

Gengivo-estomatite crónica felina - um desafio clínico

Feline chronic gingivostomatitis - a clinical challenge

M. M. R. E. Niza¹*, L.A. Mestrinho², C. L. Vilela¹

¹ CIISA - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa

² Actividade clínica privada

Resumo: A gengivo-estomatite crónica felina (GECF) é uma entidade clínica complexa, frustrante para o médico veterinário e desesperante para o proprietário, devido à sua frequência, à severidade e carácter crónico das lesões com frequentes reações, e sobretudo à refractabilidade aos tratamentos até agora disponíveis. Estão referidos na bibliografia vários protocolos terapêuticos com abordagem médica, cirúrgica ou combinação de ambas. As respostas ao tratamento são muito variáveis e os sucessos terapêuticos revelam-se normalmente incompletos, transitórios e de duração imprevisível, tornando-se essencial estabelecer uma estratégia terapêutica individualizada.

No presente trabalho são enumerados os vários agentes etiológicos envolvidos, os sinais clínicos mais relevantes e os meios de diagnóstico mais adequados para a elaboração do diagnóstico definitivo. Por fim são revistos os diversos protocolos terapêuticos.

Summary: The Feline Chronic Gingivostomatitis (FCGS) is a complex disease, frustrating for the practitioner and despairing for the animal owner, due to its frequency, severity and chronicity of lesions, with frequent relapses. It is difficult to control with the available therapeutic regimes. Different approaches, medical, surgical or a combination of both, are described in the literature. Responses to treatment are variable and therapeutic success is often limited and of short-term value, being essential to establish the adequate approach strategy to each patient. The present work addresses FCGS ethiology, clinical signs and procedures leading to a diagnosis. Finally, the different treatment regimes are reviewed.

Introdução

As afecções inflamatórias da cavidade oral são muito frequentes em medicina felina. Caracterizam-se por sinais clínicos como anorexia, ptialismo e agressividade, que espelham a dor e o desconforto sentidos pelo animal, podendo conduzir a estados de desidratação e subnutrição de consequências graves (Chadieu e Blairot, 1999).

A mucosa oral está permanentemente exposta a anti-

génios. Fisiologicamente, existe um estreito equilíbrio entre estes antígenos e o sistema imunológico do hospedeiro. O desequilíbrio nestas interações pode resultar em doença, que surge por uma resposta insuficiente ou, pelo contrário, demasiado exuberante, por parte do hospedeiro (Rochette, 2001).

A gengivo-estomatite tem sido referida como a segunda causa mais frequente de patologia oral, logo após a doença periodontal (Diehl e Rosychuk, 1993). Dentro deste grupo, assume particular relevância a gengivo-estomatite linfoplasmocítica (GECF) devido à sua frequência, à severidade das lesões e sobretudo à refractabilidade aos tratamentos até agora disponíveis.

Etiopatogenia

A GECF caracteriza-se por uma resposta inflamatória local ou difusa, responsável pelo aparecimento de lesões do tipo úlcero-proliferativo na mucosa oral. As lesões correspondem a uma infiltração de linfócitos e plasmócitos, sendo em 30% dos casos o infiltrado predominantemente constituído por plasmócitos (Diehl e Rosychuk, 1993).

Apesar de alguns autores não referirem a existência de qualquer predisposição de raça, sexo ou idade (Lyon, 1990), outros sugerem uma predisposição de certas raças como a Siamesa, Abissínia, Persa, Himalaia e Birmanesa. Estas raças apresentam formas mais severas da afecção, o que pode ser indicativo de uma possível tendência genética (Williams e Aller, 1992).

A infiltração celular associada a uma hipergamaglobulinémia, com aumento das concentrações séricas de IgG, IgM, IgA e albumina nos gatos com GECF, sugere uma predisposição destes animais para responderem de forma demasiado exuberante a activadores dos linfócitos B policlonais, como bactérias e partículas virais. Em consequência, verifica-se uma resposta imunológica insuficiente para controlar os antígenos virais e bacterianos, mas suficientemente expressiva para produzir uma inflamação crónica local (Harvey, 1991; Diehl e Rosychuk, 1993; Anderson e Pedersen, 1996; Hennet 1997; Jonhston, 1998; Chadieu e Blairot, 1999; Harley

*Correspondência: Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal, Faculdade de Medicina Veterinária, Rua Professor Cid dos Santos, 1300-477 Lisboa. Telef: + 351 213652800, Fax: + 351 213652815, e-mail: necas@fmv.utl.pt

et al., 2003).

Diversos co-factores têm sido responsabilizados na etiologia da GECF, nomeadamente antigénios virais, bacterianos e/ou alimentares, com uma forte componente imunitária.

A participação viral na génese desta afecção tem vindo a ser cada vez mais reconhecida. Num estudo efectuado por Jonhston (1998), a totalidade dos gatos afectados eram portadores de calicivírus (CVF). Num outro estudo, este vírus foi identificado em 85% dos gatos com estomatite e quase 100% dos gatos com faucite (Reubel et al., 1992). A forma aguda de GECF foi induzida experimentalmente através da infecção com CVF, não tendo sido possível, contudo, reproduzir a forma crónica desta doença (Knowles et al., 1991; Reubel et al., 1992). Noutro trabalho, foram isolados simultaneamente CVF e herpesvírus felino (HVF) da saliva, em 88% dos gatos afectados (Lommer e Verstraete, 2003). A infecção por HVF já anteriormente tinha sido associada a estomatite (Hargis e Ginn, 1999; Hargis et al., 1999), embora ainda não se tenha estabelecido uma relação directa entre HVF e GECF, provavelmente devido à excreção intermitente do vírus (Harley, 2003). É reconhecida uma estreita relação entre o vírus da imunodeficiência felina (FIV) e a GECF. Nos estudos conduzidos por Tenorio et al. (1991), White et al. (1992), Waters et al. (1993) e Cognet et al. (2001), cerca de 50% dos gatos FIV positivos apresentavam GECF. A remissão das lesões úlcero-proliferativas, na sequência de terapêuticas antivirais, sugere a implicação do FIV na etiopatogenia do processo, especulando-se que este vírus, ao induzir lesões orais, predispõe para o aparecimento de processos secundários (Knowles et al., 1989; Williams e Aller, 1992; Harley, 2003). O papel do vírus da leucemia felina (FeLV) na etiologia da GECF ainda não se encontra bem esclarecido. De acordo com vários estudos, a sua prevalência varia entre 0 e 17% em gatos com GECF (Harley, 2003; White et al., 1992; Hennet, 1997). Sabe-se que este vírus potencia os efeitos lesivos de outros, como CVF e HVF, provavelmente devido ao seu papel imunodepressor (Gaskell e Gruffydd-Jones, 1977; Harvey, 1991). Alguns gatos com GECF encontram-se infectados com o vírus da peritonite infecciosa felina (PIF); no entanto, o significado desta relação não foi ainda esclarecido (Harvey, 1991).

A GECF tem sido associada a um aumento da população bacteriana anaeróbia oral, em comparação com a flora normal encontrada em animais saudáveis (Love et al., 1990), tendo sido descritos *Bacteroides* spp. (*B. gingivalis* e *B. intermedius*), *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e algumas espiroquetas. No entanto, tem sido difícil estabelecer o papel exacto destes agentes bacterianos na patogenia da GECF. Para além de não estar descrita a reprodução experimental desta doença por inoculação bacteriana, muitas destas espécies bacterianas podem ser isoladas a partir de gatos assintomáticos (Harvey et al., 1995a, b).



Figura 1 - Gingivite, acompanhada de periodontite e estomatite nas áreas de contacto com os molares e pré-molares.

Recentemente, tem vindo a ser reconhecida uma componente imunitária na etiologia da GECF (Harley et al., 2003). Em humanos, comprovou-se que níveis baixos de IgA nas secreções orais predispõem para afecções nesta cavidade (Buckley, 1999). Analogamente, gatos afectados com GECF apresentam uma menor concentração salivar de IgA, quando comparados com os níveis desta imunoglobulina verificados em gatos saudáveis (Harley et al., 2003). Esta situação pode ser devida ao tipo de infiltração celular observada nesta afecção, uma vez que a maioria das células presentes são IgG positivas, sendo apenas uma pequena fracção IgA positiva. Uma outra explicação possível para os níveis baixos de IgA salivares seria a clivagem desta imunoglobulina por enzimas produzidos por bactérias da flora oral, como *Porphyromonas gingivalis*. Pelo contrário, os níveis séricos de IgA, IgG e IgM encontram-se aumentados, assim como os níveis salivares de IgM e IgG. Estas últimas imunoglobulinas têm uma acção de neutralização dos antigénios bacterianos, contribuindo para o aumento da inflamação local, por activação do complemento (Harley et al., 2003).

A intervenção de mediadores, como citocinas, na regulação deste processo ainda não está completamente esclarecida. Em gatos saudáveis, o perfil de citocinas da mucosa oral é dominado por IL-2, IL-10, IL-12



Figura 2 - Gengivo-estomatite severa generalizada.

e IFN- γ , enquanto que, em gatos com GECF, se verifica um aumento da expressão destas citocinas, associado à expressão de IL-6 e IL-4. Os gatos com GECF tendem assim a apresentar um aumento progressivo e generalizado de expressão de citocinas, directamente relacionado com o aumento da severidade das lesões (Harley *et al.*, 1999), o que reforça a necessidade de melhor definir o papel concreto da componente imunitária no desenvolvimento desta afecção.

A alergia alimentar tem sido ocasionalmente implicada na etiopatogenia da GECF. Em medicina humana, tem sido associada ao consumo de alguns aditivos alimentares ou a deficiências na dieta de certos micronutrientes (Wray *et al.*, 2000). Nos gatos, tem sido atribuído um papel antigénico à proteína da dieta (Rochette, 2001).

Sinais clínicos e lesões

Os sintomas mais frequentes da GECF incluem inapetência, anorexia, disfagia, halitose, ptialismo, dor, que pode ser intensa, perda de peso e desidratação. Estas manifestações clínicas estão directamente relacionadas com o processo de inflamação difusa ulceroproliferativa da mucosa alveolar, jugal, lingual e/ou arco glosso de palatino. As lesões de GECF acompanham-se de gengivite, periodontite e estomatite em aproximadamente 93% dos animais (Figuras 1 e 2), faucite (inflamação dos arcos glossopalatinos) bilateral em 92% (Figura 3) e ulcerações linguais e palatinas em 10% dos casos. Em 67% dos gatos afectados observa-se a existência de processos dentários como a reabsorção odontoclástica felina (Hennet, 1997). São por vezes observadas lesões úlcero-proliferativas severas, a nível do arco glossopalatino e faringe (Figura 4).

Alguns autores dividem a GECF em vários estadios: gengivite marginal aguda, caracterizada por uma linha vermelha em redor dos dentes e ocorrendo sobretudo em animais jovens; gengivite severa acompanhada de estomatite nas áreas de contacto com os pré-molares e molares; estomatite severa no arco glosso-palatino e faringe e, por fim, orofaringite que se acompanha frequentemente por lesões de reabsorção odontoclástica felina com consequente queda de dentes (San Roman *et al.*, 1999).

Diagnóstico

Para o estabelecimento do diagnóstico, é fundamental a realização de uma anamnese detalhada, com informações sobre a idade, tipo de alimentação, modo de vida do animal, evolução do processo e duração dos sintomas. O exame clínico da cavidade oral, na maioria dos animais afectados, só é possível com recurso à tranquilização ou anestesia geral, devido à presença de dor intensa. Seguidamente, devem realizar-se exames complementares de diagnóstico, com o fim de determinar a presença de afecções sistémicas subjacentes

a este processo. Os exames laboratoriais de rotina devem incluir o proteinograma, pois em quase metade dos gatos afectados ocorre hiperproteinémia devida a hipergamaglobulinémia (Jonhston, 1998). Os exames devem ser complementados com análises serológicas e virológicas dirigidas à pesquisa dos agentes virais que têm sido envolvidos na etiologia desta afecção (Camy, 2003b).

A biópsia é o único meio que, *per se*, permite estabelecer um diagnóstico definitivo. É também importante na eliminação de outras causas de gengivo-estomatite, como tumores, afecções auto-imunes, queimaduras por agentes cáusticos, granuloma eosinofílico ou processos do foro infeccioso (Chadieu e Blaizot, 1999). O exame radiográfico intra-oral é imprescindível para a identificação de lesões de reabsorção odontoclástica que, com frequência, acompanham a GECF (Marretta, 1992). Pode ainda fazer-se a pesquisa de calicivírus em amostras colhidas da região orofaríngea, por zaragatoa (Godfrey, 2000).

Deve ser feito o diagnóstico diferencial em relação a doença periodontal severa, imunodepressão associada ao FeLV, granuloma eosinofílico, doença periodontal secundária a hipotiroidismo, diabetes *mellitus*, insuficiência renal e ainda outras doenças do foro auto-imune como *penfigus vulgaris*, lupus eritematoso, vasculite por hipersensibilidade, eritema multiforme e necrose epidérmica tóxica (Marreta, 1992; Diehl e Rosychuk, 1993; Crystal, 1998; Gioso, 2003).

Tratamento

Não existe, até ao momento, nenhum tratamento eficaz para a GECF. É uma doença crónica, com reagudizações frequentes, frustrante para o médico veterinário e desesperante para o proprietário. Estão referidos na bibliografia vários protocolos terapêuticos com abordagem médica, cirúrgica ou combinação de ambas (Camy, 2003a, b). As respostas ao tratamento são muito variáveis e os sucessos terapêuticos revelam-se normalmente incompletos, transitórios e de duração imprevisível. Assim, torna-se essencial estabelecer uma estratégia terapêutica individualizada, equacionando a abordagem mais adequada a cada paciente.

A abordagem do paciente com GECF deve ser iniciada pelo tratamento periodontal completo, com extração dos dentes com sinais de reabsorção odontoclástica ou com outro tipo de lesões, de forma a minimizar o contacto com antigénios bacterianos. A este procedimento deve sempre ser associada antibióterapia, devido ao provável envolvimento bacteriano na etiologia da GECF. Os antibióticos mais eficazes são a clindamicina, a associação de metronidazol com espiramicina, ou de amoxicilina com ácido clavulânico, a doxiciclina ou a enrofloxacin (Harvey, 1995b). Estas medidas terapêuticas estão indicadas nas situações moderadas mas os resultados, embora bons, são frequentemente transitórios (Harvey, 1991).

Um importante pilar do sucesso terapêutico é a de-

dicação do proprietário. Os dentes do animal devem ser escovados regularmente, associando a aplicação de géis antibacterianos à base de doxiciclina ou de ascarboato de zinco (Clarke, 2001). Devem ser utilizadas dietas caseiras ou comerciais que minimizem a formação de cálculos dentários e que sejam simultaneamente hipoalergénicas.

Na abordagem do paciente com GECE, o proprietário deverá ser informado do carácter crónico desta afecção e com ele devem ser discutidas as diversas medidas terapêuticas, esclarecendo-o acerca da refractibilidade ao tratamento.

Tratamento cirúrgico

Alguns autores preconizam o tratamento cirúrgico como abordagem inicial, seguido do tratamento médico com fármacos imunossuppressores, nos casos em que ocorre recidiva (DeBowes, 1997). A abordagem cirúrgica consiste essencialmente na extracção de todos os dentes molares e pré-molares (Hennet, 1997). Existe o risco de perpetuação do processo inflamatório se ficar retido algum fragmento de raiz, pelo que a extracção completa de todos os dentes deverá ser confirmada por radiografia intra-oral. Apesar de ser um tratamento com alguma inespecificidade, tem demonstrado sucesso em 80% dos casos, por um período de cerca de 2 anos. Contudo, em alguns pacientes, este sucesso é temporário, persistindo a inflamação severa da mucosa oral, mais expressiva nos casos em que existem lesões da mucosa orofaríngea (Mihaljevic, 2003). Alguns autores aconselham a extracção dentária completa quando há recidiva após o primeiro procedimento (Diehl e Rosychuk, 1993; Gioso 2003).

É fundamental que o controlo da dor, iniciado na pré-anestesia, se prolongue após a extracção, por este procedimento se acompanhar de dor intensa. No protocolo pré-anestésico, as autoras utilizam anti-inflamatórios não esteroides como cetoprofeno (2 mg/kg), butorfanol (0,1 mg/kg) ou buprenorfina (0,01 mg/kg). A terapêutica analgésica deve prolongar-se durante 5 a 7 dias, com a administração diária de carprofeno (4 mg/kg), cetoprofeno (1 mg/kg), ácido tolfenâmico (4 mg/kg) ou derivados morfínicos como fentanil (em adesivos de 5 mg).

Tratamento médico

O tratamento médico é, em trabalhos mais recentes, aconselhado como alternativa e/ou complemento ao tratamento cirúrgico (Mihaljevic, 2003). São vários os fármacos utilizados na terapêutica da GECE.

Interferão

Os interferões (IFN) são citocinas importantes na regulação das reacções inflamatória e imunomediadas, tendo já sido identificados vários tipos destas moléculas,

com estruturas e receptores específicos. No decorrer de processos virais, são temporariamente segregados por quase todos os tipos de células, assumindo uma função de defesa antiviral inespecífica (Murphy *et al.*, 1999). A utilização terapêutica de citocinas, nomeadamente interferons, tem sido advogada por vários autores.

Interferão alfa-2A recombinante humano

A forma recombinante de interferão alfa-2A humano (rHuIFN-2A) foi inicialmente utilizada em medicina humana mas tem vindo a ser usado com sucesso em medicina veterinária, no tratamento de infecções virais por FIV, FeLV, CVF, HVF (Fulton e Burge, 1985) e PIF (Weiss *et al.*, 1990).

Esta molécula tem-se revelado bastante promissora no tratamento da GECE, não só devido à sua acção anti-viral, como também devido ao seu papel como imunomodulador. A utilização *off-label* (para além das indicações previstas no Resumo das Características do Medicamento – RCM), em dose diária, oral, baixa, tem demonstrado bons resultados (Godfrey, 2000; Rochette, 2001). A administração oral de rHuIFN α demonstrou ter efeitos semelhantes aos verificados aquando da administração parenteral deste composto estimulando, nos tecidos linfóides e epiteliais da cavidade orofaríngea, a produção de factores solúveis ou a activação de uma população celular específica que entra em circulação para mediar a eliminação de células infectadas por vírus ou de células neoplásicas (Cummins *et al.*, 1999; Eid *et al.*, 1999; Fleischmann e Koren, 1999).

Estudos recentes demonstraram que diversos subtipos de IFN- α de origem felina têm potencial para tratar infecções agudas e crónicas em gatos. Embora os ensaios com IFN- α recombinante felino (rFeIFN α) ainda se encontrem em fase experimental, os resultados até agora descritos são semelhantes aos obtidos com a utilização de rHuIFN- α , com a vantagem de não induzir a produção de anticorpos neutralizantes (Wonderling *et al.*, 2002), que conduzem a situações de ineficácia terapêutica. Já em 1994, Mochizuki *et al.* defendiam a eficácia do interferão recombinante felino no tratamento da calicivirose em gatos, uma importante componente do GECE. No entanto, ainda não se encontra disponível no mercado a forma recombinante felina de IFN- α .

O rHuIFN- α é utilizado no tratamento da GECE, na dose de 30 Unidades Internacionais (UI) por dia, via oral. A administração faz-se por períodos de 7 dias intercalados com 7 dias de ausência de medicação (Boothe, 2000; Rochette, 2001). Embora tenha sido referida a possibilidade de administração contínua deste fármaco (Boothe, 2000; Godfrey, 2000), as autoras utilizam o protocolo descontínuo porque a sua administração, sobretudo em doses altas, comporta o risco de produção de anticorpos neutralizantes. O tratamento deve ser realizado durante toda a vida do animal, sendo necessário um acompanhamento e avaliações regulares cada 3 a 6 meses por parte do médico veterinário (Rochette, 2001).



Figura 3 - Gingivo-estomatite severa no arco glossopalatino em gato com FIV.

Interferão omega recombinante felino

O Interferão omega (IFN- ω) é um polipeptídeo que intervém na modulação antigénica da superfície celular, na produção de anticorpos e na regulação da produção de citocinas anti- e pro-inflamatórias, para além de apresentar actividade anti-tumoral por inibição da angiogénese (Bauvois e Wietzerbein, 2002). A forma recombinante felina de IFN- ω (rFeIFN- ω) já se encontra comercializada em vários países da Europa.

Os estudos sobre a aplicação desta citocina no tratamento da GECF são recentes. Uchino e colaboradores (1992) administraram rFeIFN- ω a gatos infectados experimentalmente com calicivírus, tendo verificado uma melhoria dos sintomas num período de 5 a 10 dias. Observou-se no entanto, um máximo de eficácia quando a terapêutica era iniciada 2 a 3 dias após a infecção viral, o que sugere que o início do tratamento numa fase crónica da infecção poderá ter uma menor eficácia (Saunier, 1998).

Mihaljevic (2003) relata os resultados da administração de rFeIFN- ω , por via intragengival e sub-cutânea, a gatos com GECF. Este estudo foi realizado em 20 gatos, 8 dos quais FIV positivos, tendo sido obtida cura completa em 35% dos pacientes e melhoria significativa em 65% dos animais afectados, num período de 3 a 6 meses. Nos casos mais graves, o procedimento foi repetido passados 2 a 6 meses. Nos animais em estudo, apenas os dentes que apresentavam lesões de reabsorção odontoclástica foram extraídos.

O rFeIFN- ω ainda não está comercializado em Portugal. Nos países em que se encontra disponível, encontra-se indicado para a terapêutica de parvovirose canina, devido a ter sido demonstrada a diminuição da severidade do quadro clínico (Ishiwata *et al.*, 1998). Existe sob a forma de preparação liofilizada (Virbagen Omega ω , Virbac) com três apresentações: 2,5 milhões de unidades internacionais (MUI), 5 MUI e 10 MUI. A dose recomendada pelo fabricante varia entre 0,5 a 5 MUI/kg por via SC. Estudos efectuados em gatos com rFeIFN- ω , administrado por via subcutânea, sugerem que esta via de administração pode ser eficaz, tendo sido observado um aumento do tempo de vida em ga-

tos FIV e FeLV positivos (Mahl *et al.*, 2001). Contudo, a administração do interferão por via subcutânea no tratamento da GECF não se encontra ainda bem documentada.

Lactoferrina

A lactoferrina é uma glicoproteína de aproximadamente 77kDa, pertencente ao grupo das siderofilinas. Está presente em diversas secreções orgânicas, como o leite, as lágrimas, a saliva e o suco pancreático, sendo armazenada em grânulos específicos dos polimorfonucleares neutrófilos e libertada após activação destes (Caccavo *et al.*, 2002).

A lactoferrina tem uma reconhecida acção antibacteriana, devida à sua capacidade de se ligar ao ferro livre presente no organismo, tornando-o indisponível para utilização pelas bactérias (Sato *et al.*, 1996). Possui também actividade imunorreguladora e moduladora da hematopoiese, além de actividade anti-vírica (Swart *et al.*, 1998). Descobertas recentes indicam que a lactoferrina contraria a inflamação, por diminuição dos níveis de IL-1, IL-2, TNF- α e IL-6, citocinas pró-inflamatórias relevantes em processos crónicos (Caccavo *et al.*, 2002; Togawa *et al.*, 2002). Induz também a libertação de citocinas anti-inflamatórias como IL-4 e IL-10 (Togawa *et al.*, 2002), tendo ainda a capacidade de neutralizar os efeitos tóxicos dos lipopolissacáridos das bactérias Gram negativas (Caccavo *et al.*, 2002).

Os dados existentes até ao momento sobre a utilização clínica da lactoferrina levam a que alguns autores aconselhem este composto como adjuvante no tratamento do GECF (Addie *et al.*, 2003). Em gatos com GECF, a aplicação tópica de lactoferrina na mucosa oral, durante 14 dias, revelou-se benéfica ao fim de 7 dias de tratamento, tendo sido demonstrado um aumento da actividade fagocítica dos neutrófilos circulantes (Sato *et al.*, 1996). A sua utilização requer contudo algumas precauções devido ao facto de a lactoferrina poder ser saturada aquando da administração concomitante de ferro (Rochette, 2001).

A lactoferrina deve ser administrada topicamente uma vez por dia na dose de 40 mg/kg. Não se encontrando estabelecida a duração do tratamento, e sendo a sua administração local bem tolerada, as autoras continuam a terapêutica durante toda a vida do animal. Na sua experiência, só é viável iniciar a administração quando o animal tem menor intensidade de dor, caso contrário não é possível a sua aplicação tópica.

Fármacos imunodepressores

Corticosteroides

A utilização dos corticosteroides na terapêutica de GECF é controversa. Por um lado, diversos vírus podem estar envolvidos na etiologia do processo, pelo que a administração pode favorecer a progressão da



Figura 4 - Gengivo-estomatite ulceroproliferativa exuberante no arco glossopalatino e faríngea.

infecção. Por outro lado, existe uma forte componente imunomediada na GECE, pelo que a administração destes fármacos diminui a exuberância da resposta do hospedeiro face ao estímulo antigénico. Pelas razões expostas, a utilização de corticosteroides deve ser bem ponderada.

Não devem ser considerados medicamentos de primeira linha, devido ao facto de a sua eficácia terapêutica ir diminuindo ao longo do tempo, em tratamentos repetidos (White *et al.*, 1992). Os resultados de um estudo realizado por Harley *et al.* (1999) sugerem que a administração de corticosteroides não altera o padrão de citocinas expresso na mucosa oral de animais com GECE, o que pode justificar a deficiente resposta terapêutica. No entanto, outros autores recomendam a administração de prednisolona na dose de 2-4 mg/kg, inicialmente duas vezes por dia até à regressão dos sintomas, seguida da diminuição progressiva da dose (Wiggs e Lobprise, 1997; Johnston, 1998; Chaudieu e Blaizot, 1999). As autoras recorrem ao uso de corticosteroides por curtos períodos de tempo, 8 a 10 dias, nos casos menos severos de GECE, associado a antibiótica e a tratamento periodontal adequado.

Ciclosporina

A ciclosporina é um fármaco imunossupressor que tem sido amplamente usado em gatos submetidos a transplante renal. Tem uma acção reversível sobre os linfócitos T imunocompetentes, sobretudo linfócitos Th, influenciando a produção de determinadas citocinas, como IL-2 e factor de crescimento dos linfócitos.

No entanto, não intervém na eritropoiese nem actua sobre células fagocitárias (Robson, 2003b).

Em humanos, a ciclosporina é absorvida através das mucosas e o tratamento tópico com 5mL contendo 100mg/mL desta molécula demonstrou ser eficaz em determinadas doenças imunomediadas da mucosa oral como o penfigus cicatricial (Azana *et al.*, 1993).

O maior problema da sua utilização em gatos reside no facto da apresentação comercial disponível no mercado português (Sandimum Neoral®, Novartis) ter uma absorção intestinal variável, resultando por vezes numa baixa biodisponibilidade. Por esta razão é necessária uma monitorização permanente do paciente, porque os riscos de toxicidade aumentam com a utilização prolongada e com o aumento dos níveis sanguíneos da ciclosporina. Em alguns países já se encontram disponíveis novas apresentações comerciais que asseguram uma absorção gastrointestinal mais constante (Atopica®, Novartis).

Os efeitos adversos verificados em gatos ocorrem sobretudo quando a administração diária ultrapassa os 15 mg/kg e incluem o aparecimento de diarreia e outros sintomas gastro-intestinais, alterações linfó e mieloproliferativas, infecções secundárias devidas a imunossupressão e ainda alterações hepática e renal (Robson, 2003a).

Em gatos, a dose recomendada varia de 0,5-10 mg/kg cada 12 horas, via oral (Boothe, 2000; Gregory, 2000). A terapêutica deve ser iniciada com uma dose de 0,5 a 2,5 mg/kg, duas vezes ao dia, de forma a obter níveis séricos de 250 a 500 ng/mL. Os níveis plasmáticos devem ser monitorizados 48 horas após o início da terapêutica e depois a intervalos regulares (Beatty e Barrs, 2003).

Outros fármacos

As referências à administração de talidomida para tratamento da GECE são muito escassas. A sua utilização baseia-se no facto deste composto ser utilizado em medicina humana em afecções onde predomina uma resposta inflamatória do tipo Th2 como acontece na SIDA ou em determinados tumores. Em gatos, está descrita a sua utilização num caso clínico de GECE associada a calicivírus, na dose de 50mg cada 24 horas, em combinação com lactoferrina tópica e alteração da dieta, com bons resultados após 11 meses de tratamento (Addie *et al.*, 2003).

O polaprezinco é um complexo carnosina-zinco que tem sido usado com sucesso no tratamento de estomatites severas em pacientes humanos, nomeadamente estomatites resultantes de quimioterapia, radiações, etc. Em pacientes humanos e modelos animais tem sido demonstrado o seu efeito anti-oxidante e cicatrizante, encontrando-se a sua utilização clínica em fase ainda experimental (Katayama *et al.*, 2000; Masayuki *et al.*, 2002).

Os sais de ouro são utilizados em medicina humana

para o tratamento de certos tipos de tumor. Alguns autores defendem a sua aplicação terapêutica em casos de GECF em que a administração de corticosteroides está contra-indicada, por aqueles serem bem tolerados e proporcionarem longos períodos de remissão (Diehl e Rosychuk, 1993). Contudo, estudos posteriores indicam que a eficácia da terapêutica com sais de ouro não é superior à da utilização de corticosteroides, antibióticos e higiene oral (Harley, 2003). A dose recomendada é de 1-2 mg, uma vez por semana durante oito semanas, seguida de administração mensal até remissão dos sintomas (Wiggs e Lobprise, 1997).

O levamisol utiliza-se como imunoestimulante, tendo sido usado para normalizar a população e a actividade dos linfócitos. A dose de 25 mg por via oral cada dois dias, durante três tratamentos foi utilizado em alguns casos (Rochette, 2001), não tendo no entanto a sua administração mostrado resultados consistentes (Harley, 2003).

As vertentes terapêuticas das citoquinas estão a ser intensamente investigadas com o objectivo de desenvolver novas abordagens de tratamento de afecções virais, neoplásicas e autoimunes. Para além das citoquinas pro-inflamatórias, estes estudos têm incidido sobre IL-18 e IL-12, que induzem a produção de IFN- γ , estimulam a proliferação de linfócitos T citotóxicos e de células NK (Ishizaka et al., 2001). No entanto, em medicina veterinária ainda não existem dados sobre a utilização terapêutica destes mediadores.

Terapêutica dietética

Vários autores referem nas suas publicações a alteração do manejo dietético em simultâneo com os vários protocolos terapêuticos utilizados. O recurso a dietas hipoalergénicas, caseiras ou comerciais (Prescription Diet a/d, Hill's) poderá contribuir para a melhoria do paciente (Theyse et al., 2003).

A suplementação da dieta com antioxidantes, como vitaminas A, C e E, e minerais como o zinco, é frequentemente referida como apresentando um efeito benéfico sobre a integridade da mucosa oral e possuindo actividade imunoestimulante (Wiggs e Lobprise, 1997), podendo assim contribuir para uma evolução mais favorável da GECF.

Bibliografia

- Addie, D.D., Radford, A., Yam, P.S. e Taylor, D.J. (2003). Cessation of feline calicivirus shedding coincident with resolution of chronic gingivostomatitis in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, 44 (4), 172-176.
- Anderson, J.G.E. e Pedersen, N. (1996). Characterisation of T-lymphocytes subsets in cats with chronic lymphocytic plasmacytic gingivitis stomatitis complex. Livro de Resumos 10th Annual Veterinary Dental Forum, Houston, 113-116.
- Azana, J.M., de Misa, R. F., Boixeda, J. P. e Ledo, A. (1993). Topical cyclosporine for cicatricial pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28 (1), 134-135.
- Bauvois, B. e Wietzerbein, J. (2002). Interferone: biologische aktivitäten und klinische anwendungen. *Interferone in der Veterinärmedizin* (Virbac), 3-27.
- Beatty, J. e Barrs, V. (2003). Acute toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. *Australian Veterinary Journal*, 81(6), 339.
- Boothe, D. (2000). *Small Animal Formulary*, 5ª edição, AAHA Press (Lakewood), 63-64.
- Buckley, R.H. (1999). Primary immunodeficiency diseases. In: *Fundamental Immunology*, 4ª edição. Editor: W. E. Paul, Lippincott-Raven (Filadélfia), 1427-1453.
- Caccavo, D., Pellegrino, N.M., Altamura, M., Rigon, A., Amati, L., Amoroso, A. e Jirillo, E. (2002). Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application. *Journal of Endotoxin Research*, 8(6), 403-17.
- Camy, G. (2003a). A clinical case of chronic feline gingivitis-stomatitis. *Le Point Veterinaire*, Junho, 236 (Número especial).
- Camy, G. (2003b). Management of a cat with chronic gingivitis stomatitis. *Le Point Veterinaire*, Junho, 236 (Número especial).
- Chaudieu, G. e Blaizot, A. (1999). Gingivites et stomatites félines. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, 34, 135-144.
- Clarke, D.E. (2001). Clinical and microbiological effects of oral zinc ascorbate gel in cats. *Journal of Veterinary Dentistry*, 18(4), 177-83.
- Cognet, R., Mesnard, E., Stambouli, F. e Gauthier, O. (2001). Chronic gingivo-stomatitis and viral infections in a population of 54 cats. Livro de Resumos 10th EVD Congress, Berlin, Germany.
- Crystal, M.A. (1998). Gingivitis/stomatitis/faringitis. In: *El Paciente Felino: Bases del diagnóstico y tratamiento*. Editores: G.D. Norsworthy, M.A. Crystal, S.R. Foochee e L.P. Tilley. Inter-Médica Editorial (Buenos Aires), 228-231.
- Cummins, J.M., Beilharz, M.W. e Krakowka, S. (1999). Oral use of interferon. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 19 (8), 853-857.
- DeBowes, L.J. (1997). Evaluation and management of oral disease. In: *Consultations in Feline Internal Medicine 3*. Editor: J.R. August. W.B. Saunders Company (Filadélfia), 53-60.
- Diehl, K. e Rosychuk, R.A.W. (1993). Feline gingivitis-stomatitis-pharyngitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 23 (1), 139-53.
- Eid, P., Meritet J.F., Maury, C., Lasfar, A., Weill, D. e Tovey, M.G. (1999). Oromucosal interferon therapy: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 19 (2), 157-169.
- Fleischmann, W.R. Jr. e Koren, S. (1999). Systemic effects of orally administered interferons and Interleukin-2. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 19 (8), 829-839.
- Fulton, R.W. e Burge, L.J. (1985). Susceptibility of feline herpesvirus 1 and a feline calicivirus to feline interferon and recombinant human leukocyte interferons. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 28 (5), 698-699.
- Gaskell, R.M. e Gruffydd-Jones, T.J. (1977). Intractable feline stomatitis. *Veterinary Annual*, 17, 195-199.
- Gioso, M.A. (2003). Complexo Gingivite-estomatite. In: *Odon-tologia para o clínico de pequenos animais*, 5ª Edição. Ieditora (São Paulo), 55-58.
- Godfrey, D.R. (2000). Chronic gingivitis/stomatitis/pharyngitis in the cat. *Waltham Focus*, 10 (4), 2-3.
- Gregory, C.R. (2000). Immunosuppressive agents. In: *Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice*. Editor: J.D. Bonagura. W.B.Saunders Company (Filadélfia), 509-513.
- Hargis, A.M. e Ginn, P.E. (1999). Feline herpesvirus 1-associa-

- ted facial and nasal dermatitis and stomatitis in domestic cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29 (6), 1281-1290.
- Hargis, A.M., Ginn, P.E., Mansell, J.E.K.L. e Garber, R.L. (1999). Ulcerative facial and nasal dermatitis and stomatitis in cats associated with feline herpesvirus 1. *Veterinary Dermatology*, 10, 267-274.
- Harley, R. (2003). Feline Gingivostomatitis. Livro de Resumos *Hill's European Symposium on Oral Care*, Amsterdão, 34-41.
- Harley, R., Helps, C.R., Harbour, D.A., Gruffydd-Jones, T.J. e Day, M.J. (1999). Cytokine mRNA expression in lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 6(4), 471-8.
- Harley, R., Gruffydd-Jones, T.J. e Day, M.J. (2003). Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. *Veterinary Record*, 152, 125-129.
- Harvey, C.E. (1991). Oral inflammatory diseases in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 27, 585-591.
- Harvey, C.E., Thornsberry, C. e Miller, B.R. (1995a). Subgingival bacteria - Comparison of culture results in dogs and cats with gingivitis. *Journal of Veterinary Dentistry*, 12 (4), 147-150.
- Harvey, C.E., Thornsberry, C., Miller, B.R. e Shofer, F.S. (1995b). Antimicrobial susceptibility of subgingival bacterial flora in cats with gingivitis. *Journal of Veterinary Dentistry*, 12 (4), 157-160.
- Hennet, P. (1997). Chronic gingivo-stomatitis in cats: long-term follow-up of 30 cases treated by dental extractions. *Journal of Veterinary Dentistry*, 14 (1), 15-21.
- Ishiwata, K., Minagawa, T. e Kajimoto, T. (1998). Clinical effects of the recombinant feline interferon- ω on experimental parvovirus infection in Beagle dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60 (8), 911-917.
- Ishizaka, T., Setoguchi, A., Masuda, K., Ohno, K. e Tsujimoto, H. (2001). Molecular cloning of feline interferon- γ -inducing factor (interleukin-18) and its expression in various tissues. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 79, 209-218.
- Johnston, N. (1998). Acquired feline oral cavity disease. *In Practice*, 20 (4), 171-179.
- Katayama, S., Nishizawa, K. e Hirano, M. (2000). Effect of polaprezinc on healing of acetic acid-induced stomatitis in hamsters. *Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences*, 3 (1), 114-117.
- Knowles, J.O., Gaskell, R.M., Gaskell, C.J., Harvey, C.E. e Lutz, H. (1989). Prevalence of feline calicivirus, feline leukaemia virus and antibodies to FIV in cats with chronic stomatitis. *Veterinary Record*, 124, 336-338.
- Knowles, J.O., McArdle, F., Dowson, S., Carter, S.D., Gaskell, C.J. e Gaskell, R.M. (1991). Studies on the role of feline calicivirus in chronic stomatitis in cats. *Veterinary Microbiology*, 27 (3-4), 205-19.
- Lyon, K. F. (1990). An approach to feline dentistry. *Compendium Continuing Education Pract. Vet.*, 12 (4), 493-497.
- Lommer, M.J. e Verstraete, F.J. (2003). Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 18 (2), 131-134.
- Love, D.N., Vekselstein, R. e Collings, S. (1990). The obligate and facultatively anaerobic bacterial flora of the normal feline gingival margin. *Veterinary Microbiology*, 22, 267-275.
- Mahl, P., Maynard, L., De Mari, K. e Lebreux, B. (2001). Survival of symptomatic FeLV ou FeLV or FIV positive cats treated with a recombinant feline omega interferon. Livro de resumos *World Small Animal Veterinary Association Congress*, Vancouver.
- Marretta, S.M. (1992). Feline dental problems: diagnosis and treatment. *Feline Practice*, 20 (5), 16-20.
- Masayuki, F., Norohiko, K., Keita, T., Miwa, I., Masayuki, I., Toshihiko, I., Hiromi, F., Chikaaki, M. e Norio, N. (2002). Efficacy and safety of polaprezinc as a preventive drug for radiation-induced stomatitis. *Nippon Acta Radiologica*, 62, 144-150.
- Mochizuki, M., Nakatani, H. e Yoshida, M., (1994). Inhibitory effects of recombinant feline interferon on the replication of feline enteropathogenic viruses in vitro. *Veterinary Microbiology*, 39, 145-52.
- Mihaljevic, S.Y. (2003). [First clinical experiences with omega-Interferon in the treatment of chronic gingivitis-stomatitis-oropharyngitis of cats]. *Der Praktisch Tierarzt*, 84(5), 350-361.
- Murphy, F.A., Gibbs, E.P.J., Horzinek, M.C. e Studdert, M.J., (1999). Virus-cell interactions In: *Veterinary Virology*, 3ª Edição, Academic Press (California), 81-92.
- Reubel, G.H., Hoffman, D.E. e Pedersen, N.C. (1992). Acute and chronic faucitis of domestic cats: A feline calicivirus-induced disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 22 (6), 1347-1360.
- Robson, D. (2003a). Review of the pharmacokinetics, interactions and adverse reactions of cyclosporine in people, dogs and cats. *The Veterinary Record*, 152, 739-748.
- Robson, D. (2003b). Review of the properties and mechanisms of action of cyclosporine with an emphasis on dermatological therapy in dogs, cats and people. *The Veterinary Record*, 152, 768-72.
- Rochette, J. (2001). Treating the inflamed mouth. Livro de Resumos *Congress World Small Animal Veterinary Association*, Vancouver, Canada
- San Roman, F., Cancio, S., Pican, R., Gardoqui, M. e Rodriguez-Franco, F. (1999). Enfermidades inflamatórias da cavidade oral em pequenos animais In: *Atlas de Odontologia de Pequenos Animais*. Editor: F. San Roman. Manole (São Paulo), 127-142.
- Sato, R., Inanami, O., Tanaka, Y., Takase, M. e Naito, Y. (1996). Oral administration of bovine lactoferrin for treatment of intractable stomatitis in feline immunodeficiency virus (FIV)-positive and FIV-negative cats. *American Journal of Veterinary Research*, 57 (10), 1443-1446.
- Saunier, D. (1998). Interêt des interférons en medecine féline et canine: resultats obtenus avec un interferon omega. Livro de Resumos, *Congrès CNVSPA*, Nice.
- Swart, P.J., Kuipers, E.M., Smit, C., Van Der Strate, B.W., Harmen, M.C. e Meijer, D.K. (1998). Lactoferrin. Antiviral activity of lactoferrin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 443, 205-213.
- Theyse, L.F.H., Logan, E.I. e Picavet, P. (2003). Partial extraction in cats with gingivitis-stomatitis-pharyngitis-complex – Beneficial effects of a recovery food. Livro de Resumos *Hill's European Symposium on Oral Care*, Amsterdão, 64-65.
- Tenorio, A.P., Franti, C.E., Madewell, B.R. e Pedersen, N.C. (1991). Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses. *Veterinary Immunology Immunopathology*, 29, 1-14.
- Togawa, J., Nagase, H., Tanaka, K., Inamori, M., Nakajima, A., Ueno, N., Saito, T. e Sekihara, H. (2002). Oral administration of lactoferrin reduces colitis in rats via modulation of the immune system and correction of cytokine imbalance. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 17 (12), 1291-1298.
- Uchino, T., Kouzuki, S., Tsuruno, M., Yamané, Y., Uno, T., Kumai, H., Kobayashi, K., Kobayashi, K., Sakurai, F., Sakaki,

- T., Shimoda, K., Shimoda, T., Kawamuca, H., Tajima, T., Mochizuki, M. e Motoyoshi, S. (1992). Investigations of feline interferon and its therapeutic effects for field use. *Journal of Small Animal Clinical Science*, 11(6).
- Waters, L., Hopper, C.D., Gruffydd-Jones, T.J. e Harbour, D.A. (1993). Chronic gingivitis in a colony of cats infected with feline immunodeficiency virus and feline calicivirus. *Veterinary Record*, 132 (14), 340-342.
- Weiss, R.C., Cox, N.R. e Oostrom-Ram, T. (1990). Effect of interferon or Propionibacterium acnes on the course of experimentally induced feline infectious peritonitis in specific-pathogen-free and random-source cats. *American Journal of Veterinary Research*, 51 (5), 726-33.
- White, S.D., Rosychuk, R.A.W., Janik, T.A., Denerolle, P. e Schultheiss, P. (1992). Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats: 40 cases (1973-1991). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 200, 1377-1380.
- Williams, C.A. e Aller, M.S. (1992). Gingivitis/stomatitis in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 22 (6), 1361-1383.
- Wiggs, R.B. e Lobprise, H.B. (1997). Domestic Feline Oral and Dental Disease. In: *Veterinary Dentistry: principles and practice*. Editores: R.B. Wiggs e H.B. Lobprise. Lippincott-Raven (Filadélfia, Nova York), 482-517.
- Wonderling, R., Powell, T., Baldwin, S., Morales, T., Snyder, S., Keiser, K., Hunter, S., Best, E., Mcdermott, M.J. e Milhausen, M. (2002). Cloning expression, purification, and biological activity of five type I interferons. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 89, 13-27.
- Wray, D., Rees, S.R., Gibson, J. e Forsyth, A. (2000). The role of allergy in oral mucosal diseases. *Quarterly Journal of Medicine*, 93, 507-511.