialmente se aplicado de forma sistêmica (THOMASY *et al.*, 2016).

Por afetar uma via diferente pelo qual interrompe a replicação viral, a vidarabina tem potencial em pacientes cuja enfermidade pareça ser resistente à idoxuridina. Além disso, em um estudo retrospectivo, gatos com acometimento ocular atribuído ao FHV-1 foram tratados com uma pomada de vidarabina a 3%, a cada 4-6 horas, com recuperação observada em 1 de 3 gatos (THOMASY *et al.*, 2016).

2.4.2 Tratamento oral

2.4.2.1 Fanciclovir

O fanciclovir é um modelo do pró-fármaco do penciclovir com biodisponibilidade oral aprimorada e excepcional eficácia contra o FHV-1. É um análogo nucleosídeo da desoxiguanosina, que é semelhante a guanosina, porém com uma hidroxila a menos (SYNOWIEC *et al.*, 2019). O fármaco é comercializado (Penvir®) na concentração de 125 mg, 250mg ou 500 mg, na forma farmacêutica de comprimidos (REINHARD *et al.*, 2020).

Em um estudo com animais medicados com fanciclovir para patologias por FHV-1 com acometimento oculares e respiratórios, constatou que a dose eficaz seria entre 40 e 90 mg/kg, por via oral. Entretanto, um estudo atestou que a farmacocinética do antiviral em gatos é complexo e não linear, não sendo dose-dependente. Ou seja, o aumento da dose não leva ao aumento da concentração plasmática (THOMASY *et al.*, 2016), fato que é confirmado por um experimento que utiliza doses menores que o recomendado e, mesmo assim, atinge o resultado esperado. Igualmente, mesmo que não existam referências sobre a subdosagem de fanciclovir induzir o desenvolvimento de resistência do fármaco no FHV-1 é preciso levar em consideração essa apreensão em terapias antivirais, assim como em resistências bacterianas (REINHARD *et al.*, 2020).

Em gatos infectados de forma experimental com FHV-1, a ministração oral de fanciclovir foi relacionada a reduções consideráveis nos escores de sinais clínicos (KOPECNY *et al.*, 2020). Em contrapartida, um estudo executado com gatos infectados naturalmente pelo FHV-1 afirma que os dois grupos tratados com fanciclovir e com placebo apresentaram uma redução do risco de piora da sintomatologia clínica no decorrer do tempo. Por outro lado, a ameaça de piora foi significativamente inferior no grupo fanciclovir em comparação ao grupo controle, com gatos medicados por via oral por até 21 dias. Além disso, a administração do fármaco feita com a dose entre 30 e 90 mg/kg a cada 12 horas por 7 dias não sucedeu em uma melhoria na sintomatologia clínica quando comparado ao grupo placebo (REINHARD

et al., 2020). Isso insinua que o medicamento pode ser mais eficiente em doenças mais crônicas ou recorrentes (KOPEČNÝ *et al.*, 2020).

2.4.2.2 Ganciclovir

O ganciclovir é um antiviral análogo de nucleosídeo acíclico com forte atuação contra o FHV-1 *in vitro*, considerado 10 vezes mais competente que o aciclovir (THOMASY *et al.*, 2016). É eficiente contra o FHV-1 *in vitro*, porém não existem estudos *in vivo* sobre a capacidade e garantia do antiviral em gatos infectados pelo FHV-1 (BERGMANN *et al.*, 2019).

2.4.2.3 Aciclovir

Assim como o ganciclovir, o aciclovir é um análogo de nucleosídeo acíclico e foi o primeiro fármaco a ser administrado de forma sistêmica em gatos com infecção causados pelo FHV-1 (BERGMANN *et al.*, 2019). Seu mecanismo de ação advém após três etapas de fosforilação para sua ativação. O passo inicial acontece no fármaco ao ser catalisado pela timidina quinase do vírus, ao passo que as próximas duas fases são executadas por enzimas celulares. Essa especificidade aumenta a segurança do antiviral, porém sua via ativa em gatos não é muito eficaz, resultando na ineficiência contra o FHV-1. Além disso, o aciclovir tem pouca biodisponibilidade e é passível de causar supressão da medula óssea quando fornecido sistemicamente em gatos (THOMASY *et al.*, 2016), portanto, nos felinos, não é recomendado o seu uso (BERGMANN *et al.*, 2019).

Em adição, a sua eficácia foi estudada em um experimento com 30 gatos a partir da administração da pomada de aciclovir 0,5% a cada 5 horas que procedeu na eliminação das lesões oculares causadas por FHV-1 após 12 dias (BERGMANN *et al.*, 2019).

2.5 Tratamentos alternativos

Para outras possibilidades de tratamentos contra o FHV-1 são indicadas as terapias não convencionais, com o uso de proteínas como os interferons, imunoglobulinas e lisina, demonstrados na tabela 3.

Tabela 3 – Continuação.

Princípio ativo	Tipo	Efeito <i>in vitro</i>	Estudo controlado <i>in vivo</i>	Efeito <i>in vivo</i>	Indicação	Nota
Interferon- α	Interferon	Sim	Sim	Sim	Infecção por FHV-1	Eficácia controversa
Interferon- ω	Interferon	Sim	Sim	Questionável	Infecção por FHV-1	Comprovado
Imunoglobulina	Imunoglobulina	Sim	Sim	Sim	Infecção aguda por FHV-1	Eficaz na melhora clínica aguda
L-lisina	Aminoácido	Sim	Sim	Questionável	Infecção por FHV-1	Eficácia controversa

Fonte: Adaptada de BERGMANN *et al.*, 2019.

2.5.1 Interferons

Os interferons são glicoproteínas próprias de um organismo que tenha sistema imune e representam uma função marcante na defesa contra vírus e regulamentação do crescimento celular. Há dois tipos de interferons, o tipo I composto por IFN alfa, beta e ômega (IFN- α , IFN- β e IFN- ω) que são majoritariamente liberados por leucócitos infectados por vírus e tipo II constituído pelo IFN gama (IFN- γ), secretados por linfócitos T ativado e células *natural killers* (NK) após contato com células infectadas por vírus. O IFN do tipo I é o mais promissor no tratamento viral e seu mecanismo de ação é a partir da ligação das imunoglobulinas à receptores específicos localizados nas superfícies das células com o vírus e, em macrófagos, é capaz de induzir a expressão de várias citocinas com o objetivo de eliminar microrganismos (BERGMANN *et al.*, 2019).

Na administração oral ainda não é comprovado a eficiência, já que os IFNs são quebrados no duodeno, porém em estudos sobre a evidência da possível eficácia das imunoglobulinas contra o FHV-1 de forma oral, tem-se utilizado a administração de IFNs humanos e felinos. Vale salientar que em gatos, o uso do IFN- α deve ser administrado via parenteral e que após 3 a 7 semanas acontece um decréscimo de eficácia em virtude da produção de anticorpos neutralizantes pelo animal (BERGMANN *et al.*, 2019). Do mesmo modo, a forma oral não parece ser competente no tratamento de acometimento ocular por FHV-1, uma vez que o estímulo de efeitos na extensão ocular em gatos é mínimo (GOULD, 2011). Logo, não é recomendado o seu uso já que existe a disponibilidade do fanciclovir para lesões oculares (BERGMANN *et al.*, 2019).

É comprovado que, *in vitro*, o IFN- α humano é virostático, no entanto, no que se diz respeito à efetividade contra o FHV-1 *in vivo* é contraditória. Além do mais, os efeitos antivirais do IFN- ω foram mais expressos que os IFN- α , já que a glicoproteína ômega é de uso veterinário, logo, os gatos não produzem anticorpos após a administração parenteral (BERGMANN *et al.*, 2019). Foi constatado que o IFN- ω felino é eficiente contra o FHV-1 *in vitro*, mas os estudos experimentais com doses convencionais de citocina apresentam pouco eficácia *in vivo* contra a infecção por FHV-1. A ministração oral em baixas doses de citocinas é eficiente tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Além do que ensaios clínicos expressaram que baixas concentrações de citocinas podem incitar o emprego do equilíbrio na resposta Th1 / Th2 do paciente (FIORITO *et al.*, 2016).

2.5.2 Imunoglobulinas

A utilização de imunoglobulinas específicas do FHV-1 foi evidenciada no tratamento de gatos com infecção natural e experimental, com decréscimo significativo dos sinais clínicos durante o curso agudo da doença. Um estudo experimental foi exercido com a administração de anticorpos contra o FHV-1 por via intravenosa, demonstrando uma melhora clínica quando comparado com grupo controle (BERGMANN *et al.*, 2019).

De acordo com um estudo realizado por Umehashi *et al.* (2002), 22 gatos infectados com FHV-1 e/ou calicivírus felino (FCV) com sinais clínicos agudos de rinotraqueíte não superior a 7 dias receberam imunoglobulinas durante 3 dias consecutivos (1x ao dia via subcutâneo e 3x ao dia via tópica em olhos, cavidade oral e nasal) e, adicionalmente, animais com sintomatologia extra receberam terapia de suporte. Enquanto 20 gatos formaram o grupo controle que foram tratados com soro fisiológico. Após 3 dias, somente o grupo do estudo mostrou melhora significativa comparado ao grupo controle, que só apresentou melhora após o sétimo dia. E a partir do dia 7 não foi detectada nenhuma diferença entre os grupos (UMEHASHI *et al.*, 2002, apud BERGMANN *et al.*, 2019). Logo, conclui-se que as imunoglobulinas invocam uma melhora mais ligeira e por isso seu emprego é recomendado (BERGMANN *et al.*, 2019).

2.5.3 Lisina

A lisina é um aminoácido essencial para os gatos, ou seja, é necessária sua ingestão na alimentação, assim como a arginina. A função da L-arginina no organismo é na síntese de óxido nítrico e sinalização intracelular induzida por lipopolissacarídeo e que a queda da concentração plasmática pode estar correlacionada a um perigo grave de hiperamonemia e encefalopatia (CAVE *et al.*, 2014).

Sabe-se que o genoma do herpesvírus felino tipo 1 é composto por várias proteínas virais, incluindo 20 aminoácidos comuns, como a L-lisina e L-arginina. Compreende-se ainda mais que a mesma via é utilizada para o transporte de L-lisina e L-arginina pelo vírus no decorrer da replicação, gerando um potencial de competição entre os dois aminoácidos. Logo, foi insinuado que a proporção entre os componentes é mais crítica do que a concentração plasmática para obter um resultado inibitório na replicação viral (CAVE *et al.*, 2014), uma vez que a lisina atua como um inibidor competitivo da arginina no decurso da síntese do nucleocapsídeo viral (GOULD, 2011).

A eficiência da suplementação por lisina em gatos com herpesvírus felino 1 é contraditória, uma vez que estudos experimentais mostram que a melhora com o uso do aminoácido é mínima em comparação à grupos controles e que provavelmente o resultado seria atingido mesmo sem o uso do medicamento (CAVE *et al.*, 2014). Um estudo com 144 gatos e filhotes receberam um bolus diário de lisina no decorrer de 5 meses. O tratamento não diminuiu a frequência ou severidade da sintomatologia clínica quando comparado com 147 gatos do grupo controle, concluindo que o medicamento não provou ser eficaz na prevenção da URTD (CAVE *et al.*, 2014). E outro amplo estudo controlado com 261 gatos de abrigo obteve conclusões similares, reportando ainda que alguns gatos do grupo de estudo desenvolveram mais sinais clínicos graves que o grupo controle (DRAZENOVICH *et al.*, 2009). Resumindo, os elementos presentes acordam que há pouco mérito científico em indicar o tratamento com L-lisina para gatos com controle de URTD atribuíveis à infecção por FHV-1 (CAVE *et al.*, 2014).

3. CONCLUSÃO

A rinotraqueíte viral felina é uma doença de importância epidemiológica, uma vez que tem uma alta taxa de transmissão e dificuldade na inibição do vírus durante o curso da doença. O herpesvírus felino 1 é o principal agente causador da FVR que dispõe da particularidade de latência, dificultando o tratamento. O uso de antivirais é recomendado porque atua diretamente no vírus, diminuindo a disseminação viral, mas sua disponibilidade e preço pode ser um viés na sua utilização. Além disso, tem-se as terapias alternativas com o intuito de auxiliar no tratamento da doença e evitar a disseminação do vírus com o objetivo de diminuir a prevalência da patologia.

Atualmente o protocolo comum é o uso do tratamento suporte, principalmente com o antibiótico, para combater a sintomatologia clínica e melhorar a condição do animal a fim de sanar a doença. Porém, durante esse período o paciente dissemina o vírus e tem a possibilidade de ter a expressão da latência.

Por isso é importante o uso concomitante dos antivirais, acelerando a melhora do gato e diminuindo a contaminação para outros animais. Os antivirais de uso rotineiro são o fanciclovir e cidofovir devido a comprovação de eficácia, já que os outros antivirais são tóxicos e, muitas vezes, ineficientes. Ademais, tem-se uma outra possibilidade para ampliar as opções de terapia contra o FHV-1, que são os fármacos alternativos, compostos por imunoglobulina e interferons.

As imunoglobulinas demonstram resultados superiores em estudos experimentais, comprovando que o seu uso é mais otimizado no curso inicial da doença, com até 7 dias de infecção, debelando os sinais clínicos mais rapidamente quando comparados ao grupo controle. Já os interferons tem estudos controversos, mostrando resultados indefinidos e não comprovando o amparo no tratamento da doença. Sua administração oral tem sido contestada e a aplicação local ou subcutânea, em baixas doses, podem representar em uma melhoria nos sinais clínicos ao assistir a resposta imunológica adaptativa do paciente.

A suplementação de L-lisina já é comprovada que não possui eficiência em estudos anteriores e ainda há relatos de casos de piora clínica com o uso do aminoácido, por isso é importante frisar que o seu uso não deve ser recomendado.

Portanto, após as pesquisas realizadas conclui-se que o fármaco fanciclovir tem potencial no tratamento de herpesvirose e que, embora os estudos do uso de interferons e ILs estejam mostrando resultados moderados, ainda é importante a

realização de mais ensaios clínicos e estudos de controle para avaliar e garantir a eficácia do uso desses fármacos no tratamento contra o FHV-1.

REFERÊNCIAS

- BERGMANN, M.; BALLIN, A.; SCHULZ, B.; DÖRFELT, R.; HARTMANN, K. Treatment of acute viral feline upper respiratory tract infections. **Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere – Heimtiere**, Alemanha, v. 47, n.2, p. 98-110, 2019.
- BERGMANN, M.; SPECK, S.; RIEGER, A.; TRUYEN, U.; HARTMANN, K.; Antibody response to feline herpesvirus-1 vaccination in healthy adult cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Alemanha, v. 22, n. 2, p. 329-338, 2020.
- CAVE, N.; DENNIS, K.; GOPAKUMAR, G.; DUNOWSKA, M. Effects of physiologic concentrations of L-lysine on in vitro replication of feline herpesvirus 1. **American Journal of Veterinary Research**, Nova Zelândia, v. 75, n. 6, 2014.
- DRAZENOVICH, T. L.; FASCETTI, A. J.; WESTERMEYES, H. D.; SYKES, J. E.; BANNASCH, M. J.; KASS, P. H.; HURLEY, K. F.; MAGGS, D. J. Effects of dietary lysine supplementation on upper respiratory and ocular disease and detection of infectious organisms in cats within an animal shelter. **American Journal of Veterinary Research**, Califórnia, v. 70, n. 11, 2009.
- FIORITO, F.; CANTIELLO, A.; GRANATO, G. E.; NAVAS, L.; DIFFIDENTI, C.; DE MARTINO, L.; MAHARAJAN, V.; OLIVIERI, F.; PAGNINI, U.; IOVANE, G. Clinical improvement in feline herpesvirus 1 infected cats by oral low dose of interleukin-12 plus interferon-gamma. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, Itália, v. 48, p. 41-47, 2016.
- GASKELL, R.; DAWSON, S.; RADFORD, A.; THIRY, E. Feline herpesvirus. **Veterinary Research**, Reino Unido, v. 38, n. 2, p. 337-354, 2007.
- GOULD, D. Feline Herpesvirus-1. Ocular manifestations, diagnosis and treatment options. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Reino Unido, v. 13, n. 5, p. 333-346, 2011.
- HENZEL, A.; CELSO, M.; BRUM, S.; LAUTERT, C.; MARTINS, M.; LOVATO, L. T.; WEIBLEN, R. Isolation and identification of feline calicivirus and feline herpesvirus in southern brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, Rio Grande do Sul, p. 560-568, 2012.
- KOLB, A. W.; LEWIN, A. C.; MOELLER TRANE, R.; McLELLAN, G. J.; BRANDT, C. R. Phylogenetic and recombination analysis of the herpes-virus genus varicellovirus. **BMC Genomics**, Wisconsin, v. 18, n. 1, 2017.
- KOPECNY, L.; MAGGS, D. J.; LEUTENEGGER, C. M.; JAONSON, L. R. Effects of famciclovir in cats with spontaneous acute upper respiratory tract disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Califórnia, v. 22, n. 6, p. 492-499, 2020.
- LEE, Y.; MAES, R.; KIUPEL, M.; NAUWYNCK, H.; SOBOLL HUSSEY, G. Characterization of feline herpesvirus-1 deletion mutants in tissue explant cultures. **Virus Research**, Michigan, v. 284, 2020.

LEWIN, A. C.; COGHILL, L. M.; McLELLAN, G. J.; BENTLEY, E.; KOUSOULAS, K. G. Genomic analysis for virulence determinants in feline herpesvirus type-1 isolates. **Virus Genes**, Los Angeles, v. 56, n. 1, p. 49-57, 2020.

REINHARD, C. L.; McCOBB, E.; STEFANOVSKI, D.; SHARP, C. R. A randomized, placebo-controlled clinical trial of famciclovir in shelter cats with naturally occurring upper respiratory tract disease. **Animals (Basel)**, Filadélfia, v. 10, n. 9, p. 1-12, 2020.

STILLES, J.; Feline Herpesvirus. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Elsevier, Indiana, v. 18, n. 3, p. 178-185, 2003.

SYNOWEIC, A.; GRYNIUK, I.; PACHOTA, M.; *et al.* Cat flu: Broad spectrum polymeric antivirals. **Antiviral Research**, Polônia, v. 170, 2019.

THOMASY, S. M.; MAGGS, D. J. A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus type 1. **Veterinary Ophthalmology**, Califórnia, v. 19, p. 119-130, 2016.

ZHANG, J.; LI, Z.; HUANG, J.; CHEN, S.; YIN, H.; TIAN, J.; QU, L. miR-101 inhibits feline herpesvirus 1 replication by targeting cellular suppressor of cytokine signaling 5 (SOCS5). **Veterinary microbiology**, China, v. 245, 2020.

ZIROFSKY, D.; REKERS, W.; POWELL, C.; HAWLEY, J.; VIER, J.; LAPPIN, M. Feline Herpesvirus 1 and Mycoplasma spp. Conventional PCR Assay Results From Conjunctival Samples From Cats in Shelters With Suspected Acute Ocular Infections. **Topics in Companion Animal Medicine**, Colorado, v. 33, n. 2, p. 45-48, 2018.