

CALICIVIROSE SISTÊMICA: UMA ENFERMIDADE EMERGENTE ASSOCIADA AO CALICIVÍRUS FELINO

BECKER, Alice Silveira ¹;
MONTEIRO, Francielle Liz ²;
COSTA, Fernanda Vieira Amorim ³;
LIMA, Marcelo de ⁴;
FISCHER, Geferson ⁴;
HÜBNER, Silvia de Oliveira ⁴.

Recebido: 20/02/2020

Aceito: 27/04/2020

¹Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas; ²Pós-Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas; ³Professora, Doutora, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ⁴Professor(a), Doutor(a), Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

RESUMO

O calicivírus felino está distribuído mundialmente na população de gatos domésticos, estando geralmente associado a um complexo de doenças que afetam o sistema respiratório e cavidade oral, e incluem conjuntivite, rinosinusite, lacrimejamento, ulceração na mucosa oral e gengivite. Embora ainda não descrito no Brasil, nas últimas décadas alguns países têm relatado surtos envolvendo cepas de calicivírus denominadas de Calicivírus Virulento Sistêmico (*Virulent Systemic Feline Calicivirus*, VS-FCV) causando uma enfermidade nova, denominada de Calicivirose Sistêmica. Tal desordem clínica tem um mecanismo complexo e ainda pouco compreendido, que parece afetar mais gravemente gatos adultos e vacinados, resultando em altas taxas de mortalidade. Neste sentido, tanto a enfermidade como o seu agente etiológico vêm se tornando uma preocupação cada vez maior na medicina veterinária. Esta revisão acerca da Calicivirose Sistêmica aborda as características das cepas virais envolvidas, bem como sinais clínicos, métodos de diagnóstico, e possíveis alternativas de tratamento e prevenção.

Palavras-chave: Gato doméstico. Calicivírus Virulento Sistêmico. VS-FCV. Virulência.

INTRODUÇÃO

O calicivírus felino (*Feline calicivirus* - FCV) é responsável pelo desenvolvimento de ulcerações em cavidade oral e sinais clínicos de doenças do trato respiratório superior, como espirros, tosse e secreção nasal, ou ainda formas menos comuns da enfermidade que incluem artrite aguda e pneumonia (PESAVENTO et al., 2008). Em muitos casos, pode estar associado ao herpesvírus felino tipo 1 (*Felid alphaherpesvirus 1* - FeHV-1), causando doenças do trato respiratório superior em gatos (COHN, 2011; ICTV, 2018).

Nos últimos anos, uma forma mais grave da doença vem sendo descrita em diferentes países da América do Norte (ABD-ELDAIM et al., 2005; HURLEY et al., 2004; PEDERSEN et al., 2000; SCHORR-EVANS et al., 2003), Europa (BATTILANI et al., 2013; CARINGELLA et al., 2019; COYNE et al., 2006a; DESCHAMPS et al., 2015; MEYER et al., 2011; REYNOLDS et al., 2009; WILLI et al., 2016) e Ásia (GUO et al., 2018). Nestes relatos, houve o isolamento de cepas de FCV altamente virulentas, as quais foram denominadas de calicivírus virulento associados à doença sistêmica (*Virulent Systemic Feline Calicivirus*, VS-FCV). Os animais envolvidos apresentavam sinais clínicos compatíveis com a Calicivirose Clássica, além de manifestações sistêmicas descritas como edema facial e de membros, lesões crostosas e ulceradas na epiderme, claudicação, febre, letargia e inapetência. O VS-FCV afeta tanto animais jovens como adultos, vacinados e não vacinados, e pode estar envolvido com altas taxas de morbidade e mortalidade (FOLEY et al., 2006; WILLI et al., 2016).

Esta revisão teve como objetivo fazer uma descrição e atualização acerca da Calicivirose Sistêmica, abordando tanto características das cepas clássicas de FCV quanto fatores frequentemente observados em cepas virulentas. Principais sinais clínicos, formas de realização e obtenção do diagnóstico definitivo, além de medidas a serem tomadas frente a casos da enfermidade, tanto para tratamento como prevenção, também são abordadas. O VS-FCV é um agente pouco compreendido tanto em sua origem quanto em sua patogenia, sendo essencial o conhecimento por médicos veterinários de sua existência. O reconhecimento de sinais clínicos associados à manifestação e controle da transmissão em casos de surto são de suma importância no meio clínico. Embora no Brasil não existam

relatos descritos de VS-FCV até o presente, o desconhecimento da enfermidade pode estar associado a falta de diagnóstico em nosso país.

ETIOLOGIA

O FCV pertence à família *Caliciviridae* e gênero *Vesivirus* (ICTV, 2018). É um vírus não envelopado, com genoma RNA fita simples de polaridade positiva, com cerca de 7,7 kilobases (COYNE et al., 2012). O genoma contém três fases abertas de leitura (*open reading frame*, ORF). A ORF1 codifica as proteínas não-estruturais, a ORF2 codifica a principal proteína do capsídeo (*viral protein 1*, VP1) e a ORF3 codifica uma proteína estrutural menor (VP2) (PESAVENTO et al., 2008). A ORF2 possui seis regiões distintas (A-F), sendo as regiões A, B, D e F mais conservadas, e C e E, mais variáveis. A região E é ainda composta por duas regiões hipervariáveis (HVR) nas porções 5' e 3', separadas por uma região mais conservada ao centro (*conE*) (RADFORD et al., 1999; SEAL et al., 1993).

A caracterização e análise das diferentes cepas de FCV ocorre pela diferença encontrada nas porções hipervariáveis da região E (RADFORD et al., 2000). Além disso, esta região possui os principais epítomos reconhecidos pelos linfócitos B do hospedeiro, sendo alvo importante para a resposta imune contra o FCV. Apesar de todas as cepas de FCV serem classificadas em um mesmo sorotipo (POVEY; INGERSOLL, 1975), o agente possui alta variabilidade genética e antigênica, o que gera uma alta diversidade de cepas e a formação de uma árvore filogenética em formato de “estrela” (cada novo isolado não se encaixa em nenhum grupo com características semelhantes), e nem mesmo cepas causadoras da enfermidade sistêmica podem ser agrupadas (GUO et al., 2018; POULET, 2016). A alta variabilidade pode contribuir ainda para a formação de cepas hipervirulentas e interferir no desenvolvimento de imunidade que confira proteção contra uma ampla variedade de cepas (RADFORD et al., 2007). Nenhuma relação entre características genéticas e a enfermidade sistêmica pôde ser definida, e a cada novo relato, diferentes cepas parecem estar envolvidas (CARINGELLA et al., 2019; PRIKHODKO et al., 2014). Curiosamente, foi relatado a presença de cepas de VS-FCV infectando o núcleo de células acometidas, embora, assim como outros vírus de genoma RNA, a infecção seja normalmente restrita ao citoplasma celular, local onde realizam seu ciclo replicativo (PESAVENTO et al., 2008).

Outras formas de classificação foram, entretanto, sugeridas. Uma considerável variação genética foi identificada a partir do sequenciamento de cepas envolvidas nos diversos surtos de VS-FCV, demonstrando que estas parecem surgir de diferentes origens (FOLEY et al., 2006). Assim, uma classificação de acordo com regiões geográficas onde ocorreram, por exemplo, poderia ser adotada (COYNE et al., 2012). Ainda, pode-se utilizar a classificação de acordo com o grau de similaridade com a cepa FCV-F9, amplamente utilizada em vacinas comerciais, que divide as cepas em grupos com similaridade >90% com FCV-F9 (grupo I) e com similaridade <80% com FCV-F9 (grupo II). Algumas cepas de VS-FCV foram alocadas no grupo I e outras no grupo II, por exemplo, a cepa FCV-Ari, primeiro isolado relacionado a VS-FCV (PEDERSEN et al., 2000), foi classificada no grupo I e a cepa FCV-Diva no grupo II (SCHORR-EVANS et al., 2003). No Brasil, o sequenciamento genético de cepas de calicivírus clássicas, isoladas em abrigos, baseadas em regiões conservadas da proteína VP1 do capsídeo (A e B) demonstrou uma similaridade de 73,4% a 96,1% com a cepa FCV-F9 (PEREIRA et al., 2018).

ORIGEM DAS CEPAS DE VS-FCV

O mecanismo de formação das cepas hipervirulentas de FCV ainda é pouco compreendido, e diversas teorias já foram sugeridas. Sabe-se que um único animal pode se infectar com diferentes cepas de FCV simultaneamente, cada uma proveniente de diferentes origens (SYKES, 2014), e que eventos de recombinação entre essas cepas podem originar novas cepas (COYNE et al., 2012). Sugere-se que evoluções regionais de cepas de FCV poderiam dar origem a formas mais virulentas que causariam a enfermidade sistêmica (RADFORD; GASKELL, 2011). *In vitro*, algumas cepas virulentas aparentam ter uma disseminação em cultivo celular mais rápida do que cepas não virulentas (OSSIBOFF et al., 2007). Efeito citopático já foi identificado seis horas após a inoculação de uma cepa de VS-FCV em cultivo celular (GUO et al., 2018).

Mecanismos de escape do sistema imune, como mutações em regiões hipervariáveis do genoma, resultam em um maior tempo de permanência no organismo e possível formação das cepas hipervirulentas. Nesse sentido, gatos denominados carreadores assintomáticos, onde o FCV permanece em replicação ativa em tecidos da orofaringe sem, entretanto,

causar sinais clínicos, podem ser uma fonte do surgimento de VS-FCV (COYNE et al., 2006b; RADFORD et al., 2007).

A taxa de mutações ocorridas por substituição de nucleotídeos no FCV foi considerada uma das mais altas já relatadas entre todas as famílias virais. Assim como outros agentes de genoma RNA, o FCV sofre mutações frequentes durante o processo de replicação, pela baixa fidelidade de leitura da fita molde e pela incapacidade de correção de erros pela RNA polimerase viral. Além disso, locais de alta densidade populacional permitem uma maior circulação de cepas entre os animais, o que também pode contribuir para o surgimento de cepas hipervirulentas. Nestes ambientes, infecções por mais de uma cepa podem ocorrer no mesmo animal simultaneamente, e recombinações entre estas cepas podem ocorrer durante o processo replicativo, originando uma progênie viral composta por regiões genômicas de ambas as cepas infectantes (COYNE et al., 2012; RADFORD et al., 2007).

A variabilidade entre cepas de VS-FCV muda consideravelmente, parecendo existir uma maior similaridade entre cepas identificadas em mesmas regiões, como demonstrado na comparação entre as cepas FCV-Diva 24 e FCV-33585, identificadas no estado de Massachussets, USA, em períodos próximos, que possuíam uma similaridade de 96,8% (RONG et al., 2006; SCHORR-EVANS et al., 2003). Quando a cepa FCV-33585 foi comparada com a cepa UTCVM-H2, identificada no Tennessee/USA em 2005, a similaridade foi de 66,7% (ABD-ELDAIM et al., 2005; RONG et al., 2006). Além disso, padrões na alteração de alguns aminoácidos ou na glicosilação destes aminoácidos parecem ocorrer em algumas variantes (FCV-Diva 24, FCV-Diva 15 e FCV-33585) (RONG et al., 2006). Entretanto, tais características não ocorrem em todas as cepas de VS-FCV (ABD-ELDAIM et al., 2005; FOLEY et al., 2006; RONG et al., 2006). Existe a suspeita de que a glicosilação de determinados resíduos de aminoácidos poderia participar de mecanismos de evasão do sistema imunológico no hospedeiro (BATTILANI et al., 2013), contribuindo assim para um incremento da virulência nestas variantes. O sistema imune do hospedeiro também parece interferir no aparecimento de novas variantes do vírus, através de respostas imunomediadas que muitas vezes acabam atuando como uma “seleção positiva” de cepas mais resistentes (COYNE et al., 2012).

EPIDEMIOLOGIA

O FCV tem distribuição mundial, e a forma sistêmica da enfermidade já foi descrita tanto em felinos domésticos quanto selvagens (HARRISON et al., 2007). O primeiro relato de VS-FCV surgiu em 2000, no estado da Califórnia, USA (PEDERSEN et al., 2000), seguido de relatos subsequentes no mesmo país (ABD-ELDAIM et al., 2005; HURLEY et al., 2004; SCHORR-EVANS et al., 2003), e com posteriores descrições na Europa (BATTILANI et al., 2013; CARINGELLA et al., 2019; COYNE et al., 2006a; DESCHAMPS et al., 2015; MEYER et al., 2011; REYNOLDS et al., 2009; WILLI et al., 2016) e na Ásia (GUO et al., 2018). No Brasil, não existem relatos descritos de VS-FCV, embora infecções pelo FCV tenham sido demonstradas em animais domésticos e selvagens, tanto em estudos sorológicos quanto por técnicas moleculares (CASTRO et al., 2015; FILONI et al., 2006; FILONI et al., 2012; FURTADO et al., 2017; HENZEL et al., 2012; HENZEL et al., 2013; JOHANN et al., 2009; LARA et al., 2017; PEREIRA et al., 2018; BATISTA et al., 2005).

A Calicivirose, seja clássica ou sistêmica, está associada principalmente a locais de alta densidade populacional, como colônias e abrigos, com altos índices de prevalência de animais infectados (COYNE et al., 2012). Como fator de risco, além da alta concentração de animais, são os animais não castrados, provavelmente por se envolverem mais em brigas por acasalamento ou disputas territoriais (BERGER et al., 2015).

Animais adultos e vacinados parecem ser mais acometidos pelo VS-FCV, diferente do que se observa na forma clássica, que frequentemente ocorre em animais jovens e não vacinados (FOLEY et al., 2006). Tal constatação é amplamente discutida nos relatos. Há descrições com a recuperação de filhotes após tratamento sintomático e o agravamento progressivo do quadro em animais adultos, com conseqüente óbito ou realização de eutanásia (WILLI et al., 2016).

Alguns autores sugerem que a vacinação poderia oferecer proteção somente a curto prazo (COYNE et al., 2006a). No primeiro surto descrito na Europa, dois animais sintomáticos que se recuperaram, haviam recebido reforço vacinal recente, o que indicaria proteção vacinal. Entretanto, um animal também com reforço recente veio a óbito (COYNE et al., 2006a). Importante ressaltar que, dentre os recuperados, havia um animal do mesmo abrigo de

onde vieram os filhotes que possivelmente deram início ao surto, sugerindo uma provável resistência à cepa virulenta (COYNE et al., 2006a). Ainda, há suspeitas de que as próprias variantes vacinais seriam capazes de causar sinais clínicos e transmissão do FCV após a vacinação de animais com vacinas de vírus vivo modificado (RADFORD et al., 2007). Permanece o questionamento se este fator poderia ou não contribuir em casos de VS-FCV, nos quais animais vacinados permaneceriam como portadores assintomáticos das cepas vacinais. A transmissão ocorre principalmente pelo contato com as secreções nasais e orais dos animais infectados, sendo que na forma sistêmica há também a possibilidade de transmissão pelo contato com secreções de lesões da epiderme que poderiam conter partículas víricas (REYNOLDS et al., 2009). A transmissão do FCV através da pulga *Ctenocephalides felis* também já foi demonstrada, pela ingestão das fezes ou do próprio ectoparasita, durante o comportamento de lambadura dos gatos (MENCKE et al., 2009). O vírus da doença hemorrágica em coelhos (*Rabbit Hemorrhagic Disease Virus – RHDV*), pertencente à família *Caliciviridae* (ICTV, 2018) e tido como uma referência comparativa nos primeiros relatos de VS-FCV, pela similaridade do quadro descrito até então, também já foi detectado em vetores como pulgas, moscas e mosquitos (PATEL; HELNDENS, 2009), sugerindo que estes insetos poderiam ter um papel importante na transmissão de diferentes cepas de FCV. A figura do médico veterinário ou do tutor como possível fonte de infecção entre felinos, pela transmissão via fômites, deve ser considerada. Em diferentes relatos, animais dos próprios veterinários ou de funcionários dos estabelecimentos veterinários também manifestaram a enfermidade e vieram a óbito, o que pode estar relacionado a infecção por cepas carregadas nas roupas ou mãos de seus proprietários (DESCHAMPS et al., 2015; PEDERSEN et al., 2000; SCHORR-EVANS et al., 2003; SYKES, 2014). Esse fato deve servir de alerta para a descontaminação rigorosa de fômites e do ambiente, além da necessidade da utilização de luvas e outros materiais descartáveis pelas pessoas que estiveram em contato com animais possivelmente infectados. A resistência ambiental do agente poderia também contribuir para a sua transmissão. Assim como outros vírus não envelopados, o FCV possui resistência prolongada no ambiente, e sua inativação nem sempre ocorre com o uso de desinfetantes comuns (DESCHAMPS et al., 2015), podendo permanecer viável por dias a semanas dependendo das condições de temperatura e umidade (RADFORD et al., 2007).

PATOGENIA E SINAIS CLÍNICOS

O VS-FCV é capaz de infectar, além das células epiteliais do trato respiratório superior, como ocorre com o FCV clássico, células do endotélio de vasos, fígado, pâncreas e pulmões (SYKES, 2014). Esta capacidade ainda não está completamente elucidada, contudo, sabe-se que a ligação do vírus às células do hospedeiro ocorre pelo receptor fJAM-A (*feline junctional adhesion molecule A*), que se localiza nas junções entre células epiteliais e endoteliais (PESAVENTO et al., 2008). Além disso, mutações poderiam levar a uma mudança no receptor a ser utilizado pelo agente para entrada na célula, obtendo assim a capacidade de infectar as células endoteliais (REYNOLDS et al., 2009).

O período de incubação da VS-FCV varia entre um e cinco dias em animais hospitalizados, e até 12 dias em animais em domicílio (RADFORD et al., 2009). A infecção clássica pelo FCV está associada a lesões na cavidade oral, na forma de vesículas e úlceras na língua e palato, além de gengivoestomatite crônica (BERGER et al., 2015). Em alguns casos, há o envolvimento do trato respiratório inferior, caracterizado por pneumonia (RODRIGUEZ et al., 2014), e menos comumente, infecção no trato gastrointestinal, onde o FCV já foi identificado, juntamente com o norovírus felino, causando quadros de diarreia aguda em filhotes (CASTRO et al., 2015).

Após a infecção, o FCV é excretado por cerca de 30 dias. Porém, nos gatos carreadores assintomáticos, este período pode se estender por meses, anos ou até mesmo por toda a vida do animal. A excreção pode ocorrer de forma contínua ou intermitente, tornando estes indivíduos potenciais fontes de transmissão na população felina (RADFORD et al., 2009).

Inicialmente, acreditava-se que a Calicivirose Sistêmica ocorria na forma de surtos, como descrito nos primeiros relatos da enfermidade (HURLEY et al., 2004; PEDERSEN et al., 2000; REYNOLDS et al., 2009; SCHORR-EVANS et al., 2003). Cepas virulentas originadas em animais de abrigo, as quais possuíam uma resistência individual, poderiam gerar uma manifestação sistêmica e fatal ao infectar indivíduos suscetíveis (COYNE et al., 2006a), e a introdução destes animais de abrigo em ambiente hospitalar parece ser o fator desencadeante de cada novo surto da doença (HURLEY; SYKES, 2003).

Conforme novas descrições surgiam, observou-se que a enfermidade poderia também ocorrer em casos isolados, principalmente em animais com patologias concomitantes, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (*Feline immunodeficiency virus* – FIV) (BATTILANI et al., 2013) ou gastroenterite parasitária (MEYER et al., 2011), nos quais uma imunossupressão prévia comprometeria a capacidade do animal de combater infecções por cepas de FCV clássicas (BATTILANI et al., 2013). Nestas situações, animais contactantes com os acometidos não manifestaram a enfermidade.

A Calicivirose Sistêmica pode, inicialmente, se manifestar como um quadro clínico respiratório mais grave, com animais em tratamento que não respondem com melhora clínica. Posteriormente, começam a surgir sinais da enfermidade sistêmica, manifestada por edema generalizado, principalmente em face e membros, lesões ulcerativas em plano nasal, margem de orelhas, ao redor dos olhos ou em região distal dos membros (RADFORD et al., 2009), além de febre e icterícia (COYNE et al., 2006a; MEYER et al., 2011). Como possíveis consequências do quadro clínico, também foram relatados falência múltipla de órgãos, sangramentos e coagulação intravascular disseminada (RADFORD et al. 2009; SYKES, 2014). Os primeiros relatos de VS-FCV relatavam uma febre hemorrágica, como uma referência ao RHDV (PEDERSEN et al., 2000). Entretanto, Hurley et al. (2004), identificando poucos animais com distúrbios hemorrágicos durante um surto, sugeriram a VS-FCV como uma nova denominação para a enfermidade, termo este utilizado atualmente.

A vasculite parece estar associada a produção de citocinas pelas células do hospedeiro. Estudos prévios identificaram a interleucina 10 (IL-10), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a proteína inflamatória de macrófagos 1 alfa (MIP-1 α) como as citocinas mais expressas durante a infecção pelo VS-FCV (FOLEY et al., 2006). Focos hemorrágicos são detectados no pâncreas, juntamente com necrose e saponificação da gordura subjacente, além de necrose e infiltração neutrofílica no baço. Lesões pulmonares são caracterizadas por uma pneumonia broncointersticial (MEYER et al., 2011).

A cada novo relato, diferentes cepas pareciam estar envolvidas, todas causando sinais compatíveis com a Calicivirose Sistêmica (RADFORD et al., 2007). Um agravamento clínico parece ocorrer a cada nova descrição, sugerindo um incremento da virulência das cepas

conforme a progressão do surto (DESCHAMPS et al., 2015). Tal achado poderia se dar por um aumento de títulos virais entre um animal infectado e outro, podendo assim causar sinais clínicos mais precoces e graves.

Uma resistência individual de determinados animais também foi sugerida. Em alguns casos descritos, incluindo surtos, animais que possuíam contato direto com os felinos acometidos apresentaram sinais mais brandos e se recuperaram, ou até mesmo não manifestaram nenhum sinal clínico associado à forma clássica ou sistêmica da enfermidade (COYNE et al., 2006a; MEYER et al., 2011; PEDERSEN et al., 2000). Um fator semelhante ao RHDV, no qual algumas raças de coelhos parecem ser resistentes ao vírus (PATEL; HELDENS, 2009), poderia ocorrer na VS-FCV, de forma que alguns animais poderiam ser resistentes ao vírus e não serem acometidos pela forma sistêmica. Entretanto, é importante ressaltar que alguns dos animais que não manifestaram a forma sistêmica eram oriundos dos mesmos abrigos de onde vieram os animais possíveis desencadeantes dos surtos (COYNE et al., 2006a).

Há ainda a sugestão de que a VS-FCV possa ser manifestada por diferentes quadros, que variam quanto a gravidade dos sinais clínicos. Dois padrões de manifestação da enfermidade já foram sugeridos, com alguns animais demonstrando somente sinais brandos, e outros mais gravemente acometidos. Comorbidades poderiam contribuir para o agravamento do quadro. Lesões ulcerativas de pele, juntamente com outros sinais clínicos de FCV, como descarga ocular e nasal, úlceras orais, apatia e febre, são os únicos sinais descritos em alguns casos (REYNOLDS et al., 2009). Além disso, a possibilidade de alguns casos serem somente manifestações mais severas da Calicivirose Clássica também não podem ser descartadas (WILLI et al., 2016).

DIAGNÓSTICO

Quando acometidos pela doença clássica, os animais geralmente são diagnosticados pelo veterinário com base nos achados clínicos e na resposta positiva ao tratamento. Entretanto, é essencial a confirmação do diagnóstico através de exames laboratoriais. Os principais exames utilizados para diagnóstico são o isolamento viral em cultivo celular e a detecção molecular de proteínas ou ácido nucléico viral a partir de amostras clínicas (MELI et al., 2018).

No isolamento viral, o efeito citopático observado na linhagem de rim felino (*Crandell Rees feline kidney* - CRFK) é caracterizado por arredondamento e agregação celular, cariopícnose e eventual desprendimento da monocamada de células (GUO et al., 2018; RADFORD et al., 2007). Entretanto, pelo seu rápido crescimento e destruição dos cultivos celulares e pela similaridade de efeito com outros vírus, técnicas adicionais devem ser realizadas para a confirmação (RADFORD et al., 2009). Além disso, devido ao processo de isolamento viral ser mais demorado, é dada maior ênfase ao diagnóstico molecular. Para identificação molecular é realizada a técnica de reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa (RT-PCR), convencional, ou variações, como *nested*-PCR ou PCR em tempo real, a fim de aumentar a sensibilidade do teste (RADFORD et al., 2009). Para a detecção de material genético viral, recomenda-se utilizar regiões mais conservadas do genoma, como as regiões A-B da ORF2 ou regiões da ORF1 (MARSILIO et al., 2005, MELI et al., 2018).

Como amostras, para ambas as técnicas, utiliza-se o material coletado através de *swabs* de mucosa (nasais, orais, conjuntivais ou de orofaringe) e, em casos de óbito, pequenas amostras de órgãos afetados, como fígado, rins, pâncreas e pulmões (SYKES, 2014). Devido a disseminação sistêmica do vírus, o agente é frequentemente detectado em amostras de sangue total ou plasma, sendo esta outra fonte de diagnóstico. Entretanto, como cepas clássicas de FCV também realizam uma viremia transitória em determinadas etapas do ciclo de infecção, para a confirmação do diagnóstico de Calicivirose Sistêmica é preciso a detecção em órgãos internos (DESCHAMPS et al., 2015).

Para comprovar a existência de antígenos virais em amostras de tecidos também podem ser realizados exames imuno-histoquímicos. Além disso, na histopatologia observam-se lesões de vasculite necrotizante multifocal em vasos de tecido subcutâneo, dermatite ulcerativa e supurativa multifocal, afetando comumente a face, plano nasal, região das pinas e dos coxins (SYKES, 2014).

É importante ressaltar que, para que se obtenha o diagnóstico definitivo de VS-FCV é necessário associar o histórico, sinais clínicos e a detecção do agente em sangue ou órgãos.

TRATAMENTO

Embora não exista um tratamento específico contra o FCV, a terapia preconizada para Calicivirose Sistêmica envolve medidas de suporte intensivas, incluindo fluidoterapia e antibioticoterapia. Sugere-se ainda que um melhor índice de sobrevivência possa ocorrer quando os animais são tratados em casa, visando tanto evitar o estresse dos animais, quanto impedir a infecção de outros animais suscetíveis. Lesões de descontinuidade na pele, como aquelas provocadas pelo uso de cateteres ou seringas durante a coleta de sangue, devem ser evitadas, pois podem predispor à distúrbios de hemostasia (DESCHAMPS et al., 2015). De forma experimental foi utilizado um fármaco em avaliação para uso na medicina humana, denominado PMO (Oligômero Morfolino Fosforodiamidato), em diferentes casos de VS-FCV, a fim de avaliar sua eficácia como antiviral (SMITH et al., 2008). É um composto análogo sintético de ácidos nucleicos, que atua bloqueando a síntese do RNA viral. Quando utilizado *in vivo*, em três surtos diferentes, foi capaz de determinar a sobrevivência de 80% de filhotes tratados com o composto durante manifestações clínicas de VS-FCV. Grupos de animais não tratados, por outro lado, tiveram a sobrevivência reduzida a 10% (SMITH et al., 2008). Outros fármacos, como corticosteroides e interferon ômega recombinante felino (rFeIFN) também foram descritos em casos de VS-FCV. Embora o rFeIFN teve eficácia antiviral comprovada em estudos *in vitro* (OHE et al., 2008), não há estudos que comprovem um real benefício na utilização destas medicações (RADFORD et al., 2009).

Outros fármacos têm sido avaliados frente a à replicação de FCV. A principal restrição da utilização *in vivo* de diversos fármacos são os efeitos adversos que causam na espécie felina. Como exemplo, a ribavirina, utilizada na medicina humana para tratamento de hepatite C, tem capacidade de redução da replicação *in vitro* de FCV, mas tem seu uso proibido na clínica em razão dos sérios efeitos colaterais causados (RADFORD et al., 2009). Mais recentemente foi relatada atividade do composto inibidor de protease NPI52, frente a cepas de FCV e de VS-FCV *in vitro*, com baixa citotoxicidade, o que pode resultar na possibilidade de reduzidos efeitos colaterais *in vivo* (KIM et al., 2015).

PREVENÇÃO

A vacinação contra o FCV é essencial para prevenir o desenvolvimento da doença clínica, embora não impeça a infecção e nem garanta eliminação total do agente (RADFORD et al., 2006). A grande diversidade de cepas circulantes exige a escolha de cepas vacinais com alta capacidade de induzir reação imunológica cruzada, protegendo contra a maior quantidade de variantes possíveis (HOU et al., 2016). O protocolo atual recomenda a primovacinação de filhotes entre 6 a 8 semanas de idade, com reforços a cada 3 a 4 semanas, até as 16 semanas de vida, e posterior reforço do adulto trienalmente, quando considerados de “baixo risco” (animais que vivem de forma isolada ou sem acesso à rua), e reforços anuais em animais de “alto risco” (que convivem com diversos outros animais ou possuem acesso à rua). Juntamente com o FCV, o FeHV-1 e o vírus da panleucopenia felina, compõem as vacinas essenciais para gatos (RADFORD et al., 2009). Por outro lado, permanece a dúvida da contribuição ou não da vacinação na patogenia da VS-FCV. Ademais, o crescente número de relatos da enfermidade, e o acometimento frequente de animais adultos e vacinados coloca em questão sobre a real proteção das vacinas existentes.

Resultados promissores foram obtidos na imunização de animais frente a cepas de campo de FCV e de VS-FCV, em um estudo utilizando a cepa FCV-F9 em associação a uma cepa avirulenta que parece induzir uma ampla imunidade cruzada (RONG et al., 2014). Além disso, no Brasil existe uma vacina comercialmente disponível contendo, além de uma cepa clássica já utilizada, uma cepa isolada de um caso de Calicivirose Sistêmica, na tentativa de proteger os animais das cepas causadoras de VS-FCV (HUANG et al., 2010). Um estudo sorológico *in vitro* realizado na Europa demonstrou que anticorpos induzidos para a cepa FCV-F9 possuíam atividade neutralizante diante de 97% das cepas de campo incluídas no experimento (AFONSO et al., 2017), sugerindo que esta cepa ainda teria capacidade de proteger contra uma ampla gama de variantes. Por outro lado, estudos envolvendo diferentes países e continentes seriam necessários para obter uma real avaliação da capacidade protetiva da FCV-F9. Além disso, diferentes estudos com ensaios de soroneutralização foram realizados utilizando as cepas envolvidas nos casos relatados a fim de avaliar a proteção cruzada entre VS-FCV e anticorpos vacinais. Anticorpos contra a cepa

vacinal FCV-F9 foram incapazes de neutralizar a cepa FCV-Ari, isolada no primeiro surto descrito da enfermidade (PEDERSEN et al., 2000). Posteriormente, testes avaliando a resposta entre cepas de VS-FCV também foram realizados, e antissoro FCV-Ari demonstrou baixa capacidade neutralizante frente a outra cepa virulenta, FCV-Diva (SCHORR-EVANS et al., 2003), demonstrando que mesmo cepas mais virulentas podem não proteger contra a enfermidade quando outros isolados estão envolvidos.

Mais recentemente, experimentos avaliaram uma vacina inativada de aplicação intranasal, que parece induzir tanto a formação de anticorpos circulantes como também de imunoglobulina A secretora (sIgA) associada a mucosas, que atua como uma primeira barreira de defesa no local de entrada e replicação primária do agente no organismo hospedeiro. Esta via de aplicação parece conferir uma resposta mais precoce frente a cepas heterólogas em comparação à utilizada nas vacinas de aplicação subcutânea disponíveis atualmente (SATO et al., 2017).

A capacidade do VS-FCV de causar sinais sistêmicos, incluindo úlceras e lesões de pele onde o vírus pode estar sendo excretado, torna maior o risco de contaminação cruzada por fômites, pelo simples contato com um animal apresentando tais sinais (DESCHAMPS et al., 2015; REYNOLDS et al., 2009). O uso de equipamentos de proteção individual como luvas, gorros, máscaras e aventais cirúrgicos descartáveis são essenciais para impedir a contaminação cruzada entre animais mantidos dentro de ambiente hospitalar. Quanto a desinfecção ambiental, somente o uso de detergentes comuns ou álcool não são eficazes frente ao FCV ou VS-FCV. Para a eliminação completa do agente, pode-se utilizar hipoclorito de sódio (comercializado em solução a 2,5%), diluído na proporção 1:15 (RADFORD et al., 2009). Em alguns casos, o fechamento temporário de hospitais ou clínicas veterinárias também é necessário, a fim de realizar uma descontaminação ambiental completa e adequada, e evitar o contato de novos animais antes de sua eliminação total (REYNOLDS et al., 2009).

CONCLUSÃO

O calicivírus associado à enfermidade sistêmica gera novas preocupações acerca de um agente que anteriormente relacionava-se somente com uma enfermidade clássica e bem

caracterizada em felinos domésticos. Diversos pesquisadores vêm realizando estudos constantes para determinar as possíveis causas que resultam no surgimento deste calicivírus mais patogênico. Entretanto, nenhuma conclusão pôde ainda ser definida. Considerando os relatos cada vez mais frequentes, associado às altas taxas de mortalidade, é imprescindível que se tenham formas e opções para prevenção e tratamento, além do controle de eventuais surtos. Além disso, alerta-se para os casos isolados de VS-FCV que podem eventualmente ocorrer e não serem diagnosticados. As informações abordadas nesta revisão podem servir como base para novos estudos direcionados a uma melhor caracterização do VS-FCV, e principalmente, alertar os clínicos sobre as medidas necessárias para a identificação, controle e prevenção da Calicivirose Sistêmica.

VIRULENT SYSTEMIC FELINE CALICIVIRUS: AN EMERGING FELINE CALICIVIRUS ASSOCIATED DISEASE

ABSTRACT

Feline calicivirus is worldwide distributed in the domestic cat population. It is known to be part of the classic disease known as feline respiratory disease complex that includes conjunctivitis, rhinosinusitis, lacrimation, salivation, and oral ulcerations. Although not yet described in Brazil, in the past decades, several countries have reported outbreaks involving calicivirus strains causing a new illness, known as Virulent Systemic Calicivirus Disease (VS-FCV). This new disorder is complex, and its pathogenesis is still poorly understood. The disease seems to affect more aggressively adults and vaccinated cats and results in high mortality rates in the feline population. Thus, the disease and its etiologic agent have become a major concern in veterinary medicine. This review about the Virulent Systemic Calicivirus Disease provides new insights into the specific features of the viral strains involved, as well as clinical signs, diagnostic methods, alternatives of prevention and treatment evaluated in the last years, and the conducts to be taken in case of a VS-FCV outbreak.

Keywords: Domestic cat. Virulent Systemic Feline Calicivirus. VS-FVC. Virulence.

CALICIVIROSI SISTÉMICA: UNA ENFERMEDAD EMERGENTE ASOCIADA CON EL CALICIVIRUS FELINO

RESUMEN

El calicivírus felino se distribuye a nivel mundial en la población de gatos domésticos, estando generalmente asociado a un complejo de enfermedades respiratorias, que incluyen conjuntivitis, rinosinusitis, lagrimeo, salivación y ulceración bucal. Aunque no sea descrito en Brasil hasta el momento, algunos países describen, en las últimas décadas, brotes causados por cepas de calicivírus denominadas de Calicivírus Virulento Sistémico (*Virulent Systemic Feline Calicivirus, VS-FCV*), que causan una nueva condición llamada Calicivirosis Sistémica. Este trastorno clínico tiene mecanismo complejo y aún poco conocido, y parece afectar gatos adultos y vacunados más severamente, resultando en altas tasas de mortalidad. En este sentido, tanto la enfermedad, como su agente etiológico, son de preocupación creciente en la medicina veterinaria. Esta revisión sobre la Calicivirosis Sistémica aborda las características específicas de las cepas virales, así como signos clínicos, los métodos de diagnóstico, y posibles alternativas de tratamiento y prevención que se han evaluado en los últimos años, así como el enfoque que debe adoptarse ante un posible brote de VS-FCV.

Palabras clave: Gato doméstico. Calicivírus Virulento Sistémico. VS-FCV. Virulencia.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos.

REFERÊNCIAS

ABD-ELDAIM, M.; POTGIETER, L.; KENNEDY, M. Genetic analysis of feline caliciviruses associated with a hemorrhagic-like disease. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 17, n. 5, p. 420-429, 2005.

AFONSO, M. M.; PINCHBECK, G. L.; SMITH, S. L.; et al. A multi-national European cross-sectional study of feline calicivirus epidemiology, diversity and vaccine cross-reactivity. **Vaccine**, v. 35, n. 20, p. 2753-2760, 2017.

BATISTA, H. B. C. R.; VICENTINI, F. K.; FRANCO, A. C.; et al. Neutralizing antibodies against feline herpesvirus type 1 in captive wild felids of Brazil. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 36, n. 3, p. 447-450, 2005.

BATTILANI, M.; VACCARI, F.; CARELLE, M. S.; et al. Virulent feline calicivirus disease in a shelter in Italy: a case description. **Research in Veterinary Science**, v. 95, n. 1, p. 283-290, 2013.

BERGER, A.; WILLI, B.; MELI, M. L.; et al. Feline calicivirus and other respiratory pathogens in cats with Feline calicivirus-related symptoms and in clinically healthy cats in Switzerland. **BMC Veterinary Research**, v. 11, p. 1-12, 2015.

CARINGELLA, F.; ELIA, G.; DECARO, N.; et al. Feline calicivirus infection in cats with virulent systemic disease, Italy. **Research in Veterinary Science**, v. 124, p. 46-51, 2019.

CASTRO, T. X.; GARCIA, R. C. N. C.; FUMIAN, T. M.; et al. Detection and molecular characterization of caliciviruses (vesivirus and norovirus) in an outbreak of acute diarrhea in kittens from Brazil. **The Veterinary Journal**, v. 206, n. 1, p. 115-117, 2015.

COHN, L. A. Feline Respiratory Disease Complex. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 6, p. 1273-1289, 2011.

COYNE, K. P.; JONES, B. R. D.; KIPAR, A.; et al. Lethal outbreak of disease associated with feline calicivirus infection in cats. **Veterinary Record**, v. 158, n. 16, p. 544-550, 2006a.

COYNE, K. P.; DAWSON, S.; RADFORD, A. D.; et al. Long-term analysis of feline calicivirus prevalence and viral shedding patterns in naturally infected colonies of domestic cats. **Veterinary Microbiology**, v. 118, n. 1-2, p. 12-25, 2006b.

COYNE, K. P.; CHRISTLEY, R. M.; PYBUS, O. G.; et al. Large-scale spatial and temporal genetic diversity of feline calicivirus. **Journal of Virology**, v. 86, n. 20, p. 11356-11367, 2012.

DESCHAMPS, J. Y.; TOPIE, E.; ROUX, F. Nosocomial feline calicivirus-associated virulent systemic disease in a veterinary emergency and critical care unit in France. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 1, n. 2, p. 1-9, 2015.

FILONI, C.; CATÃO-DIAS, J. L.; BAY, G.; et al. First evidence of feline herpesvirus, calicivirus, parvovirus, and ehrlichia exposure in Brazilian free-ranging felids. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 42, n. 2, p. 470-477, 2006.

FILONI, C.; CATÃO-DIAS, J. L.; CATTORI, V.; et al. Surveillance using serological and molecular methods for the detection of infectious agents in captive Brazilian neotropical and exotic felids. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 24, n. 1, p. 166-173, 2012.

FOLEY, J.; HURLEY, K.; PESAVENTO, P. A.; et al. Virulent systemic feline calicivirus infection: local cytokine modulation and contribution of viral mutants. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, n. 1, p. 55-61, 2006.

FURTADO, M. M.; TANIWAKI, S. A.; BARROS, I. N.; et al. Molecular detection of viral agents in free-ranging and captive neotropical felids in Brazil. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 29, n. 5, p. 660-668, 2017.

GUO, H.; MIAO, Q.; ZHU, J.; et al. Isolation and molecular characterization of a virulent systemic feline calicivirus isolated in China. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 65, p. 425-429, 2018.

HARRISON, T. M.; SIKARSKIE, J.; KRUGER, J.; et al. Sistemic calicivirus epidemic in captive exotic felids. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 38, n. 2, p. 292-299, 2007.

HENZEL, A.; BRUM, M. C. S.; LAUTERT, C.; et al. Isolation and identification of feline calicivirus and feline herpesvirus in Southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 43, n. 2, p. 560-568, 2012.

HENZEL, A.; BRUM, M. C. S.; LOVATO, L. T.; et al. Serological survey of feline calicivirus and felid herpesvirus in Rio Grande Do Sul, Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 41, p. 1-6, 2013.

HOU, J.; SÁNCHEZ-VIZCAÍNO, F.; MCGAHIE, D.; et al. European molecular epidemiology and strain diversity of feline calicivirus. **Veterinary Record**, v. 178, n. 5, p. 114-115, 2016.

HUANG, C.; HESS, J.; GILL, M.; et al. A dual-strain feline calicivirus vaccine stimulates broader cross-neutralization antibodies than a single-strain vaccine and lessens clinical signs in vaccinated cats when challenged with a homologous feline calicivirus strain associated with virulent systemic disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, n. 2, p. 129-137, 2010.

HURLEY, K. F.; SYKES, J. E. Update on Feline calicivirus: new trends. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 33, n. 4, p. 759-772, 2003.

HURLEY, K. F.; PESAVENTO, P. A.; PEDERSEN, N. C.; et al. An outbreak of virulent systemic feline calicivirus disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 2, p. 241-249, 2004.

ICTV - International Committee on Taxonomy of Viruses. **Virus Taxonomy**, 2018. Disponível em: <<https://talk.ictvonline.org>> .

JOHANN, J. M.; CAETANO, C. F.; HASS, R.; et al. Serum survey for antibodies to coronavirus, herpesvirus, calicivirus, and parvovirus in domestic cats from Rio Grande do Sul, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, n. 3, p. 752-754, 2009.

KIM, Y.; SHIVANNA, V.; NARAYANAN, S.; et al. Broad-spectrum inhibitors against 3C-like protease of feline coronaviruses and feline caliciviruses. **Journal of Virology**, v. 89, n. 9, p. 4942-4949, 2015.

LARA, V. M.; BENASSI, J. C.; BISETTO, S. P.; et al. Molecular detection of infectious pathogens of the upper respiratory tract in captive nondomestic felids. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 48, n. 2, p. 529-531, 2017.

MARSILIO, F.; DI MARTINO, B.; DECARO, N.; et al. A novel nested PCR for the diagnosis of feline calicivirus infections in the cat. **Veterinary Microbiology**, v. 105, n. 1, p. 1-7, 2005.

MELI, M.; BERGER, A.; WILLI, B.; et al. Molecular detection of feline calicivirus in clinical samples: A study comparing its detection by RT-qPCR directly from swabs and after virus isolation. **Journal of Virological Methods**, v. 251, p. 54-60, 2018.

MENCKE, N.; VOBIS, M.; MEHLHORN, H.; et al. Transmission of feline calicivirus via the cat flea (*Ctenocephalides felis*). **Parasitology Research**, v. 105, n. 1, p. 185-189, 2009.

MEYER, A.; KERSHAW, O.; KLOPFLEISCH, R. Feline calicivirus-associated virulent systemic disease: not necessarily a local epizootic problem. **Veterinary Record**, v. 168, n. 22, p. 1-2, 2011.

OHE, K.; TAKAHASHI, T.; HARA, D.; et al. Sensitivity of FCV to recombinant feline interferon (rFelIFN). **Veterinary Research Communications**, v. 32, n. 2, p. 167-174, 2008.

OSSIBOFF, R. J.; SHEH, A.; SHOTTON, J.; et al. Feline caliciviruses (FCVs) isolated from cats with virulent systemic disease possess *in vitro* phenotypes distinct from those of other FCV isolates. **Journal of General Virology**, v. 88, n. 2, p. 506-517, 2007.

PATEL, J. R.; HELDENS, J. G. M. Review of companion animal viral diseases and immunoprophylaxis. **Vaccine**, v. 27, n. 4, p. 491-504, 2009.

PEDERSEN, N. C.; ELLIOTT, J. B.; GLASGOW, A.; et al. An isolated epizootic of hemorrhagic-like fever in cats caused by a novel and highly virulent strain of feline calicivirus. **Veterinary Microbiology**, v. 73, n. 4, p. 281-300, 2000.

PEREIRA, J. J.; BAUMWORCEL, N.; FIORETTI, J. M.; et al. Molecular characterization of feline calicivirus variants from multicat household and public animal shelter in Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 49, n. 4, p. 777-784, 2018.

PESAVENTO, P. A.; CHANG, K. O.; PARKER, J. S. L. Molecular Virology of Feline Calicivirus. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 4, p. 775-786, 2008.

POULET, H. Feline calicivirus strain diversity in Europe – the ‘star-like’ tree. **Veterinary Record**, v. 178, n. 5, p. 112-113, 2016.

POVEY, C.; INGERSOLL, J. Cross-protection among feline caliciviruses. **Infection and Immunity**, v. 11, n. 5, p. 877-885, 1975.

PRIKHODKO, V. G.; SANDOVAL-JAIME, C.; ABENTE, E. J.; et al. Genetic characterization of feline calicivirus strains associated with varying disease manifestations during an outbreak season in Missouri (1995-1996). **Virus Genes**, v. 48, n. 1, p. 96-110, 2014.

RADFORD, A. D.; WILLOUGHBY, K.; DAWSON, S.; et al. The capsid gene of feline calicivirus contains linear b-cell epitopes in both variable and conserved regions. **Journal of Virology**, v. 73, n. 10, p. 8495-8502, 1999.

RADFORD, A. D.; DAWSON, S.; WHARMBY, C.; et al. Comparison of serological and sequence-based methods for typing feline calicivirus isolates from vaccine failures. **Veterinary Record**, v. 146, n. 5, p. 117-123, 2000.

RADFORD, A. D.; DAWSON, S.; COYNE, K. P.; et al. The challenge for the next generation of feline calicivirus vaccines. **Veterinary Microbiology**, v. 117, n. 1, p. 14-18, 2006.

RADFORD, A. D.; COYNE, K. P.; DAWSON, S.; et al. Feline Calicivirus. **Veterinary Research**, v. 38, n. 2, p. 319-355, 2007.

RADFORD, A. D.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; et al. Feline calicivirus infection: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 7, p. 556-564, 2009.

RADFORD, A. D.; GASKELL, R. M. Dealing with a potential case of FCV-associated virulent systemic disease. **Veterinary Record**, v. 168, n. 22, p. 585-586, 2011.

REYNOLDS, B. S.; POULET, H.; PINGRWT, J. L.; et al. A nosocomial outbreak of feline calicivirus associated virulent systemic disease in France. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 8, p. 633-644, 2009.

RODRIGUEZ, J. M.; SOARE, T.; MALBON, A.; et al. Alveolar macrophages are the main target cells in feline calicivirus-associated pneumonia. **The Veterinary Journal**, v. 201, n. 2, p. 156-165, 2014.

RONG, S.; SLADE, D.; FLOYD-HAWKINS, K.; et al. Characterization of a highly virulent feline calicivirus and attenuation of this virus. **Virus Research**, v. 122, n. 1-2, p. 95-108, 2006.

RONG, S.; LOWERY, D.; FLOYD-HAWKINS, K.; et al. Characterization of an avirulent FCV strain with a broad serum cross-neutralization profile and protection against challenge of a highly virulent vs feline calicivirus. **Virus Research**, v. 188, p. 60-67, 2014.

SATO, H.; SEHATA, G.; OKADA, N.; et al. Intranasal immunization with inactivated feline calicivirus particles confers robust protection against homologous virus and suppression against heterologous virus in cats. **Journal of General Virology**, v. 98, n. 7, p. 1730-1738, 2017.

SCHORR-EVANS, E. M.; POLAND, A.; JOHNSON, W. E.; et al. An epizootic of highly virulent feline calicivirus disease in a hospital setting in New England. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, n. 4, p. 217-226, 2003.

SEAL, B. S.; RIDPATH, J. F.; MENGELING, W. L. Analysis of feline calicivirus capsid protein genes: identification of variable antigenic determinant regions of the protein. **Journal of General Virology**, v. 74, n. 11, p. 2519-2524, 1993.

SYKES, J. E. Pediatric feline upper respiratory disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 44, n. 2, p. 331-342, 2014.

SMITH, A. W.; IVERSEN, P. L.; O'HANLEY, P. D.; et al. Virus-specific antiviral treatment for controlling severe and fatal outbreaks of feline calicivirus infection. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 1, p. 23-32, 2008.

WILLI, B.; SPIRI, A. M.; MELI, M. L.; et al. Molecular characterization and virus neutralization patterns of severe, non-epizootic forms of feline calicivirus infections resembling virulent systemic disease in cats in Switzerland and in Liechtenstein. **Veterinary Microbiology**, v. 182, p. 202-212, 2016.

Autor para correspondência:

Silvia de Oliveira Hübner.

Laboratório de Virologia e Imunologia, Faculdade de Veterinária, UFPEL, Campus Universitário s/n, prédio 1, segundo andar, Capão do Leão (RS), CEP 96160-000.

sohubner@yahoo.com.br