

Complexo gengivite-estomatite-faringite dos felinos

Feline chronic gingivitis-stomatitis

Complejo gingivitis-estomatitis-faringitis

Fernanda Hofmann-Appollo

MV, mestre
Lab. Odontologia - Depto. Cirurgia - FMVZ/USP
fehofmann@usp.br

Vanessa Graciela Gomes Carvalho

MV, dra., pós-doutoranda
Lab. Odontologia - Depto. Cirurgia - FMVZ/USP
vanggc@uol.com.br

Marco Antonio Gioso

MV e CD, prof. dr.
Depto. Cirurgia - FMVZ/USP
maggioso@usp.br

Resumo: O complexo gengivite-estomatite-faringite (CGEF) é uma doença frequente da cavidade oral dos felinos, caracterizada por intensa inflamação gengival e não gengival, ulcerada ou ulceroproliferativa, muito mais severa do que a reação que normalmente se esperaria perante o progresso da doença periodontal. A idade média dos animais afetados é de oito anos, variando entre três a quinze. O CGEF frequentemente é refratário aos tratamentos clínicos, sem que nenhum protocolo tenha se mostrado totalmente eficaz. A extração de todos os dentes pré-molares e molares tem demonstrado os melhores resultados, com cerca de 80% dos animais clinicamente curados ou apresentando melhora significativa. Vários agentes infecciosos são suspeitos de estarem envolvidos no desenvolvimento da doença.

Unitermos: gato, imunodeficiência, gengivite necrosante, gengivoestomatite

Abstract: Feline chronic gingivitis-stomatitis (FCGS) is a common condition in cats that is characterized by intense inflammation of gingival and non-gingival oral mucosa. This inflammatory process is often ulcerative or ulceroproliferative and much more severe than the reaction that would normally be expected from the progression of periodontal disease. The mean age of affected cats is 8 years, ranging from 3 to 15 years. FCGS is often refractory to medical treatment, as no particular treatment leads to complete remission of symptoms. The extraction of all premolar and molar teeth has given the most dependable results with up to 80 per cent of cats being clinically cured or significantly improved. Several infectious agents have been implicated in the development of the disease.

Keywords: cat, immunodeficiency, necrotizing ulcerative gingivitis, gingivostomatitis

Resumen: El Complejo Gingivitis-Estomatitis-Faringitis de los felinos (CGEF) es una enfermedad frecuente de la cavidad oral de estos animales, caracterizada por una intensa inflamación gingival y de otros tejidos, ulcerada o ulcerativa y proliferativa, mucho más grave que la reacción que normalmente se esperaría frente al progreso de una enfermedad periodontal. La edad promedio de los animales afectados es de ocho años, con un rango entre tres y quince años de edad. El CGEF frecuentemente resiste a los tratamientos médicos, sin que ningún protocolo hasta hoy haya sido totalmente eficaz. La extracción de todos los dientes premolares y molares ha demostrado los mejores resultados, con cerca del 80% de los animales clinicamente curados o con mejora clínica significativa. Varios agentes infecciosos pueden estar envueltos en el desarrollo de la enfermedad.

Palabras clave: gato, inmunodeficiencia, gingivitis ulcerosa necrotizante, gengivoestomatitis

Clínica Veterinária, n. 84, p. 44-52, 2010

Introdução

O complexo gengivite-estomatite-faringite dos felinos (CGEF) é uma inflamação oral crônica também conhecida por estomatite linfoplasmocítica, gengivite-estomatite linfocítica-plasmocítica, estomatite ulcerativa crônica, gengivite crônica, estomatite plasmocítica, gengivite-faringite plasmocitária, estomatite necrosante, gengivoestomatite crônica ou estomatite felina intratável, dependendo da distribuição das lesões e de acordo com o exame histopatológico. É uma moléstia comum, caracterizada por inflamação intensa da gengiva e da mucosa oral. Embora mais comum nos gatos, vem crescendo também a sua incidência nos pacientes caninos¹⁻⁸.

A inflamação severa e crônica da gengiva, da mucosa alveolar e da região

glossopalatina representa uma reação exacerbada do organismo em relação ao que se esperaria diante do acúmulo da placa bacteriana e do cálculo dentário na doença periodontal⁹. As características histopatológicas indicam que ocorre uma resposta imunológica perante a patogenicidade dessa doença, embora ela não tenha sido ainda claramente definida. Alterações no sistema imunológico do paciente podem alterar sua resposta e permitir infecções oportunistas, contribuindo para a cronicidade do processo¹⁰. O diagnóstico, bem como a terapêutica, constituem um desafio para o clínico veterinário^{9,11}.

Na literatura, tem sido descrita como uma afecção da cavidade oral que acomete os gatos com certa frequência. Em estudo realizado com 588 gatos levados

para atendimento odontológico, 38% tinham doença periodontal, 29% tinham lesão de reabsorção (LR), 22% tinham fratura dental, 8% tinham CGEF e 3% outras afecções¹². O aumento da população de gatos e uma preocupação maior por parte dos proprietários favoreceu o aumento do número de casos diagnosticados nos últimos anos, bem como o número de pacientes refratários aos tratamentos disponíveis até o presente momento.

Atualmente, a doença vem sendo tratada com diferentes protocolos terapêuticos, incluindo procedimentos clínicos e cirúrgicos. Diferentes fármacos já foram testados e as respostas diferem para cada animal. Entretanto, nenhum tratamento se mostrou totalmente eficaz em promover a cura da doença.

Diante da alta casuística e da complexidade da doença, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura disponível sobre o complexo gengivite-estomatite-faringite dos felinos, bem como as prováveis causas etiológicas da doença e seus protocolos para tratamento.

Etiopatogenia

As lesões inflamatórias crônicas que afetam a gengiva e a mucosa oral dos felinos domésticos iniciam-se, em geral, como gengivite e progridem para outros locais da cavidade oral, podendo estender-se das margens gengivais para outras áreas através de contato físico, atingindo a região do arco glossopalatino (região do encontro entre a mandíbula e a maxila, próximo à orofaringe). Esse espaço é denominado istmo das fauces, originando o termo errôneo "fauçite". O termo "estomatite caudal" é preferido quando houver inflamação nessa região. Concomitantemente à estomatite, podem surgir tanto uma doença periodontal como lesões reabsorptivas dentárias dos felinos (LRDF) (Figuras 1 e 2), contribuindo para a severidade das lesões^{1,11}.

O fator desencadeante e o processo fisiopatológico básico ainda não foram descobertos e podem diferir em cada caso. A intensa proliferação bacteriana – composta inicialmente por microrganismos aeróbios gram-positivos sem motilidade e posteriormente por anaeróbios gram-negativos com motilidade – leva à produção de toxinas que, em associação com o grande fluxo de células inflamatórias, acabam por irritar os tecidos orais, desencadeando reação inflamatória, dando início à gengivite e predispondo à formação de cálculo dentário. O cálculo é composto por bactérias e outras substâncias orgânicas, incorporadas a uma matriz inorgânica composta principalmente por hidroxiapatita, cálcio e fósforo (provenientes da saliva), dando origem à placa mineralizada^{9,13}.

As bactérias desempenham um papel na patogenia da gengivite crônica, uma vez que os animais respondem bem a tratamentos com antimicrobianos. Entretanto, ainda não está definido se este papel é mesmo etiológico ou se trata de uma infecção oportunista secundária a outra causa de base⁹.

Tanto a gengivite como a estomatite surgem devido à resposta imunológica do organismo perante a placa bacteriana,

que é regulada pelo sistema imune local de cada indivíduo. Outros fatores podem estar associados a uma disfunção da resposta imunológica a infecções multifatoriais, incluindo vírus, doenças imunomediadas, conformação oral, genética, nutrição, meio ambiente e a domesticação de um modo geral^{9,11,13}.

O sistema imunológico responde à inflamação gengival crônica por meio da produção de anticorpos, sendo os plasmócitos e os linfócitos as primeiras células a surgir e predominar nesse tipo de inflamação. Os anticorpos produzidos pelos plasmócitos contra as toxinas bacterianas ativam o sistema complementar, atraindo células fagocíticas, que, por sua vez, lesam as membranas das células gengivais, resultando em aumento da permeabilidade vascular local e intensa retração gengival^{3,4,8}.

Os gatos com gengivoestomatite crônica têm maiores concentrações séricas de imunoglobulina (Ig) G, IgM e IgA, maiores concentrações salivares de IgG e IgM, mas concentrações significativamente menores de IgA. A importância da IgA na cavidade oral está na sua capacidade de neutralizar patógenos e toxinas, inibindo a aderência e o crescimento de microrganismos na mucosa oral ou nos dentes e contribuindo com o aumento do fator de defesa não específico^{14,15}.

Doenças sistêmicas como as infecções causadas pelo vírus da imunodeficiência dos felinos (FIV), pelo vírus da leucemia felina (FeLV), pelo herpesvírus (FHV) e pelo calicivírus (FCV), por doenças imunomediadas e por outros fatores tais como a dieta do animal e a conformação oral (maloclusão ou desalinhamento dentário) podem contribuir para o desenvolvimento da gengivite e da estomatite, embora não esteja estabelecida essa relação, assim como não se pode afirmar, até o presente momento, serem o fator desencadeante da estomatite crônica^{1,9,11}.

O calicivírus é um patógeno comum do trato respiratório superior dos felinos e está relacionado com a doença oral aguda e crônica, principalmente quando há comprometimento clínico do arco glossopalatino, embora a participação do vírus no desenvolvimento da doença não esteja esclarecida. Por meio de exame histológico da cavidade oral de animais infectados com o calicivírus, foi



Figura 1 - Lesão de reabsorção dentária em dente 4º pré-molar superior direito, com inflamação e hiperplasia gengival, em animal da espécie felina

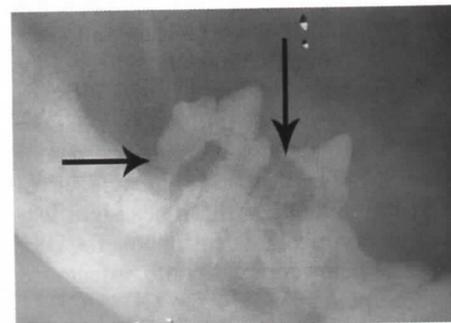


Figura 2 - Radiografia evidenciando lesões de reabsorção dentária (setas) em dentes 3º e 4º pré-molares inferiores esquerdos, em animal da espécie felina

possível descobrir que esse vírus se replica preferencialmente nas células do epitélio tonsilar superficial e na mucosa da região adjacente, provavelmente em consequência da função de defesa das tonsilas no organismo, agindo como um filtro contra possíveis agentes infecciosos⁷.

Outro vírus investigado, o FHV, está associado à rinotraqueíte dos felinos, podendo causar ceratite e conjuntivite, faringite, estomatite caudal, dermatite facial, abortamento e mortalidade neonatal⁶.

Em estudo realizado utilizando-se a tecnologia PCR, a prevalência de gatos com estomatite caudal infectados pelo FCV e pelo FHV foi de 97% e 15%, respectivamente. Segundo esse estudo, a presença do FCV foi significativamente correlacionada com a estomatite caudal, ao passo que o FHV não apresentou correlação, tanto nos gatos infectados como nos não infectados pelo FCV¹⁶.

A inflamação gengival crônica é uma das consequências mais comuns nos gatos infectados pelo FIV, atingindo de 50 a 80% desses animais, que podem

ou não desenvolver outros sinais da doença^{3,13,17}. Entretanto, é possível encontrar animais com gengivite crônica negativos para a infecção por FIV³.

Os gatos infectados pelo FIV e com gengivite crônica apresentam resposta imunológica parcial à inflamação gengival, quando comparados aos gatos não infectados por esse vírus. Isso demonstra que o uso de glicocorticoides para o tratamento da gengivite crônica nos gatos infectados pelo retrovírus deve ser administrado com cautela, para que não ocorra um comprometimento ainda maior da resposta imunológica mediada pelos linfócitos T CD4+ e CD8+. Os resultados demonstram que os gatos com gengivite e infectados pelo FIV apresentaram uma contagem significativamente menor de linfócitos T CD4+ quando comparados aos gatos com gengivite e não infectados por esse vírus. Não foi encontrada diferença significativa na contagem de linfócitos T CD8+ entre os gatos com gengivite, infectados ou não pelo FIV. A razão CD4+/CD8+ também se mostrou em declínio nos gatos com gengivite e infectados pelo FIV. Essa infecção compromete a resposta imunológica felina diante da inflamação gengival e deve ter uma participação secundária na etiopatogenia da gengivite crônica dos gatos, uma vez que a inflamação gengival severa foi também encontrada em gatos não infectados pelo retrovírus¹⁸.

Existem quatro diferentes graus de classificação para a gengivite dos felinos, de acordo com a intensidade e os tipos de lesões na cavidade oral. Os graus podem ser divididos em: zero (0) ausência de gengivite; um (I) gengivite leve, hiperemia gengival discreta; dois (II) gengivite moderada, hiperemia evidente, ausência de ulceração; três (III) gengivite severa, hiperemia evidente, hiperplasia ou ulceração; quatro (IV) gengivite muito severa, hiperemia bastante evidente, hiperplasia e/ou ulceração gengival, tecidos gengivais friáveis¹⁷.

Sinais clínicos

Entre os sinais predominantes destacam-se halitose, ptialismo, sialorreia, disfagia, inapetência, dificuldade para higienizar-se, engolir, respirar, hemorragia bucal e perda de peso. O exame minucioso da cavidade oral revelará lesões

ulcerativas ou proliferativas nas regiões da faringe, do arco glossopalatino, da gengiva, das mucosas alveolar, jugal e lingual (Figuras 3, 4 e 5). Concomitantemente a essas alterações, o animal pode apresentar doença periodontal e lesões de reabsorção dentária, usualmente bastante dolorosas^{9,10,19}. Dentre as queixas mais frequentes dos proprietários encontram-se a prévia administração de vários antibióticos e diversos tratamentos periodontais (profilaxias) com pequena ou nenhuma melhora¹⁹.

Prevalência e predisposição

Em estudo realizado na cidade de São Paulo, 11,7% dos animais atendidos em centro odontológico veterinário apresentaram a doença, não havendo diferença estatisticamente significativa em relação a raça e sexo dos animais acometidos²⁰. A literatura sugere preferência por gatos asiáticos, como o siamês. A idade média do aparecimento das lesões é por volta dos oito anos de idade, podendo atingir também animais entre três e quinze anos^{9,19,20}.

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado por meio de anamnese, exame físico, sinais clínicos, idade do animal, tipo de alimentação recebida, evolução da doença, medicação utilizada e tratamentos previamente realizados e seus respectivos resultados. O exame físico da cavidade oral, na maioria das vezes, é suficiente para fechar o diagnóstico, sendo indicado procedimento anestésico para avaliação da cavidade oral. Entretanto, deve-se realizar biópsia dessas lesões inflamatórias, além de exames laboratoriais (hemograma, função renal e hepática)²¹. Frequentemente, os exames histopatológicos descrevem hiperplasia do epitélio oral com ulcerações profundas e, abaixo dele, um infiltrado de plasmócitos e linfócitos, macrófagos e neutrófilos polimorfonucleares na submucosa, e células inflamatórias migrando através da mucosa⁹. O exame histopatológico é importante, pois pode, além de fazer o diagnóstico diferencial entre outras afecções, estabelecer a diferenciação de dois processos distintos: a síndrome inflamatória difusa incomum, que pode indicar um paciente imunocomprometido (sugerem-se terapias imunostimulantes) ou reação inflamatória gerada



Figura 3 - Presença de tecido ulceroproliferativo e secreção purulenta na região de orofaringe, mucosa jugal e arco glossopalatino em animal da espécie felina



Figura 4 - Presença de cálculo dentário, gengivite e proliferação tecidual em animal da espécie felina

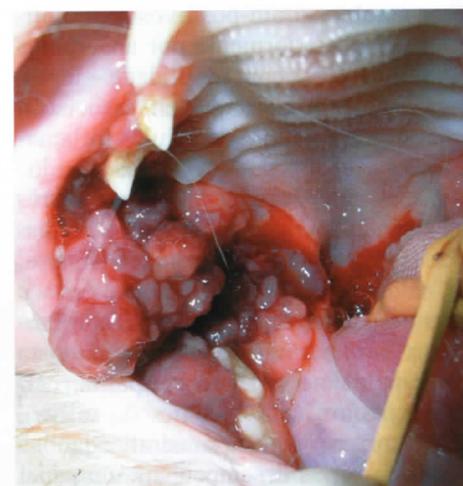


Figura 5 - Presença de tecido ulceroproliferativo, com sangramento espontâneo na região de orofaringe, mucosa jugal e arco glossopalatino, em animal da espécie felina

principalmente por plasmócitos, indicando uma reação imune (sugere-se tratar com imunossuppressores)¹⁰.

São indicados testes sorológico (Elisa - Enzyme Linked Immuno

Sorbent Assay) ou, preferencialmente, molecular, por reação em cadeia polimerase (PCR - Polymerase Chain Reaction), para FIV e FeLV, FCV e FHV, a fim de se obter o prognóstico da doença quanto a possíveis recidivas e ao grau de severidade das lesões^{10,16}.

Diagnóstico diferencial

Existem outras doenças que acometem a mucosa oral dos felinos domésticos. Dentre elas podemos citar: gengivite urêmica, complexo granuloma eosinofílico, alergia alimentar, carcinoma de células escamosas, reação a corpo estranho e doenças autoimunes como, por exemplo, pênfigo vulgar e lúpus eritematoso sistêmico. Por esse motivo, a realização de biópsia deveria fazer parte da rotina cirúrgica^{6,10}.

Tratamento

Diversos estudos foram realizados na tentativa de se encontrar um tratamento efetivo para essa doença. Atualmente, pode-se optar por tratamento clínico, cirúrgico ou pela combinação de ambos, dependendo de cada caso; entretanto, esses procedimentos não se mostram totalmente eficazes. As respostas variam para cada paciente e, na maioria dos casos, mostram-se incompletas, transitórias e de duração variável²².

A abordagem terapêutica deve iniciar-se com tratamento periodontal, incluindo extração dos dentes com retração gengival, mobilidade, bolsa periodontal e exposição de furca. O exame radiográfico intraoral deve ser realizado para diagnosticar áreas de reabsorção óssea alveolar, presença de fragmentos de raiz ou lesões de reabsorção dentária. Nessas condições, esses dentes deverão ser extraídos, por contribuírem com a cronicidade da doença periodontal, já que ela promove mais inflamação, devido ao processo infeccioso. Busca-se então minimizar a infecção e a inflamação da cavidade oral com essa etiologia, facilitando ao proprietário do animal o controle da placa bacteriana pela escovação dental diária^{6,10,22}.

No momento da consulta, os proprietários precisam estar cientes de que esse primeiro tratamento periodontal pode não obter sucesso, havendo então necessidade de nova intervenção cirúrgica para extração múltipla dos dentes^{9,19}.

A gengivite crônica resolve-se em

muitos animais positivos para FCV após a extração múltipla dos dentes, pois há redução dos níveis de placa bacteriana, mesmo sem nenhum tratamento antiviral associado, o que leva a crer que existam outros fatores envolvidos além do FCV na patogenia dessa doença²³.

Devido ao fato de a gengivite estar relacionada com deficiências imunológicas, o tratamento clínico inclui fármacos que possam regular a resposta imune e que devem ser utilizados complementarmente ao procedimento cirúrgico, principalmente no caso de o animal apresentar pouca ou nenhuma melhora. Alguns medicamentos podem promover controle do processo inflamatório, mas não necessariamente a cura da doença¹⁰. Existem diversos protocolos terapêuticos, entretanto, as respostas e o sucesso do tratamento variam de acordo com cada animal, sendo necessário estabelecer uma terapêutica individual²².

Exodontia

Os diferentes tipos de fármacos utilizados para tratar animais com CGEF frequentemente provocam melhora do quadro inicial, mas não a cura⁹.

Nos casos recidivantes ou não controlados por medicamentos, o tratamento envolvendo extração dentária múltipla deve ser considerado, mesmo os dentes estando hígidos, numa tentativa de diminuir a carga bacteriana. Inicialmente, procede-se à extração dos dentes pré-molares e molares, desde que não haja gengivite grave na região dos incisivos e dos caninos. Entretanto, se ocorrer recidiva, opta-se pela extração de todos os dentes (Figura 6). Após as extrações, deve-se realizar exame radiográfico, a fim de verificar possíveis remanescentes de raízes nos alvéolos



Figura 6 - Mesmo animal mostrado na figura 5, com melhora clínica significativa após 50 dias da extração múltipla dos dentes

dentários. Indica-se concomitantemente a remoção de tecidos moles como hiperplasia gengival e tecido de granulação^{9,10}.

As recomendações pós-cirúrgicas incluem antimicrobiano por uma semana, anti-inflamatório e analgésico por três dias e clorexidina 0,12% para higienização oral, a cada seis horas, durante quinze dias. A alimentação deve ser pastosa por sete dias e indica-se colar elisabetano por dez dias¹⁰.

A eficácia do tratamento, com cura ou melhora significativa, está em torno de 80% (Figura 7), desde que se confirme a inexistência de fragmento de raiz no alvéolo, por exame radiográfico. É importante ressaltar que as lesões podem levar meses para regredir e, mesmo quando não regredem totalmente, podem permanecer controláveis, sem causar sintomas, embora sejam visíveis clinicamente^{9,19}.

Antimicrobianos

Nos casos em que é realizado tratamento periodontal sem sucesso e há resistência do proprietário em proceder ao tratamento de extração dentária múltipla, pode-se recorrer à terapia antimicrobiana^{10,24}.

Escore	%	Sinais clínicos
0 - Sem melhora	7	Sem alteração do quadro inicial
1 - Pequena melhora	13	Lesões inflamatórias ainda presentes, com administração de antimicrobianos e anti-inflamatórios para controlar os sinais clínicos. Cuidados diários de higiene oral
2 - Melhora significativa	20	Presença de algumas lesões inflamatórias remanescentes. Ausência de sinais clínicos. Nenhuma medicação utilizada, apenas cuidados diários de higiene oral
3 - Cura clínica	60	Não há inflamação oral, apenas gengivite. Cuidados diários de higiene oral

Figura 7 - Resultados obtidos entre um e dois anos após extração dentária radical em felinos⁹

Os antimicrobianos sistêmicos incluem amoxicilina, amoxicilina associada ao clavulanato de potássio, espiramicina associada ao dimetridazol ou ao metronidazol, clindamicina, enrofloxacin, doxiciclina, azitromicina, cefalexina e azitromicina associada com meloxicam. O gluconato de clorexidina a 0,12% é um excelente antisséptico oral, apresentando característica conhecida como *substantividade*, que permite que o princípio ativo atue por doze horas, quando realizado bochecho por um minuto. Nos animais, sugerem-se aplicações a cada seis horas¹⁰.

Após a administração do fármaco de escolha por um período de cinco a dez dias, pode-se fazer terapia de manutenção, administrando um terço da dose a cada dois ou três dias, por períodos prolongados – pulsoterapia com baixas doses de antibiótico por toda a vida do animal²⁴. Com este tratamento, não se está buscando a cura e sim o controle da infecção¹⁰.

Agentes imunossupressores e imunomoduladores

A ação dos agentes imunossupressores e imunomoduladores consiste em suprimir ou modular a função imunológica por mecanismos diversos e é indicada em animais com inflamação oral refratária aos tratamentos anteriores. Esses agentes podem ser utilizados como coadjuvantes a outros tratamentos e são descritos a seguir.

Azatioprina

A azatioprina é um fármaco sintético utilizado para prevenir rejeição de transplantes renais, dermatopatias autoimunes e artrite reumatoide em pacientes humanos.

As reações adversas estão relacionadas com a redução da atividade da tiopurina metiltransferase nos eritrócitos humanos – enzima essa importante no metabolismo do fármaco. Embora os felinos possuam essa enzima, ela se encontra em quantidade menor nesses animais que em seres humanos; por essa razão, ela não é tão bem tolerada e sua indicação é limitada nessa espécie²⁵.

Ciclosporina

A ciclosporina é um inibidor específico e reversível dos linfócitos imuno-competentes, agindo preferencialmente

sobre os linfócitos T e influenciando na produção de algumas citocinas, como IL-2 e fator de crescimento dos linfócitos²². O mecanismo de ação da ciclosporina consiste na modificação da resposta imunológica do paciente, bloqueando as células T-helper.

Este fármaco tem sido amplamente utilizado para tratar animais submetidos a transplante renal, devido a sua ação imunossupressora^{10,27}. As concentrações sanguíneas após a administração variam de um paciente a outro e no próprio paciente, dificultando sua prescrição. Essas variações são amplamente determinadas por diferenças na absorção, na distribuição e no metabolismo do fármaco²⁶.

O pico máximo de concentração sanguínea acontece por volta de duas a quatro horas após a administração oral do fármaco, podendo ser maior em alguns animais. A absorção ocorre primariamente no intestino delgado e a biodisponibilidade geralmente é baixa, sendo absorvidos de 15 a 60% do total administrado, podendo aumentar com doses prolongadas. O fármaco é extremamente lipofílico e será mais bem absorvido se administrado concomitantemente com alimentos gordurosos. As maiores concentrações são encontradas na camada de gordura e no fígado e as menores concentrações, no pâncreas, nos rins, na pele e no coração. A ciclosporina não atravessa a barreira hematoencefálica e sua metabolização se dá pelo sistema enzimático microsomal P450. A excreção ocorre por via biliar, embora pequena porcentagem seja eliminada pela urina²⁶. A dose de ciclosporina recomendada para felinos é de 0,5 a 10mg/kg, a cada doze horas, por via oral²⁷⁻²⁹, iniciando-se com doses de 0,5 a 2,5mg/kg a cada doze horas, monitorando-se o sangue 48 horas após o início do tratamento, para verificar se os níveis séricos encontram-se entre 250 a 600ng/mL, seguindo com intervalos regulares²⁸.

Durante os dois primeiros meses de tratamento, as concentrações sanguíneas devem ser medidas a intervalos regulares, ou seja, de duas a quatro vezes ao mês, assegurando assim que as doses administradas estejam corretas. Após esse período, os controles poderão ser realizados uma vez por mês. Possivelmente as doses diminuirão com a

administração prolongada, devido ao aumento da absorção intestinal²⁶.

Assim como os imunossupressores, a administração de ciclosporina está associada com maior risco de desenvolver infecção ou neoplasia. Casos de linfoma e desordens linfoproliferativas foram relatados em seres humanos e em gatos que receberam tratamento prolongado²⁹.

Efeitos colaterais como diarreia, vômito, anemia, disfunção hepática e renal podem estar presentes principalmente em animais que recebam doses diárias superiores a 15mg/kg. O paciente precisa apresentar resultados favoráveis nos exames laboratoriais prévios para ser submetido à terapia. Os riscos são maiores com doses altas e tratamentos prolongados. Os resultados se observam por volta da quarta semana após o início do tratamento, com benefícios máximos na oitava semana⁵.

Não foram relatados casos de toxicidade nas doses recomendadas. Entretanto, o uso prolongado do medicamento poderá ocasionar hiperplasia gengival. Alguns animais necessitam continuar recebendo tratamento de manutenção diário, em dias alternados ou uma vez por semana, para o resto da vida. A dose de manutenção vai depender da resposta do paciente e varia caso a caso. Alguns pacientes continuam dependendo também de doses de cortisona associada à ciclosporina¹⁰.

Corticosteroide

Os fármacos esteroidais podem ser recomendados quando houver necessidade de controle imediato da gengivostomatite aguda. Entretanto, existem controvérsias quanto à sua utilização. Nos casos em que o envolvimento viral participa da etiologia do processo, sua administração pode contribuir com o desenvolvimento da infecção. De outra maneira, a administração desses fármacos pode reduzir a exacerbada resposta do hospedeiro diante do estímulo antigênico. Por esses motivos, a indicação de corticosteroides precisa ser previamente avaliada, não devendo esses fármacos ser indicados como primeira escolha, pois sua eficácia diminui ao longo do tempo, em tratamentos repetidos²².

São recomendadas doses baixas a moderadas de prednisolona, iniciando-se com 2 a 4mg/kg diariamente, durante uma semana ou até a regressão

dos sintomas, reduzindo-se a dose pela metade por mais uma semana¹⁰. O uso de corticoide por períodos de oito a dez dias, associado a terapia antimicrobiana e a tratamento periodontal pode apresentar bons resultados em casos menos graves de estomatite²².

O acetato de metilprednisolona possui maior ação glicocorticoide e pode ser administrado na dose de 10 a 20mg por animal, a cada duas ou três semanas, num total de três a seis aplicações, reduzindo-se a dose conforme necessário¹⁰.

O uso prolongado de corticoides pode levar à desordem adrenal, conhecida como "síndrome de Cushing" ou "hiperadrenocorticismo iatrogênico". Essa desordem é relativamente frequente nos cães e rara nos gatos, devido ao fato de estes últimos serem bastante resistentes à administração prolongada de glicocorticoides³⁰.

Interferon (IFN)

São citocinas importantes na regulação e na imunomodulação dos processos inflamatórios e apresentam vários tipos de moléculas com estruturas e receptores específicos. Por apresentarem função de defesa antiviral inespecífica, são utilizadas em pacientes que apresentem positividade para agentes virais²².

Os dois tipos de interferon utilizados para tratamento da doença estão descritos a seguir.

Interferon alfa-2A (INF- α 2A) recombinante humano

O interferon humano (INF- α 2A) é produzido a partir de tecnologia de DNA recombinante, empregando a engenharia genética com o uso de *Escherichia coli* para codificar as proteínas humanas.

O mecanismo de ação pelo qual o interferon exerce atividade antiviral e antineoplásica não foi totalmente elucidado. Entretanto, acredita-se que a ação direta antiproliferativa contra as células tumorais, a inibição da replicação viral e a modulação da resposta imune do hospedeiro desempenhem importantes papéis na atividade antineoplásica e antiviral.

Na medicina veterinária, o INF- α 2A tem sido utilizado no tratamento de felinos portadores de infecções virais tais como FIV, FeLV, calicivírus, herpes-vírus e peritonite infecciosa felina (PIF),

entre outros, por sua ação antiviral e seu papel imunomodulador, com bons resultados na administração oral diária em doses baixas. Tanto a administração oral como a parenteral têm efeitos semelhantes, estimulando, nos tecidos linfóides e epiteliais da região orofaríngea, a produção de fatores solúveis ou a ativação de uma população celular específica, que entra em circulação para mediar a eliminação de células infectadas por vírus ou de células neoplásicas²².

A dose indicada é de 30UI por animal uma vez ao dia, por via oral, durante sete dias, seguidos de sete dias sem o fármaco e intercalando-se as semanas, por toda a vida do animal²⁷. A administração contínua, principalmente em altas doses, deve ser evitada devido ao risco de produção de anticorpos neutralizantes, o que acarretaria ineficácia terapêutica²².

A utilização de IFN- α recombinante humano em gatos infectados pelo FIV, na dose diária de 10UI/kg, mostrou aumentar a sobrevivência dos animais infectados, além de manter os níveis de linfócitos T CD4+ e de promover aumento da população de linfócitos T CD8+. O interferon- α contribuiu para a rápida melhora da resposta imunológica dos animais infectados, promovendo melhora clínica e declínio da persistência viral e da quantidade de células infectadas pelo FIV, sendo este o principal indicador da sua função no controle das citocinas inflamatórias³¹.

Interferon ômega (IFN- ω) recombinante felino

O interferon ômega (IFN- ω) é um polipeptídeo que intervém na modulação antigênica da superfície celular, na produção de anticorpos e na regulação da produção de citocinas anti e pró-inflamatórias. Apresenta efeitos antiviral, antiproliferativo e imunomodulador com ação direta ou indireta nas células alvo²³.

Estudos têm demonstrado que o tratamento de felinos com IFN- ω aumenta a sobrevivência de animais infectados com FeLV ou FIV, além de diminuir a duração dos sinais clínicos da calicivirose aguda em animais infectados experimentalmente. Esse fármaco pode ser eficaz no tratamento de animais com CGEF quando a infecção por calicivírus for fator contribuinte do desenvolvimento da doença²³.



Figura 8 - Aplicação de laser de diodo sobre a lesão proliferativa em animal da espécie felina

A apresentação comercial do IFN- ω pode ser encontrada em vários países da Europa, mas ainda não está disponível no Brasil²².

Lactoferrina

A lactoferrina é uma glicoproteína presente em várias secreções orgânicas, tais como leite, lágrima, saliva e suco pancreático, pertencente ao grupo das siderofilinas (transferrinas), que são as principais proteínas de ligação do ferro no plasma, podendo ligar duas dessas moléculas³².

Possui ação antibacteriana, por ligar-se ao ferro livre no organismo, fazendo com que este se torne indisponível para a utilização pelas bactérias. Também atua como imunorreguladora e moduladora da hematopoiese, além de possuir atividade antiviral²².

Dados experimentais mostraram melhora em felinos com CGEF, que receberam aplicação tópica oral diária de lactoferrina, num total de catorze dias. O início da melhora apareceu dentro dos sete primeiros dias e acredita-se ter sido pelo aumento da atividade fagocítica dos neutrófilos circulantes³³. A dose recomendada é de 40mg/kg^{22,33} e a duração do tratamento depende da tolerância do animal, podendo ser necessária a administração por toda a vida²².

Tacrolimus

O tacrolimus, também conhecido por FK506, é um potente imunossupressor prescrito extensivamente em humanos para prevenir a rejeição de órgãos transplantados, além de indicado no tratamento de doenças autoimunes e em ceratoconjuntivite seca. Apresenta potência de 10 a 100 vezes maior que a ciclosporina, com poucos casos de rejeição de órgão transplantados; entretanto,

os pacientes que recebem tacrolimus podem apresentar efeitos adversos muito maiores quando comparados aos que recebem ciclosporina²⁶.

O mecanismo de ação e a farmacocinética são semelhantes aos encontrados em drogas como a ciclosporina, apresentando alta toxicidade em estudo realizado em cães²⁶. Os efeitos adversos observados em cães são de moderados a graves quando o fármaco é administrado sozinho ou em associação com a azatioprina ou prednisolona³⁴.

A dose terapêutica indicada para cães e gatos não está definida e mais estudos precisam ser realizados para que o fármaco possa ser prescrito com segurança para essas espécies²⁶.

Outros fármacos

Vários outros fármacos foram utilizados e descritos para o tratamento de CGEF, incluindo sais de ouro, cloram-bucil, vincristina, ciclofosfamida, 5-fluorouracil, sulodexide, talidomida, sulfato de zinco, colchicina. Essas medicações têm toxicidades variadas e torna-se indispensável ter familiaridade com os fármacos a serem prescritos²⁶.

A suplementação vitamínica, especialmente as vitaminas A, C, do complexo B, E e a suplementação mineral com zinco podem ser administradas na tentativa de manter os tecidos moles orais saudáveis²⁴.

Laser

O laser é um dispositivo que controla a

maneira pela qual os átomos energizados liberam fótons. A palavra "laser" é a sigla em inglês de amplificação de luz por emissão estimulada de radiação (light amplification by stimulated emission of radiation), o que descreve bem resumidamente como um laser funciona³⁵.

O uso de laser nas lesões diminui a proliferação celular na mucosa oral e oferece uma opção à extração dentária.

Os diferentes tipos de laser utilizados em procedimentos na cavidade oral são o dióxido de carbono, Nd:YAG, argônio, diodo semiconductor, erbium e holmium. Os dois primeiros têm maior indicação no tratamento da gengivite³⁵.

O dióxido de carbono (CO₂) é usado em cirurgias orais quando se faz necessária maior precisão nas incisões ou na vaporização de tecidos moles com hemostasia. É indicado para gengivectomia, gengivoplastia, frenectomia e biópsia^{10,35}. Diversos tratamentos utilizando o dióxido de carbono (CO₂) têm sido recomendados para controlar o tecido proliferativo que acompanha a doença. Após a aplicação de laser, há formação de tecido cicatricial, que, por possuir baixo suprimento sanguíneo, parece ser menos reativo ao sistema imunológico¹⁰. De acordo com estudo realizado, após a remoção dos tecidos proliferativos orais houve melhora significativa, diminuindo o autotraumatismo e o depósito de restos alimentares e bactérias nas bolsas teciduais, além de estimular a formação de fibrose,

deixando os tecidos menos propensos à inflamação e à proliferação, diminuindo a carga de bactérias oportunistas. Foi sugerido que a presença de *Bartonella* sp teria papel importante no desenvolvimento da estomatite caudal, estando presente em um número crescente de animais com a doença³⁶.

O Nd:YAG (neodímio: ítrio-alumínio-garnet) consegue penetrar mais profundamente nos tecidos orais, demonstrando baixa absorção pela água, moderada absorção pela hemoglobina e alta absorção pela melanina. Por apresentar feixe energético alto, pode danificar termicamente estruturas dentárias tais como a polpa, o ligamento periodontal e o osso quando aplicado próximo a essas estruturas³⁵. Com características similares ao dióxido de carbono, o laser de Nd:YAG apresenta excelente coagulação, um sistema de fibras ópticas flexíveis, é fácil de aplicar e tem boa precisão¹⁰.

A terapia poderá ser considerada um sucesso quando o tecido proliferativo e a inflamação forem eliminados. O uso de laser combinado com ciclosporina, por via oral, apresenta bons resultados¹⁰ (Figura 8).

Considerações finais

O complexo gengivite-estomatite-faringite dos felinos, descrito atualmente como estomatite caudal, é uma doença de etiologia desconhecida e caráter crônico e algumas vezes não responde aos

Cursos 2010 - Área Clínica

Atualização em Clínica Médica de Felinos
Clínica Médica de Animais de Companhia (Curso de Férias - Verão 2010)
Clínica Médica de Felinos
Clínica Médica e Cirúrgica de Felinos
Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais
Curso Avançado em Cirurgia de Pequenos Animais
Dermatologia em Animais de Companhia
Gestão e Marketing na Empresa Veterinária
Homeopatia Veterinária
Medicina Interna Intensiva
Patologia Clínica Veterinária

Inscriva-se Já!

0800 725 6300
www.qualittas.com.br

Embora também a Q, quando necessário, utilize qualittas.com.br

Pós-Graduação
Especialização *lato sensu*
MBA | Aperfeiçoamento | Atualização



Qualittas
Instituto de Pós-Graduação

PORTAL EAD
QUALITTAS
www.eadqualittas.com.br



tratamentos disponíveis. Os proprietários precisam estar cientes da gravidade do caso e do possível insucesso dos tratamentos.

Existem evidências do envolvimento de agentes infecciosos na etiopatogenia e no agravamento da doença, entretanto, parece não haver um único responsável pelo desenvolvimento do CGEF, levando-nos a crer na associação de múltiplos fatores.

Dentre as opções de tratamento disponíveis, é imprescindível o tratamento periodontal inicial, procedendo-se à extração múltipla dos dentes dos animais com processos recidivantes e, muitas vezes, a associação de antimicrobianos e imunossuppressores, além de terapia com laser. Os tratamentos tópicos deverão ser evitados nos animais que se apresentarem na fase aguda da doença, devido ao grande desconforto à manipulação da cavidade oral.

Referências

- 01-DIEHL, K. ; ROSYCHUK, R. A. Feline gingivitis-stomatitis-pharyngitis. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 23, n. 1, p. 139-153, 1993.
- 02-GASKELL, R. M. ; GRUFFYD-JONES, T. J. Intractable feline stomatitis. **Veterinary Annual**, v. 17, p. 195-199, 1977.
- 03-HARVEY, C. E. Oral inflammatory diseases in cats. **Journal of the American Hospital Association**, v. 27, p. 585-591, 1991.
- 04-JOHNESSEE, J. S. ; HURVITZ, A. I. Feline plasma cell gingivitis-pharyngitis. **Journal of the American Hospital Association**, v. 19, p. 179-181, 1983.
- 05-MEHL, M. L. ; KYLES, A. E. ; CRAIGMILL, A. L. Disposition of cyclosporine after intravenous and multi-dose oral administration in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**, v. 26, n. 5, p. 349-354, 2003.
- 06-PEDERSEN, N. C. Inflammatory oral cavity diseases of the cat. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 22, n. 6, p. 1323-1345, 1992.
- 07-REUBEL, G. H. ; HOFFMANN, D. E. ; PEDERSEN, N. C. Acute and chronic faucitis of domestic cats: a feline calicivirus-induced disease. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 22, n. 6, p. 1347-1360, 1992.
- 08-WHITE, S. D. ; ROSYCHUK, R. A. ; JANIK, T. A. Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats: 40 cases (1973-1991). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 200, n. 9, p. 1377-1380, 1992.
- 09-HENNET, P. Chronic gingivo-stomatitis in cats: long-term follow-up of 30 cases treated by dental extractions. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 14, n. 1, p. 15-21, 1997.
- 10-LYON, K. F. Gingivostomatitis. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 35, p. 891-911, 2005.
- 11-LOMMER, M. J. ; VERSTRAETE, F. J. M. Concurrent oral shedding of feline calicivirus and herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. **Oral Microbiology and Immunology**, San Francisco, v. 18, p. 131-134, 2003.
- 12-VENTURINI, M. A. F. A. ; FERRO, D. G. ; CORREA, H. L. Doenças da cavidade oral atendidas no Centro Odontológico Veterinário durante 44 meses - estudo retrospectivo. **Nosso Clínico**, n. 59, p. 6-14, 2007.
- 13-GRUFFYDD-JONES, T. J. Gingivitis and Stomatitis. In: AUGUST, J. R. **Consultations in feline internal medicine**. Philadelphia; W. B. Saunders, v. 3, p. 397-402, 1991.
- 14-HARLEY, R. ; GRUFFYDD-JONES, T. J. ; DAY, M. J. Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. **Veterinary Record**, n. 152, n. 5, p. 125-129, 2003.
- 15-KIRKWOOD, K. L. ; NISENGARD, R. J. ; HAAKE, S. K. ; MIYASAKI, K. T. Immunity and inflammation: basic concepts. In: NEWMAN, M. G. ; TAKEI, H. ; CARRANZA, F. A. ; KLOKKEVOLD, P. R. **Carranza's clinical periodontology**. St. Louis: Saunders, 2006. p. 209-227.
- 16-HENNET, P. Relationship between oral calicivirus and herpesvirus carriage and "palatoglossitis" lesions. In: ANNUAL VETERINARY DENTAL FORUM & WORLD VETERINARY DENTAL CONGRESS IX, 2005, Orlando. **Proceedings...** Orlando: Academy of Veterinary Dentistry, American Veterinary Dental College, American Veterinary Dental Society, p. 503, 2005.
- 17-WATERS, L. ; HOPPER, C. D. ; GRUFFYDD-JONES, T. J. ; HARBOUR, D. A. Chronic gingivitis in a colony of cats infected with feline immunodeficiency virus and feline calicivirus. **Veterinary Record**, v. 132, n. 14, p. 340-342, 1993.
- 18-HAIPEK, K. **Avaliação das subpopulações de linfócitos T CD4+, linfócitos T CD8+ e da razão CD4+/CD8+ em gatos com gengivite crônica e infectados naturalmente pelo vírus da imunodeficiência dos felinos (FIV)**. 2006. 62f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, São Paulo 2006.
- 19-GIOSO, M.A. **Odontologia para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. , São Paulo: Manole, 2007. 170p.
- 20-VENTURINI, M. A. F. A. **Estudo retrospectivo de 3055 animais atendidos no ODONTOVET® (Centro Odontológico Veterinário) durante 44 meses**. 2006. 103f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- 21-UENO, H. ; HOHDATSU, T. ; MURAMATSU, Y. ; KOYAMA, H. ; MORITA, C. Does coinfection of *Bartonella henselae* and FIV induce clinical disorders in cats? **Microbiology Immunology**, v. 40, n. 9, p. 617-620, 1996.
- 22-NIZA, M. M. R. E. ; MESTRINHO, L. A. ; VILELA, C. L. Gengivo-estomatite crônica felina - um desafio clínico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 99, n. 551, p. 127-135, 2004.
- 23-SOUTHERDEN, P. ; GORREL, C. Treatment of a case of refractory feline chronic gingivostomatitis with feline recombinant interferon Omega. **Journal of Small Animal Practice**, n. 48, p. 104-106, 2007.
- 24-WIGGS, R. B. ; LOBPRISE, H. B. **Veterinary dentistry - principles and practice**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, 748 p.
- 25-FOSTER, A. P. ; SHAW, S. E. ; DULEY, J. A. ; SHOBOWALE-BAKRE, E. M. ; HARBOUR, D. A. Demonstration of thiopurine methyltransferase activity in the erythrocytes of cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 5, p. 552-554, 2000.
- 26-VADEN, S. L. Cyclosporine and tacrolimus. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 12, n. 3, p. 161-166, 1997.
- 27-BOOTHE, D. **Small animal formulary**, 5. ed., AAHA Press (Lakewood), p. 63-64, 2000.
- 28-BEATTY, J. ; BARRS, V. Acute toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. **Australian Veterinary Journal**, v. 81, n. 6, p. 339, 2003.
- 29-GREGORY, C. R. Immunosuppressive agents. In: BONAGURA, J. D. **Current veterinary therapy XIII small animal practice**. W. B. Saunders Company (Philadelphia), p. 509-513, 2000.
- 30-FERASIN, L. Iatrogenic hyperadrenocorticism in a cat following a short therapeutic course of methylprednisolone acetate. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, n. 2, p. 87-93, 2001.
- 31-PEDRETTI, E. ; PASSERI, B. ; AMADORI, M. ; ISOLA, P. ; DI PEDE, P. ; TELERA, A. ; VESCOVINI, R. ; QUINTAVALLA, F. ; PISTELLO, M. Low-dose interferon- α treatment for feline immunodeficiency virus infection. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 109, n. 3-4, p. 245-254, 2006.
- 32-CACCAVO, D. ; PELLEGRINO, N. M. ; ALTAMORA, M. ; RIGON, A. ; AMATI, L. ; AMOROSO, A. ; JIRILLO, E. Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application. **Journal of Endotoxin Research**, v. 8, n. 6, p. 403-417, 2002.
- 33-SATO, R. ; INANAMI, O. ; TANAKA, Y. ; TAKASE, M. ; NAITO, Y. 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**, v. 57, n. 10, p. 1443-1446, 1996.
- 34-FUJISAWA, T. ; SAITOH, Y. ; URABE, N. ; TAKEDA T. ; SEKINE Y. ; BABA M. ; YAMAGUCHI Y. Dose study of the immunosuppression of FK 506 in canine lung allo-transplantation. **Japanese Journal of Surgery**, v. 23, n. 4, p. 338-343, 1993.
- 35-BELLOWS, J. Laser use in veterinary dentistry. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 32, n. 3, p. 673-692, 2002.
- 36-LEWIS, J. R. ; TSUGAWA, A. J. ; REITER, A. M. Use of CO₂ laser as an adjunctive treatment for caudal stomatitis in a cat. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 24, n. 4, p. 240-249, 2007.