



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Artigo de revisão

**O DESAFIO DA GENGIVOESTOMATITE CRÓNICA FELINA: NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS**

Manon Élisabeth Estelle Delavier

**Coimbra, julho 2025**



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária  
Dissertação de Mestrado

**O DESAFIO DA GENGIVOESTOMATITE CRÓNICA FELINA: NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS**

**Coimbra, julho 2025**

Manon Élisabeth Estelle Delavier

Constituição do Júri

Presidente do Júri: Professor Doutor Sérgio

Eduardo Ramalho de Sousa

Arguente: Professor Doutor João Filipe

Requicha

Orientador: Professora Doutora Maria Carolina

Rocha de Medeiros Bento

Trabalho realizado sob a orientação dos  
Professores

Maria Carolina Rocha de Medeiros Bento

Rafael Simões Lopes



Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária



## Agradecimentos

Gostaria de agradecer sinceramente à Professora Doutora Carolina Bento e ao Doutor Rafael Lopes pelos conselhos e apoio durante este último ano.

Agradeço igualmente aos veterinários e auxiliares veterinários que me acompanharam durante os meus estágios e que partilham comigo a sua experiência. Gostaria de exprimir a minha profunda gratidão a toda a equipa da *Clinique des Sables* por todos estes meses enriquecedores tanto do ponto de vista profissional como humano.

Os meus sinceros agradecimentos a todos os amigos que encontrei durante esta aventura em Coimbra, por todos os momentos extraordinários que passámos juntos e, acima de tudo, um grande obrigado à minha querida amiga Amandine, que esteve sempre presente para me apoiar mesmo nos momentos de dúvida.

Por último, gostaria de agradecer calorosamente aos meus pais pelo seu apoio incondicional ao longo de todos estes anos e por me terem permitido exercer a profissão que escolhi. Obrigada à minha irmã Anaïs e aos meus avós por acreditarem sempre em mim.

## Índice geral

Resumo.....	2
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>4</b>
<b>2. TRATAMENTOS CONVENCIONAIS.....</b>	<b>5</b>
2.1. TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	5
2.2. TRATAMENTO MÉDICO.....	7
<b>2.2.1. Opióides.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2.2. Corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.3. Ciclosporina.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.4. Antibióticos.....</b>	<b>10</b>
<b>3. NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS.....</b>	<b>10</b>
3.1. LACTOFERRINA BOVINA.....	10
3.2. TRATAMENTO IMUNOMODULADOR.....	11
<b>3.2.1. Interferão-ómega felino recombinante.....</b>	<b>12</b>
<b>3.2.2. Células estaminais mesenquimais.....</b>	<b>14</b>
<b>4. ABORDAGENS COMPLEMENTARES.....</b>	<b>19</b>
4.1 PROBIÓTICOS.....	19
4.2. DIETA ESPECÍFICA.....	22
4.3 FITOTERAPIA.....	23
<b>4.3.1. Fitocanabinóides.....</b>	<b>23</b>
<b>4.3.2. Derivados de plantas como anti-inflamatórios e antimicrobianos.....</b>	<b>25</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>26</b>

## Índice de figuras

Figura 1. Aspeto macroscópico das mucosas da cavidade oral caudal de gatos diagnosticados com gengivoestomatite crónica felina.

Figura 2. Diagrama de tomada de decisão cirúrgica

Figura 3. Efeito da dieta hipoalergénica na gengivoestomatite crónica felina.

## Índice de tabelas

Tabela 1. Vantagens e desvantagens da utilização das células autólogas e alogénicas no tratamento da gengivoestomatite crónica felina.

## Lista de siglas, símbolos e abreviaturas

Ag: antigénios

AINES: anti-inflamatórios não esteroides

CBD: canabidiol

CB1R: recetores canabinóides 1

CB2R: recetores canabinóides 2

CD: cluster de diferenciação

CEM: células estaminais mesenquimais

FCV: calicivírus felino

FCG: feline chronic gingivostomatitis

FeLV: vírus da leucemia felina

FHV-1: herpesvírus felino tipo 1

FIV: vírus da imunodeficiência felina

FORL: feline odontoclastic resorptive lesion

GCF: gengivoestomatite crónica felina

IL-2: interleucina-2

IL-6: interleucina-6

IFN- $\gamma$ : interferão- $\gamma$

IgY-GP: imunoglobulinas anti-gingipaínas

LROF: lesão de reabsorção odontoclástica felina

MHC: recetores de superfície celular do complexo maior de histocompatibilidade

MU: milhões de unidades

RNA: ácido ribonucleico

rFeIFN- $\omega$ : interferão-ómega felino recombinante

TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa

UFC: unidades formadoras de colónias

## O desafio da gengivoestomatite crónica felina: novas abordagens terapêuticas

Manon Delavier<sup>a</sup>, Maria Carolina Rocha de Medeiros Bento<sup>ab</sup>, Rafael Simões Lopes<sup>ab</sup>

<sup>a</sup>Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal ([manon.del80@gmail.com](mailto:manon.del80@gmail.com), [carolina.bento@euvvg.pt](mailto:carolina.bento@euvvg.pt), [rafael.lopes@euvvg.pt](mailto:rafael.lopes@euvvg.pt))

<sup>b</sup>Centro de Investigação Vasco da Gama, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa 5 Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal

## Resumo

A gengivoestomatite crónica felina (GCF) é uma doença inflamatória crónica de etiologia multifatorial que afeta, especialmente, a cavidade oral caudal e a gengiva dos gatos. É uma doença dolorosa, que leva a sinais clínicos tais como disorexia e halitose e que se caracteriza pelo aparecimento de lesões inflamatórias ulcerativas e proliferativas, tendo um impacto negativo na qualidade de vida do gato. Atualmente a extração dentária total ou parcial é considerada o “*gold standard*” para o tratamento da doença. Cerca de 30% dos animais são refratários à cirurgia, pelo que frequentemente se opta por uma abordagem mista, combinando o tratamento médico com o tratamento cirúrgico. Os opióides e corticosteroides são utilizados com frequência devido aos seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios, respetivamente. No entanto, o uso prolongado de corticosteroides pode causar efeitos secundários graves como danos renais ou diabetes mellitus. A ciclosporina é um imunossupressor que demonstra eficácia no tratamento da GCF, reduzindo a inflamação e melhorando os sintomas, contudo pode causar distúrbios gastrointestinais e infeções oportunistas como a toxoplasmose. Neste âmbito, a investigação sobre novas abordagens terapêuticas é essencial. Estas incluem o interferão-ómega felino recombinante, que demonstrou ser eficaz, especialmente em gatos refratários e positivos para calicivírus felino, pela sua capacidade de alterar a replicação viral. A sua administração é bem tolerada pelos gatos, diminuindo a dor e as lesões orais. Outra abordagem terapêutica promissora são as células estaminais mesenquimais, que possuem propriedades imunomoduladoras. Essas células podem também promover a cicatrização das lesões orais causadas pela GCF, tendo, no entanto, algumas limitações por ser um tratamento oneroso e de acesso mais difícil que outras opções. Alternativas como a utilização de probióticos e canabidiol estão também a ser investigadas. Probióticos como os *Lactobacillus spp.*, demonstram benefícios na saúde oral dos gatos ao reduzir as bactérias patogénicas, promovendo um ambiente oral equilibrado. O canabidiol, com suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, também mostra resultados positivos na diminuição da dor e dos sinais da doença. A nutrição, com a inclusão de alimentos secos e ómega-3 por exemplo, pode desempenhar um papel no manejo da GCF.

**Palavras-chave:** Cavidade oral, células estaminais mesenquimais, gengivoestomatite crónica felina, imunossupressor, inflamação, probióticos, tratamentos

## Abstract

Feline chronic gingivostomatitis (FCG) is a chronic inflammatory disease with a multifactorial etiology that particularly affects the caudal oral cavity and gums of cats. The disease is characterized by the presence of symptoms such as dysorexia and halitosis, as well as the presence of ulcerative and proliferative inflammatory lesions, which have a deleterious effect on the cat's quality of life. To this date total or partial extractions are considered the "gold standard" treatment for this disease. Around 30% of the affected cats are refractory to surgery and a mixed approach, combining medical and surgical treatments, is often the preferred treatment option. Opioids and corticosteroids are frequently used due to their analgesic and anti-inflammatory properties, respectively. Prolonged use of corticosteroids has been associated with a variety of adverse effects, including renal damage and diabetes mellitus. Cyclosporine, an immunosuppressant, has been shown to effectively treat FCGS by reducing inflammation and improving symptoms. However, its use is often limited due to gastrointestinal disorders and opportunistic infections, such as toxoplasmosis. In this context, research into new therapeutic options is essential. One such approach is the use of recombinant feline interferon omega, which has been shown to be particularly effective in refractory cats positive for feline calicivirus, due to its ability to modify viral replication. Its administration has been shown to be well tolerated by cats, with evidence suggesting that it can reduce pain and oral lesions. Another promising therapeutic approach are mesenchymal stromal cells, which have been shown to possess regenerative and immunomodulatory properties. The potential benefits of these cells include the reduction of inflammation caused by FCGS and the promotion of healing for oral lesions. However, the cost and accessibility of this treatment remain significant challenges. Concurrently, investigations are underway to explore the potential of probiotics and cannabidiol as therapeutic agents. Probiotics, such as *Lactobacillus* spp., have been demonstrated to enhance feline oral health by decreasing the prevalence of harmful bacteria and fostering a balanced oral ecosystem. Cannabidiol, a compound found in cannabis, has demonstrated analgesic and anti-inflammatory properties, leading to its potential application in the management of pain and disease symptoms. A incorporation of dry foods and omega-3 fatty acids, have been demonstrated to contribute to the management of FCGS.

**Key words:** Oral cavity, mesenchymal stem cells, feline chronic gingivostomatitis, immunosuppressant, inflammation, probiotics, treatments

## 1. INTRODUÇÃO

A gengivoestomatite crónica felina (GCF) é uma doença inflamatória imunomediada, geralmente bilateral, que afeta a mucosa oral, particularmente na região caudal (Farcas et al., 2014; Lee et al., 2020). O diagnóstico clínico é baseado na observação das lesões inflamatórias, podendo ser confirmado com histopatologia (Soltero-Rivera et al., 2024). A GCF caracteriza-se pela sua natureza crónica e refratária aos tratamentos convencionais. Existem dois fenótipos de apresentação, o ulcerativo e o proliferativo (figura 1), sendo que ambos podem ocorrer simultaneamente (Soltero-Rivera et al., 2023a). As lesões geralmente localizam-se nas mucosas próximas dos pré-molares e molares e lateralmente aos arcos glossopalatinos. Histologicamente, as mucosas apresentam infiltração significativa de linfócitos e plasmócitos (Lee et al., 2020).

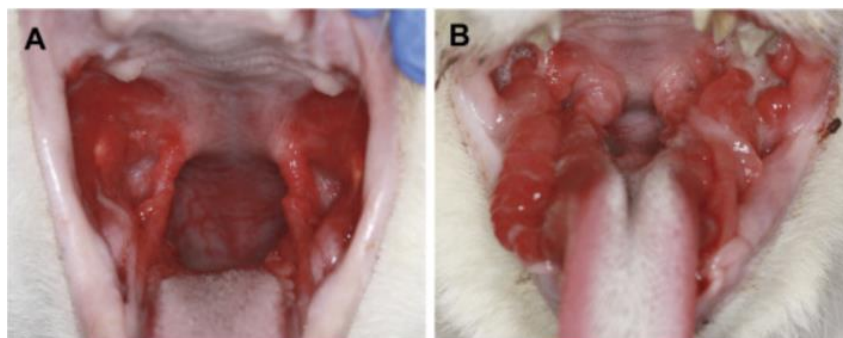


Figura 1. Aspeto macroscópico das mucosas da cavidade oral caudal de gatos diagnosticados com gengivoestomatite crónica felina. (A) fenótipo ulcerativo. (B) fenótipo proliferativo (adaptado de Lee et al., 2020).

A etiologia da GCF não é completamente conhecida e parece ser multifatorial. Uma das teorias é que decorre de uma resposta imunológica inadequada da mucosa após estimulação crónica por antígenos orais (Segovia & De Los Ángeles Calvo Torras, 2018). Diversos fatores podem contribuir para seu aparecimento, tais como: infeções virais com o calicivírus felino (FCV) ou o herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1); doenças orais tais como periodontite ou reabsorção dentária felina (FORL); hipersensibilidade a antígenos alimentares ou bacterianos e fatores ambientais como o stress e co-habitação (Marif et al., 2024). O estudo de Peralta et al (2019) estabeleceu que, a cada gato adicionado ao ambiente, o risco para o desenvolvimento de GCF aumenta de 72%, pode ser explicado pela componente infecciosa da GCF. O FCV aparece como o vírus mais relacionado com o aparecimento da GCF através de análises transcriptómicas, sugerindo o seu papel na modulação da gravidade das lesões (Fried et al., 2021).

O estudo de tratamentos eficazes para a GCF é essencial uma vez que a sua prevalência na população felina varia entre 0,7% e 12% (Healey et al., 2007; Lee et al., 2020). Além disso, a sua manifestação clínica tem um impacto relevante na qualidade de vida do animal, com sinais de halitose, disfagia e hiporexia e, conseqüentemente, perda de peso. Os gatos podem também apresentar alterações de comportamento devido à dor, manifestando agressividade e isolamento (Da Silva et al., 2024).

A GCF apresenta recidivas frequentes com uma baixa taxa de remissão clínica. A extração dentária, parcial ou total, é considerada como o principal tratamento para diminuir e/ou eliminar a ativação antigénica e regular a resposta imunológica (Marif et al., 2024). Contudo, aproximadamente 30% dos gatos são refratários à cirurgia e necessitam de uso prolongado de analgésicos, antibióticos e imunossuppressores, como a ciclosporina ou glucocorticoides (Soltero-Rivera et al., 2023b). O uso prolongado desses medicamentos deve ser monitorizado, porque existe risco de efeitos secundários como poliúria/polidipsia e diabetes mellitus (Lommer, 2013).

Neste contexto é fundamental encontrar opções de tratamento que possam controlar a GCF de forma o mais segura possível.

## 2. TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

### 2.1. TRATAMENTO CIRÚRGICO

No tratamento da gengivoestomatite crónica felina o objetivo principal é diminuir ou eliminar a estimulação antigénica e modular a resposta imunitária alterada, além de controlar a dor e diminuir a inflamação, preservando assim a qualidade de vida do animal.

Atualmente, o tratamento considerado como "*gold standard*" é a extração dentária, seja parcial ou total. De facto, os gatos diagnosticados com GCF apresentam sinais de periodontite severa e lesões de reabsorção dentária (Farcas et al., 2014), condições que podem ser atenuadas através da extração dentária. A taxa de sucesso cirúrgico é definida como a proporção de casos que apresentam uma resposta clínica significativa à extração dentária, incluindo melhora dos sintomas e remissão, que se situa entre 70 e 80% (Hennet, 1997; Jennings et al., 2015). Antes de realizar a cirurgia é aconselhável realizar uma observação completa da cavidade oral sob anestesia e realizar exames complementares de diagnóstico tais como hematologia, análises bioquímicas e testes para pesquisa de infeção pelo vírus da leucemia felina (FeLV), da imunodeficiência felina (FIV) e do FCV (Soltero-Rivera et al., 2023a). A extração dentária pode ser parcial, removendo apenas os dentes com doença periodontal

significativa, lesões inflamatórias, geralmente localizadas nos molares e pré-molares, ou pode ser total, incluindo a remoção dos incisivos e/ou caninos, dependendo da extensão da GCF (Boutoille, 2022; Marif et al., 2024). A localização da inflamação oral é um dos principais fatores para decidir o tipo de extração a realizar (figura 2).

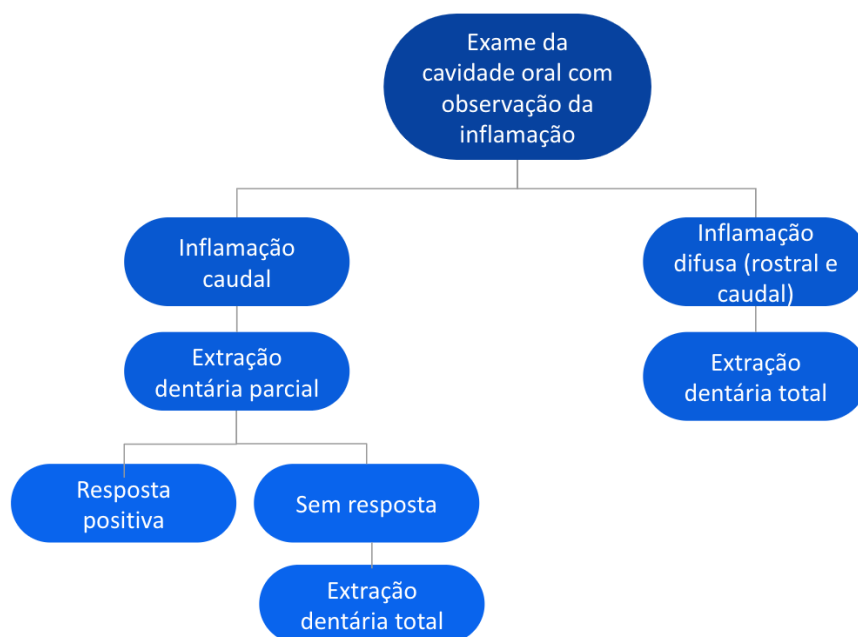


Figura 2. Diagrama de tomada de decisão cirúrgica (adaptado de Soltero-Rivera et al., 2023a)

De acordo com o princípio do COHAT, *Comprehensive Oral Health Assessment and Treatment*, é recomendado realizar, após a observação oral, radiografias dentárias completas antes da extração para determinar quantos dentes devem ser extraídos. É também aconselhável efetuar uma destartarização para remover a placa bacteriana e, nos dentes que não forem extraídos, fazer um polimento. (Boutoille, 2022). Durante a cirurgia, para confirmação diagnóstica de GCF, devem ser realizadas biópsias incisionais para análise histopatológica (Soltero-Rivera et al., 2023a).

A extração dentária ajuda a diminuir a superfície de contacto entre a mucosa oral e a placa dentária, o que, conseqüentemente, diminui a estimulação antigénica associada ao desenvolvimento da GCF (Da Silva et al., 2024). Radiografias dentárias devem ser efetuadas para confirmar a presença de raízes dentárias retidas após a extração ou lesões de reabsorção dentária que podem potenciar as fraturas dentárias durante a extração, implicando uma maior probabilidade de raízes retidas (Farcas et al., 2014). No estudo conduzido por Farcas et al. (2014), que avaliou 101 gatos diagnosticados com GCF,

observou-se que 56% dos animais apresentavam pelo menos um dente com raízes retidas. A presença de raízes dentárias retidas revelou-se significativamente mais frequente em gatos com diagnóstico de GCF, em comparação com aqueles sem GCF (ambos os grupos com 101 indivíduos), sendo, por isso, considerado um fator relevante na resposta ao tratamento cirúrgico. No estudo conduzido por Jennings et al. (2015), foram avaliados 95 gatos diagnosticados com GCF, dos quais 67.4% foram submetidos a procedimentos de extração dentária, sem distinção entre extrações parciais ou totais. Nestes casos, observou-se uma melhora clínica significativa ou remissão dos sinais clínicos. No entanto, a maioria dos animais (68.8%) necessitou de terapêutica médica complementar no período pós-operatório, incluindo a administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), antibióticos e analgésicos. Por outro lado, 6.3% dos gatos foram classificados como refratários ao tratamento, uma vez que não apresentaram qualquer melhoria clínica (Jennings et al., 2015).

Foi também observado que, em relação à diminuição da estomatite após o tratamento cirúrgico, não houve diferença estatisticamente significativa entre os animais submetidos a extração dentária parcial ou total.

Quanto ao impacto das infeções virais na eficácia do tratamento cirúrgico, foi demonstrado que os animais positivos a FCV e FeLV apresentam maior probabilidade de serem refratários ao tratamento. Especificamente, gatos positivos para o FeLV têm um risco 7.5% superior de não responderem à extração dentária, em comparação com gatos negativos (Silva et al., 2021).

## 2.2. TRATAMENTO MÉDICO

### 2.2.1. Opióides

Foi observado que mesmo com uma extração dentária bem-sucedida, é frequentemente necessário manejo médico da dor. Antes de prescrever qualquer medicação é importante considerar todas as comorbilidades existentes, tais como alterações renais ou hepáticas, uma vez que algumas moléculas quando administradas de forma contínua, podem causar efeitos adversos graves. Os opióides são os mais utilizados no manejo da dor, principalmente a buprenorfina (Lee et al., 2020). Este fármaco é um agonista parcial dos recetores opióides  $\mu$ , semi-sintético e altamente lipofílico (Stathopoulou et al., 2017). A sua eficácia foi investigada em 2017, onde seis gatos com GCF foram divididos em dois grupos iguais. No primeiro dia, o grupo um recebeu 0,02 mg/kg de buprenorfina por via oral, enquanto o grupo dois recebeu a mesma dose de placebo. No segundo dia os tratamentos foram invertidos, o grupo um recebeu o placebo e o grupo dois foi tratado com buprenorfina. Os

resultados demonstraram que a administração de buprenorfina produziu um efeito analgésico, apresentando uma baixa variabilidade inter-individual na concentração plasmática do fármaco. A buprenorfina apresenta a vantagem de causar raramente efeitos adversos, além de ter uma longa duração de ação analgésica. No mesmo estudo, apenas dois gatos apresentaram hipersalivação após a administração, que reverteu espontaneamente em minutos (Stathopoulou et al., 2017). Recentemente um co-analgésico, a amantadina, que faz parte da família dos dopaminérgicos, foi investigada pela sua ação no controlo de dor crónica em gatos, atuando como antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (Shiple et al., 2020). A gabapentina, um análogo da GABA, que modula os canais de cálcio voltagem-dependentes, também é estudada como co-analgésico. Inicialmente foi utilizada para o tratamento da epilepsia, atualmente é também administrada para o controlo da dor neuropática e da ansiedade (Siao et al., 2010).

### 2.2.2. Corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroides

Além dos opióides, os corticosteroides também são frequentemente administrados para o controle de dor em gatos com GCF, pois ajudam a reduzir a dor através da diminuição da inflamação oral com sua ação anti-inflamatória e estimulação do apetite. A prednisolona em doses elevadas de 1 mg/kg duas vezes ao dia ou de 2 mg/kg uma vez ao dia, administradas por via oral, (BSAVA, 2020) tem um efeito imunossupressor. Os glucocorticoides são os mais frequentemente prescritos, tanto após a extração dentária como em casos refratários (Soltero-Rivera et al., 2023a). Entre os glucocorticoides de ação curta existentes, a prednisolona faz parte dos mais utilizados pela sua biodisponibilidade (Hennet et al., 2011). Quanto aos corticosteroides de ação longa, a dexametasona é frequentemente administrada. Ambos permitem efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores, permitindo alívio rápido. A diferença entre os corticosteroides de curta ou longa ação é a duração desta ação, menos de 24 horas para os de curta ação e mais de 48 horas quando são de longa ação. No entanto, tendo em conta os efeitos secundários da administração prolongada destes medicamentos como danos renais e o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus, o seu uso é recomendado apenas como tratamento sintomático quando o animal tem inflamação e dor oral severa (Leal et al., 2013; Lee et al., 2020).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) demonstram eficácia analgésica e anti-inflamatória em gatos, especialmente no manejo da dor crónica, como nos casos de osteoartrite ou da GCF. Sugere-se que os AINES podem ser benéficos a longo prazo, desde que seja respeitada a dose mínima eficaz e que seja adaptada para cada gato (Sparkes et al., 2010), por exemplo, 0,05 mg/kg de meloxicam, por

via oral, uma vez ao dia (BSAVA, 2020), a fim de limitar o risco de desenvolvimento de efeitos adversos. Os principais efeitos secundários potenciais são danos renais, nomeadamente em situações de desidratação ou hipotensão por exemplo. Também podem ocorrer distúrbios gastrointestinais (Sparkes et al., 2010).

### 2.2.3. Ciclosporina

A ciclosporina foi investigada com o objetivo de modular a resposta imunológica envolvida na patogénese da GCF. É um metabolito cíclico fúngico, lipossolúvel e hidrofóbico (Colombo et al., 2018). Inicialmente o seu uso foi estabelecido na medicina veterinária com o papel de prevenir a rejeição de transplantes renais (Lommer, 2013) e como tratamento de dermatites alérgicas crónicas (Colombo et al., 2018). É considerada como um imunossupressor, que inibe a ativação das células T pela inibição da calcineurina, bloqueando a transcrição dos genes que codificam para citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-2 (IL-2), reduzindo sua expressão (Da Silva et al., 2024; Lommer, 2013). O mecanismo de ação da ciclosporina envolve a IL-2, que desempenha um papel no ciclo de feedback positivo, promovendo a proliferação de células T. A secreção de IL-2 pelas células T ativadas aumenta o número dessas células. Quando a sua expressão é inibida a proliferação das células T também é inibida (Lee et al., 2020; Lommer, 2013).

Para avaliar a eficácia da ciclosporina no tratamento da GCF, um ensaio randomizado, controlado e duplamente cego foi realizado por Lommer (2013), no qual nove gatos receberam 2,5 mg/kg de ciclosporina, duas vezes ao dia por via oral, enquanto outros sete receberam placebo. Todos os gatos já tinham sido submetidos a extração dentária parcial ou total quatro semanas antes do início do estudo e nenhum dos gatos apresentou sinais de melhora clínica. Os resultados mostraram que os gatos tratados com ciclosporina por seis semanas apresentaram uma melhora clínica significativa (77.8%) em comparação com o grupo placebo (14.3%). Também se observou diferença estatisticamente significativa relativamente à concentração sérica de ciclosporina, com um valor de *cut off* de 300 ng/mL, acima do qual houve uma diminuição significativa da inflamação causada pela GCF, com uma redução de 70% dos sintomas. As observações foram continuadas em intervalos regulares durante um período mais longo, permitindo aos autores concluir que quando a ciclosporina foi administrada durante pelo menos três meses, cerca metade dos gatos apresentaram remissão clínica da GCF (Lommer, 2013). O estudo permitiu recomendar o uso da ciclosporina em gatos refratários. A forma microemulsionada da ciclosporina é a mais utilizada, pois permite melhorar a sua

absorção quando administrada por via oral, compensando a baixa absorção da forma convencional (Colombo et al., 2018). No entanto, a utilização da ciclosporina em gatos pode causar efeitos adversos principalmente alterações gastrointestinais. No estudo conduzido por Heinrich et al. (2011) com 50 gatos, observou-se que 12% dos animais apresentaram vômitos e 16% desenvolveram diarreia. Foi igualmente determinado que a administração de ciclosporina é contraindicada nos gatos FIV e FeLV positivos (Colombo et al., 2018). A ciclosporina atua como um imunossupressor, o que pode favorecer a ocorrência de infecções oportunistas, sendo a toxoplasmose uma das mais frequentes. Para limitar esse risco, os gatos com acesso ao exterior e alimentados com dieta crua foram excluídos no estudo de Lommer (2013), que permite a prevenção de infecções por *Toxoplasma* spp (Lappin et al., 2015).

#### **2.2.4. Antibióticos**

Em geral, a administração de antibióticos é recomendada apenas quando há infecções bacterianas concomitantes, ou durante a fase aguda, funcionando apenas como tratamento sintomático sem atuar na causa subjacente da GCF. É sugerido o uso de antibióticos como a clindamicina ou a amoxicilina associada com ácido clavulânico durante um curto período após a extração dentária (Jennings et al., 2015). No entanto, mesmo após a cirurgia, a administração de antibióticos deve ser restrita a animais com comorbilidades, uma vez que a utilização excessiva ou inadequada pode favorecer o aparecimento de resistências bacterianas, de acordo com o estudo de Tsang et al. (2021), com genes de resistência antimicrobiana a serem encontrados tanto em gatos diagnosticados com GCF como em gatos saudáveis.

O facto de a maioria dos gatos submetidos a extração dentária requerer um manejo médico posterior e tendo em conta os riscos que a medicação pode apresentar quando utilizada a longo prazo, a pesquisa por novas abordagens terapêuticas é essencial.

### **3. NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS**

#### **3.1. LACTOFERRINA BOVINA**

A utilização da lactoferrina bovina no tratamento de estomatite em gatos positivos ou não ao FIV, já foi investigada há vários anos. O estudo demonstrou melhora dos sinais clínicos e da resposta

imune pela sua capacidade de inibir o crescimento bacteriano e de estimular a atividade fagocítica dos neutrófilos (Sato et al., 1996).

Um estudo mais recente avaliou a eficácia da combinação entre a lactoferrina bovina e o piroxicam no alívio da dor oral, por meio da sua ação imunossupressora. A pesquisa foi conduzida com 13 gatos diagnosticados com estomatite caudal, um dos sinais clínicos observados na GCF.

A lactoferrina é uma proteína glicosada com alta afinidade de ligação ao ferro que desempenha diversas funções, incluindo atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e anticancerígenas. O piroxicam é um anti-inflamatório não esteróide. Quando administrada isoladamente, a lactoferrina bovina pode inibir a expressão do interferão- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e da IL-2, além de reduzir a dor e a salivação em gatos com estomatite severa (Hung et al., 2014). No estudo de Hung et al. (2014), foi demonstrado que a combinação oral de lactoferrina e piroxicam resultou em efeito sinérgico, permitindo a diminuição das lesões orais, melhora dos sinais clínicos e consequentemente aumento da qualidade de vida de 77% dos gatos envolvidos no estudo. Apesar de ser um estudo randomizado e duplamente cego, apresenta diversas limitações relevantes. Entre elas, observa-se a falta de resultados para o grupo controlo (gatos tratados apenas com piroxicam) e o seu carácter experimental baseia-se numa amostra de tamanho reduzido (apenas 13 gatos), o que limita o uso deste estudo, impedindo que os resultados sejam generalizados para toda a população felina com sinais de estomatite. Além disso, a combinação da lactoferrina com o piroxicam dificulta a identificação de qual a substância responsável pelos efeitos observados. Este estudo não é suficiente para recomendar a utilização da lactoferrina bovina como tratamento para a GCF, mas justifica a necessidade de ensaios clínicos maiores para continuar a investigação.

### 3.2. TRATAMENTO IMUNOMODULADOR

A resposta imunitária da cavidade oral inicia-se com as células apresentadoras de antigénios, das quais as células dendríticas, uma população heterogénea, fazem parte e que se encontram amplamente distribuídas nos tecidos linfóides e não linfóides. Essas células captam os antigénios (Ag) do epitélio, possibilitando a ativação das células T por meio da apresentação antigénica (Hovav, 2013). Após o reconhecimento, as células T ativadas diferenciam-se em células T efetoras. As células T CD4+ estimulam a resposta do organismo às infeções, embora não sejam responsáveis pela eliminação do agente patogénico (Soltero-Rivera et al., 2023a). As células T CD4+ diferenciam-se também em subgrupos, conforme as citocinas presentes no seu microambiente, podendo produzir efeitos inflamatórios ou reguladores (Wu et al., 2014). Por outro lado, as células T CD8+ ou células T citotóxicas

têm a função de destruir as células infetadas por vírus ou bactérias intracelulares e células que se tornam malignas (microscopicamente irregulares com núcleo volumoso e mitoses anormais) (Soltero-Rivera et al., 2023a). Uma pequena parte destas células T diferencia-se em dois tipos de células T de memória: as células T de memória central que migram para o gânglio linfático ou para o baço e as células T de memória efetora que migram para os tecidos não linfóides e que são capazes de se fixar no endotélio e viajar para locais de inflamação, no caso da GCF a mucosa oral (Sallusto et al., 2004; Sheridan et al., 2011). Outros componentes importantes da resposta imunitária incluem os recetores de superfície celular do complexo maior de histocompatibilidade (MHC), que permitem o reconhecimento de antígenos próprios ou estranhos. Separam-se em dois grupos, as glicoproteínas MHC I, presentes em todas as células nucleadas que apresentam os Ag às células T citotóxicas com recetores CD8+ e as glicoproteínas MHC II, que se encontram apenas em células especializadas na apresentação de Ag e que os apresentam às células T reguladoras com recetores CD4+ (Soltero-Rivera et al., 2023a).

Com base neste mecanismo da resposta imunitária, foram conduzidos estudos para determinar sua relação com o desenvolvimento da GCF. Foi observado que os níveis de células T citotóxicas CD8+ em circulação e na mucosa oral apresentam-se elevados em comparação com as células T CD4+, resultando na diminuição do rácio CD4/CD8, o que pode indicar que a GCF pode ser uma resposta imunitária mediada pelas células T citotóxicas em resposta a uma estimulação antigénica proveniente provavelmente de agentes patogénicos intracelulares (Arzi et al., 2015; Arzi et al., 2017). Por essa razão, tratamentos baseados na imunomodulação, como o uso de células estaminais mesenquimais e do interferão-ómega felino recombinante foram avaliados.

### 3.2.1. Interferão-ómega felino recombinante

Atualmente, a imunomodulação é explorada como um possível novo tratamento para a GCF, especialmente nos casos refratários com objetivo de diminuir o uso de corticosteroides de longa ação. Dentro dos compostos imunomoduladores, o interferão-ómega felino recombinante (rFeIFN- $\omega$ ) tem resultados promissores, particularmente na diminuição da dor oral nos gatos afetados. Trata-se de uma proteína sinalizadora, que faz parte de uma família de citocinas com a capacidade de inibir a replicação viral, sobretudo de FCV, FHV-1 e coronavírus felino (Hennet et al., 2011). A maioria dos estudos sobre a eficácia do rFeIFN- $\omega$  como tratamento da GCF, envolve gatos FCV-positivos, visto que o calicivírus é uma das possíveis etiologias da GCF. Além disso, a prevalência do calicivírus na população

felina na Europa pode atingir 9.2% (Matsumoto et al., 2018), sendo que 88% dos gatos com GCF são positivos para FCV e FHV-1 (Leal et al., 2013).

Diversos estudos que investigaram a administração subcutânea do rFeIFN- $\omega$  em gatos FCV-positivos com GCF revelaram uma melhora dos sinais clínicos através da inibição da proliferação do FCV. Este interferão é licenciado na Europa para o tratamento de infeções retrovirais, seguindo um protocolo específico: uma única administração subcutânea de 1 MU/kg/dia de rFeIFN- $\omega$  durante cinco dias, em três ciclos (Leal et al., 2013; Matsumoto et al., 2018). Outros estudos, como o de Matsumoto et al. (2018), também visam avaliar a eficácia do rFeIFN- $\omega$  subcutâneo no tratamento da GCF. Nesse estudo, 17 gatos com GCF e FCV-positivos foram selecionados. Treze deles foram tratados com o rFeIFN- $\omega$ , enquanto os outros quatro receberam corticosteroides, ambos por via subcutânea uma vez ao dia. Os resultados indicaram uma melhora clínica da estomatite através da inibição da proliferação do FCV além de menos sinais de GCF em comparação com os tratados com corticosteroides.

Além da administração subcutânea, o rFeIFN- $\omega$  também pode ser administrado por via oro-mucosal, uma abordagem que tem sido recentemente investigada em diversos estudos. O primeiro estudo demonstrou a eficácia dessa forma de administração num ensaio randomizado duplamente cego, comparando a administração oro-mucosal de rFeIFN- $\omega$  com o tratamento, também por via oro-mucosal, de corticosteroides. Nesse estudo realizado em 39 gatos FCV-positivos com GCF, os animais tratados com o rFeIFN- $\omega$ , apresentaram menos dor durante a ingestão de alimentos e mastigação, além de uma diminuição significativa das lesões orais associadas à GCF, contudo os mesmos efeitos foram observados nos gatos tratados com corticosteroides, sendo a única diferença significativa entre os dois tratamentos a dor aos dias 60 e 90, que foi menor nos animais tratados com o rFeIFN- $\omega$ . Assim, sugere-se que o rFeIFN- $\omega$  não é inferior aos corticosteroides, embora também não se possa afirmar que seja melhor. Independentemente do tratamento utilizado, apenas 10% dos gatos atingiram remissão clínica, o que os autores atribuíram ao carácter refratário da GCF à extração dentária (Hennet et al., 2011). Um outro estudo envolveu dois gatos positivos para FCV em remissão de diabetes mellitus e diagnosticados com GCF. A GCF foi tratada com o rFeIFN- $\omega$  administrado por via oral, e os resultados também foram promissores, tendo havido uma melhora acentuada dos sinais clínicos em cerca de 60 dias (Leal et al., 2013). Em resumo, o estudo de Leal et al. (2013), sugere que a administração do rFeIFN- $\omega$  por via oro-mucosal pode ser uma alternativa eficaz ao tratamento com corticosteroides, especialmente nos casos de GCF refratárias em gatos FCV-positivos ou em gatos com diabetes mellitus, pois foi demonstrado ser bem tolerado e com poucos efeitos adversos.

## 3.2.2. Células estaminais mesenquimais

As células estaminais mesenquimais (CEM) apresentam-se como uma das novas abordagens terapêuticas mais promissoras. Estas células, que são multipotentes e indiferenciadas do tipo fibroblástico (Arzi et al., 2015), têm a capacidade de se diferenciar em três linhagens (condrócitos, osteoblastos e adipócitos), além de possuir uma grande capacidade de proliferação (Arzi et al., 2017; Rivas et al., 2023). São úteis pelos seus efeitos imunomoduladores, que incluem a inibição da proliferação das células T, a alteração da função das células B e a inibição da maturação das células dendríticas (Arzi et al., 2015). Estas células possuem outras capacidades, como a auto-renovação, caracterizada pela capacidade de se dividir em cópias idênticas, mantendo seu estado indiferenciado. Essa característica é observada *in vitro*, embora limitada a um número reduzido de passagens celulares, geralmente até a terceira, após a qual ocorre perda de sua capacidade biológica, e também *in vivo*, em tecidos adultos como o tecido adiposo (Arzi et al., 2015; Rivas et al., 2023). Estudos em gatos demonstram que a alteração da proliferação e da função das células T e B pode ser explicada pela estimulação das CEM com citocinas inflamatórias, como por exemplo o IFN- $\gamma$  e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), o que resulta na produção de fatores que interagem com as células do sistema inflamatório, incluindo células T e B, células dendríticas e neutrófilos e ajudam a diminuir a inflamação (Rivas et al., 2023). Após a administração intravenosa por via periférica das CEM, estas atingem via circulação sanguínea o tecido alvo com o processo de *homing*. Inicialmente, as CEM passam pela etapa de rolamento sobre o endotélio do tecido alvo, processo mediado pelas selectinas. Numa segunda etapa, as CEM são ativadas quando seus recetores específicos como o CXCR4 são acoplados a quimiocinas do endotélio (chamada proteína G ou fator-1 derivado do estroma (SDF-1), por exemplo). Após essa ativação, ocorre a paragem das CEM, por meio de sua adesão ao tecido alvo, que depende da ativação mediada por integrinas. Na última fase, as CEM transmigram para o tecido alvo através do endotélio e membrana basal (De Becker et Van Riet, 2016). Contudo, uma parte fica retida nos capilares pulmonares devido ao seu tamanho, já que as CEM possuem, em média, um diâmetro entre 15 e 30  $\mu\text{m}$ . Nesse processo, os macrófagos inativados fagocitam o excesso de CEM e tornam-se ativos, induzindo a transformação dos macrófagos M1 em fenótipo M2, o que contribui para a diminuição da resposta inflamatória por meio da secreção de diversos fatores, como a interleucina-6 (IL-6), o IFN- $\gamma$ , a prostaglandina ou o TNF- $\alpha$  (Rivas et al., 2023). Além disso, foi observado que a GCF é caracterizada por um aumento das células T CD8+ circulante e como as CEM têm a capacidade de inibir a proliferação das células T, sendo as células T CD8+ mais sensível, é sugerido que possam ser um tratamento promissor contra a GCF (Arzi et al., 2015). As CEM também desempenham um papel importante contra

infecções virais, pois apresentam uma atividade antiviral associada à ativação e expressão de genes estimulados pelo IFN- $\gamma$ . Os produtos desses genes interferem na replicação viral, por exemplo, durante a transcrição de RNA ou na tradução de proteínas. Esse mecanismo mostra-se eficaz em humanos e ainda está a ser estudado em gatos (Rivas et al., 2023).

As CEM podem ser isoladas de diferentes tecidos, incluindo o tecido adiposo, medula óssea, fígado, placenta, cordão umbilical (Arzi et al., 2017) e polpa dentária (Marif et al., 2024). No entanto, no tecido adiposo encontra-se a fonte mais abundante de CEM com alto potencial de expansão clonal. O tecido adiposo apresenta um fácil acesso e rápida cicatrização permitindo assim colher uma pequena amostra. A recolha pode ser realizada em tecidos subcutâneos ou intra-abdominais. Após a remoção do tecido adiposo, a fração vascular estromal, composta por células endoteliais, linfócitos, macrófagos e CEM, é utilizada para obter maior rendimento celular na cultura de CEM, contudo é importante notar que menos de 0.1% das células nucleadas desta fração são CEM (Rivas et al., 2023). Além disso, as CEM são capazes de produzir secretomas, que são um conjunto de moléculas bioativas e de vesículas extracelulares com propriedades antimicrobianas e antivirais, nomeadamente ação contra o FCV e o FHV-1 (Teshima et al., 2022).

Estudos indicam que a origem das CEM influencia sua biologia. Por exemplo, um estudo com células estaminais equinas mostra que as CEM derivadas do tecido adiposo apresentam maior capacidade de proliferação do que as provenientes da medula óssea (Rivas et al., 2023). Essas células podem ser utilizadas frescas ou serem cultivadas e armazenadas em bancos com recurso à criopreservação (Rivas et al., 2023). O seu cultivo deve ser feito com cuidado, pois as CEM são mais resistentes à infecção viral do que as células diferenciadas, mas não são imunes, ou seja, ficam suscetíveis à infecção viral. Por exemplo, em gatos com GCF, verificou-se uma recrudescência viral, caracterizada pela produção ativa de virões por células previamente quiescentes, após a cultura in vitro das CEM derivadas do tecido adiposo (Rivas et al., 2023).

Diversos estudos têm sido realizados sobre a utilização das CEM no tratamento da GCF, como foco principal em animais que já foram submetidos a extração dentária. Isso porque foi demonstrado que, quando utilizadas isoladamente, as CEM não contribuem para melhora significativa da GCF. Um estudo de Arzi et al. (2020b) determinou a falta de eficácia clínica das células derivadas do tecido adiposo quando não associadas à extração dentária parcial ou total, prévia. Nesse mesmo estudo, cinco gatos, que não passaram previamente pela extração parcial ou total, receberam 20 milhões de CEM derivadas do tecido adiposo por via intravenosa, administradas em duas doses, com intervalo de um mês. Nenhuma resposta foi observada em três dos gatos, enquanto dois tiveram apenas uma melhora ligeira das lesões orais. Assim, é recomendado realizar a extração dentária como tratamento inicial,

sendo que, se o animal não responder à cirurgia, a terapia com CEM deve ser considerada (Arzi et al., 2020b). Isso pode ser explicado por uma estimulação antigénica crónica causada pela periodontite concomitante à GCF, o que resulta numa produção contínua de células T efectoras ativas, reduzindo a eficácia das CEM (Arzi et al., 2020b).

Existem CEM de duas origens utilizadas no tratamento da GCF: autólogas e alogénicas. As células estaminais mesenquimais autólogas são obtidas do próprio tecido adiposo do gato, cultivadas e expandidas em laboratório. As CEM da primeira passagem, consideradas as mais funcionais, são então criopreservadas em bancos celulares para posterior administração no mesmo animal, sendo consideradas seguras e não imunogénicas (Arzi et al., 2015). Já as células estaminais mesenquimais alogénicas são extraídas do tecido adiposo de um indivíduo saudável (dador) e administradas ao gato com GCF (recetor), podendo gerar uma resposta imunitária inata do animal recetor, pois as CEM são capazes de exprimir MHC de classe I, o que ativa as células T citotóxicas que podem reconhecer as CEM alogénicas como estranhas. Uma outra explicação é o desenvolvimento de anticorpos dirigidos contra os Ag do dador quando a administração de CEM alogénicas é repetida (Arzi et al., 2017). Diversos estudos foram realizados com células autólogas ou alogénicas, para avaliar a sua segurança e eficácia. Um primeiro estudo realizado por Arzi et al. (2015) investigou a eficácia das CEM autólogas derivadas de tecido adiposo. Nesse estudo, nove gatos com GCF refratária à extração dentária receberam duas injeções intravenosas de 20 milhões de CEM autólogas derivadas de tecido adiposo, com intervalo de um mês. Durante todo o estudo, os gatos não receberam qualquer AINE, antibiótico ou imunossupressor, para evitar interferências com os resultados, apenas foram administrados CEM e opióides, como a buprenorfina, para o manejo da dor. Sete gatos chegaram ao final do estudo, dos quais três alcançaram remissão clínica, dois tiveram melhoria significativa e dois não responderam à terapia. Nos gatos com resposta positiva, observou-se também uma diminuição do número de células CD8+, uma normalização do rácio CD4/CD8 dentro dos valores padrão, ou seja, entre 1 e 2.5, uma diminuição dos neutrófilos e de IFN- $\gamma$  em circulação (Arzi et al., 2015). Os autores concluíram que o tratamento da GCF com células autólogas é bem tolerado e eficaz em 70% dos casos, com uma melhoria substancial das lesões até remissão com uma correlação positiva entre a melhoria dos sinais clínicos e as lesões orais. Contudo, para obter uma resposta clínica ao tratamento é necessário entre dois e quatro meses após a primeira administração. Esse período deve ser tido em conta para evitar a avaliação prematura de ineficácia da terapia. Um outro fator a ter em conta é a possibilidade de reações transfusionais, descritas em dois animais caracterizadas por taquipneia, vômitos e apatia que se resolveram espontaneamente em 10-15 minutos após a diminuição da velocidade de administração das CEM (Arzi et al., 2015).

Em 2017, o mesmo autor conduziu um estudo sobre a eficácia e segurança das CEM alogénicas derivadas do tecido adiposo no tratamento da GCF refratária. Sete gatos receberam duas administrações intravenosas contendo 20 milhões de CEM alogénicas derivadas do tecido adiposo, com um intervalo de um mês. À semelhança do estudo anterior os animais receberam unicamente CEM e opióides (Arzi et al., 2017). Os resultados mostraram que quatro dos gatos obtiveram remissão clínica ou melhoria significativa, com diminuição das lesões orais, enquanto três não obtiveram resposta à terapia. Não foram observadas reações adversas transfusionais. Concluiu-se que a utilização das células alogénicas em gatos é segura e levou à melhoria em 57% dos casos. No entanto, foi necessário um longo período de 20 meses para atingir a remissão completa da GCF sem recidivas (Arzi et al., 2017). Entretanto, devido à pequena amostra de indivíduos e à ausência de um grupo controlo os resultados desses estudos devem ser interpretados com cuidado.

Um estudo de maior escala foi realizado com o objetivo de avaliar a viabilidade do transporte de CEM. Todas as células foram transportadas a 4°C em solução de Lactato de Ringer por um período de 24 a 48 horas. Embora a maioria das células manifestem manter sua viabilidade, fenótipo e função, o número total de células diminuiu até 20% após 24 horas. Após 48 horas algumas culturas apresentaram crescimento bacteriano, por isso é aconselhado administrar as células no prazo de 24 horas (Arzi et al., 2020a).

Para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo da terapia com CEM, Soltero-Rivera et al. (2023b) realizaram um estudo retrospectivo entre 2013 e 2020 com 38 animais afetados por GCF refratária à extração dentária. Cada gato recebeu por via intravenosa, 20 milhões de CEM derivadas do tecido adiposo, com um intervalo de um mês. Vinte e um gatos receberam células autólogas e 17 gatos células alogénicas. O acompanhamento dos casos variou entre dois e nove anos após o tratamento. Dos gatos tratados, 58.6% obtiveram melhora significativa e cura, com uma taxa de sucesso maior com as células autólogas, contudo a diferença não foi estatisticamente significativa. O estudo observou também que 34.2% dos gatos apresentaram efeitos adversos imediatamente após o tratamento, sendo as reações transfusionais transitórias as mais comuns, caracterizadas por taquipneia, apatia e vômitos. Os gatos tratados com células autólogas apresentaram maior taxa de efeitos adversos quando comparados aos tratados com células alogénicas (Soltero-Rivera et al., 2023b).

Foi demonstrado que os gatos com uma percentagem de células T CD8+ com baixa expressão de CD8 (inferior a 15%) apresentaram uma resposta tratamento com CEM de 100%, ao contrário dos gatos com valor superior a 15% que não tiveram resposta positiva à terapia. Dessa forma, os autores sugerem que uma baixa percentagem de células T CD8+ com baixa expressão de células CD8, bem como os valores altos de IL-6, podem funcionar como biomarcadores para prever a possível resposta

à terapia celular e auxiliar na sua monitorização (Arzi et al., 2015). No entanto, essa observação é válida apenas para tratamentos realizados com células autólogas, pois não foi observada uma diminuição da percentagem de células T CD8+ com baixa expressão de CD8 em gatos tratados com células alogénicas, mesmo quando ocorreu remissão clínica, o que impossibilita a realização de um prognóstico preditivo ao tratamento (Arzi et al., 2017).

Quanto à escolha entre as células autólogas e alogénicas, ambas apresentam vantagens e desvantagens (tabela 1), mas parecem ser seguras.

Tabela 1. Vantagens e desvantagens da utilização das células autólogas e alogénicas no tratamento da gengivoestomatite crónica felina (adaptado de Arzi et al., 2015; Arzi et al., 2017; Soltero-Rivera et al., 2023b)

	CÉLULAS AUTÓLOGAS	CÉLULAS ALOGÉNICAS
<b>VANTAGENS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta clínica mais rápida (2-4 meses)</li> <li>• Eficazes mesmo em casos graves</li> <li>• Menor risco de reação imune</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior disponibilidade</li> <li>• Maior controlo de qualidade</li> <li>• Armazenamento em bancos</li> <li>• Poucos efeitos adversos com administração intravenosa</li> </ul>
<b>DESVANTAGENS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor disponibilidade (depende do próprio animal)</li> <li>• Efeitos adversos mais frequentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta mais lenta (20 meses)</li> <li>• Maior risco de reação imune</li> </ul>

A eficácia reduzida das células alogénica nos casos graves de GCF pode ser atribuída a reação imunitária inata às CEM alogénicas ou a uma produção de anticorpos, que reduzem a sobrevivência dessas células e conseqüentemente, diminuem o efeito imunomodulador causando um atraso na resposta clínica (Arzi et al., 2017; Rivas et al., 2023). Quanto aos efeitos adversos, estes podem ocorrer nas células de ambas as origens, embora sejam mais frequentes com a administração de células

autólogas. A reação transfusional transitória é o efeito adverso o mais comum, provocando letargia, taquipneia e acontece minutos a horas após a administração. A tumorigênese também é um possível efeito adverso, embora ocorra de forma mais rara (Rivas et al., 2023). O edema no membro no local de injeção de CEM, é outro efeito secundário comum, possivelmente devido à aglomeração microscópica de células, já que as CEM são grandes e o tamanho e o diâmetro das células são os principais fatores determinantes da obstrução vascular (Arzi et al., 2020a).

## 4. ABORDAGENS COMPLEMENTARES

### 4.1. PROBIÓTICOS

Com o objetivo de reduzir os potenciais efeitos adversos à saúde dos animais causados pelo uso prolongado de medicamentos para tratar a GCF, a eficácia dos probióticos, como abordagem complementar, começa a ser investigada em gatos com GCF. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, probióticos são "*micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro*". Outra definição refere que os probióticos são micro-organismos sem efeitos prejudiciais ao hospedeiro, não tóxicos, sem acumulação de resíduos e sem desenvolvimento de resistência (Zha et al., 2024). Inicialmente, os probióticos eram usados para regular a microbiota intestinal e prevenir infecções respiratórias e urinárias (Segovia & De Los Angeles Calvo Torras, 2018). Diversos estudos, como os conduzidos por Wang et al. (2023) e Bybee et al. (2011), demonstram que o uso de probióticos (*Bacillus* spp e *Enterococcus faecium* respectivamente) contribuem para a diminuição da incidência de diarreia nos gatos. Atualmente, investiga-se também o seu impacto na saúde oral. Várias fontes discutem os seus mecanismos de ação na cavidade oral dos gatos, mas não foram completamente esclarecidos. Inicialmente, fala-se em exclusão competitiva não específica (duas espécies não podem coexistir se ocupam exatamente o mesmo nicho, competindo por recursos idênticos) e resistência à colonização (Bhogoju & Nahashon, 2022).

A placa bacteriana, envolvida no estabelecimento da doença periodontal, pode ser influenciada pelos probióticos, os quais inibem a sua formação através da neutralização de eletrões livres. Estes eletrões dizem respeito às espécies reativas de oxigénio (ROS), moléculas que contêm eletrões desemparelhados e que são geradas pelo metabolismo da própria placa bacteriana. Os radicais livres, igualmente considerados eletrões livres, são produzidos pelos neutrófilos como parte da resposta imunitária (Segovia & De Los Angeles Calvo Torras, 2018; Zhang et al., 2024).

Adicionalmente, os probióticos modificam a permeabilidade das mucosas orais (Segovia & De Los Ángeles Calvo Torras, 2018) e são capazes de sintetizar substâncias com atividade antimicrobiana, contribuindo para a prevenção e controlo de infeções, promovendo, assim, a restauração do equilíbrio da microbiota oral. Para além disso, estes probióticos têm a capacidade de modular o sistema imunitário, quer ao nível da imunidade inata, quer da imunidade adquirida, o que favorece a prevenção de doenças infecciosas e a diminuição de processos inflamatórios (Bhogoju & Nahashon, 2022).

Diversos estudos focam as bactérias do género *Lactobacillus*, que demonstraram benefícios no controlo da GCF. Teoricamente, estes probióticos inibem o crescimento de bactérias patogénicas ao criar um ambiente ácido, contendo metabólitos como ácidos orgânicos e bacteriocinas, que destroem o biofilme bacteriano, com ação anti-inflamatória adicional (Zhang et al., 2024). Um exemplo é o estudo realizado por Segovia et al. em 2018, sobre a ação do *Lactobacillus plantarum*, um micro-organismo do leite de égua, no tratamento e prevenção da GCF em gatos imunodeprimidos. Os resultados mostraram uma redução no tempo de recidiva da doença, além de uma melhora dos sintomas após duas semanas de tratamento com o probiótico na dose de  $1 \times 10^8$  UFC/mL. A pesquisa focou-se em dois gatos com imunodeficiência que possuem maior probabilidade de desenvolver doença oral devido a infeções bacterianas secundárias. Contudo existem limitações importantes, em relação a este estudo, as principais sendo o número reduzido de casos estudados, o que limita a generalização dos resultados e a ausência de um grupo controlo, dificultando a atribuição direta das melhorias observadas aos probióticos (Segovia & De Los Ángeles Calvo Torras, 2018).

Uma outra capacidade dos probióticos identificada foi a capacidade de alterar a composição da microbiota nas diferentes regiões da cavidade oral dos gatos. Para isso, é fundamental analisar a microbiota oral de gatos com GCF e de gatos saudáveis, já que os probióticos são específicos e devem ser escolhidos de acordo com as bactérias que causam o desequilíbrio da microbiota (Bhogoju & Nahashon, 2022; Zhang et al., 2024). A microbiota oral do gato é composta por 14 filos distintos, e independentemente da alimentação do animal, os filos predominantes são *Bacteroidota*, *Bacillota* e *Pseudomonadota* (Adler et al., 2016). De acordo com Zha et al. (2024), as bactérias dos géneros *Porphyromonas* e *Tannerella* (filo *Bacteroidota*) desempenham um papel importante na prevalência de doenças periodontais. Mais especificamente, o género *Porphyromonas*, da família *Porphyromonadaceae*, pode inibir a atividade bactericida do sistema imunitário, resultando em disbiose e inflamação, o que favorece o desenvolvimento da GCF (Zhang et al., 2024). Este estudo também amplia a lista de bactérias presentes na microbiota oral dos gatos. Nos gatos com GCF, além das bactérias do filo *Bacteroidota* (como géneros *Bacteroides* e *Fusobacterium*), também são encontradas em maior quantidade bactérias dos filos *Bacillota*, *Synergistota*, *Chloroflexi* e

*Spirochaetota*. Em contraste, nos gatos saudáveis, as gengivas são dominadas por bactérias do filo *Pseudomonadota* (como o gênero *Frederiksenia*, família *Pasteurellaceae*) e do filo *Actinomycetota* (gêneros *Actinomyces* e *Corynebacterium*, família *Actinobacteriota*) (Zhang et al., 2024). Como mencionado anteriormente, cada área da cavidade oral pode abrigar diferentes tipos de bactérias. Por exemplo, na língua dos gatos com GCF predominam bactérias do filo *Spirochaetota*, especialmente do gênero *Treponema*, que são indicativas de doença periodontal. Elas desempenham um papel na amplificação da resposta imune, metabolizando produtos citotóxicos e usando a sua estrutura e capacidade de adesão para se fixar. Além disso, outras bactérias do filo *Spirochaetota* são encontradas nas gengivas, assim como bactérias do filo *Bacillota* e do gênero *Desulfovibrio* (filo *Thermodesulfobacteriota*, também um marcador de doença periodontal) (Zhang et al., 2024).

O objetivo principal de Zhang et al. (2024) e Mäkinen et al. (2019) foi demonstrar os benefícios do uso de uma fórmula probiótica como suplemento na dieta dos gatos e a sua importância para a saúde oral. O estudo de Zhang et al. (2024) envolveu doze gatos, com um grupo controle e um tratado com probióticos. Para o grupo experimental, foi adicionada uma fórmula composta por *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019, *Lactobacillus acidophilus* NCFM e *Lactobacillus casei* LC-11, cada um deles com uma concentração de  $1 \times 10^{10}$  UFC/kg, são probióticos que apresentaram resultados promissores em humanos e roedores, embora ainda exista falta de estudos sobre sua eficácia em gatos. Por sua vez, o estudo de Mäkinen et al. (2019) envolveu nove gatos alimentados com uma dieta suplementada com uma combinação de probióticos: *Streptococcus thermophilus* SP4, *Lactobacillus plantarum* 14D e *Lactobacillus rhamnosus* SP1 com uma concentração de  $10^9$  UFC/g para cada estirpe. Todas eram bactérias lácticas viáveis, significando que são bactérias vivas que permanecem metabolicamente ativas e capazes de se multiplicarem. Ambos os estudos apresentaram resultados positivos, demonstrando que os probióticos podem ter um efeito protetor na cavidade oral dos gatos, alterando a composição da microbiota oral. Especificamente, houve um aumento nas bactérias benéficas/comensais, como *Pseudomonadota* e *Actinomycetota* (Zhang et al., 2024), e uma redução das bactérias patogênicas, como *Bacteroidota* (gêneros *Porphyromonas* e *Fusobacterium*) (Mäkinen et al., 2019; Zhang et al., 2024). Esses resultados indicam que os probióticos podem potencialmente prevenir o crescimento de infecções bacterianas (Mäkinen et al., 2019). No entanto, assim como no estudo anterior, há limitações que podem afetar as conclusões. A duração dos estudos (42 dias e quatro semanas, respectivamente) não foi suficiente para avaliar possíveis efeitos colaterais a longo prazo da utilização dessas fórmulas probióticas e o número de animais estudados foi limitado.

## 4.2. DIETA ESPECÍFICA

Apesar do uso de probióticos na dieta, a nutrição é também um método complementar importante na prevenção e controle da GCF, embora ainda existam falta de estudos sobre o seu papel exato. Em muitos casos, a alimentação seca mostrou ter melhores resultados na prevenção de doenças periodontais, pois auxilia na remoção da placa bacteriana do dente através da mastigação, estimulando a produção de saliva rica em bicarbonato e imunoglobulinas (Adler et al., 2016; Mata, 2015). Gatos alimentados apenas com ração húmida ou caseira tendem a apresentar doenças periodontais mais frequentes e graves (Brunetto, 2018). Assim, é recomendado oferecer uma dieta mista, combinando alimentos secos e húmidos, em vez de apenas alimentos húmidos (Buckley et al., 2011). Contudo, Adler et al. (2016) apontam que ainda não é possível determinar qual o tipo de alimentação mais benéfico para a saúde oral dos gatos. Isso deve-se ao fato da alimentação seca comercial conter uma maior quantidade de carboidratos (12%), e uma ingestão excessiva de carboidratos está associada a um maior risco de desenvolvimento de doenças periodontais (Adler et al., 2016). Além disso, o estudo realizado por Adler et al. (2016) com dez gatos alimentados com ração seca (desidratada, refinada à base de cereais e com aditivos como óleo e ácido fosfórico) ou ração húmida (com maior teor de proteínas e menor teor de carboidratos) mostrou que a microbiota da cavidade oral era mais diversificada com a alimentação seca. Observou-se um aumento de bactérias benéficas (como géneros *Actinobacillus* e *Capnocytophaga*) associadas à saúde oral, mas também de bactérias patogénicas (géneros *Porphyromonas* e *Treponema*) relacionadas com a doença periodontal (Adler et al., 2016).

Além da textura dos alimentos, a composição da dieta também tem um impacto significativo no surgimento de GCF. A adição de ómega-3, pode ajudar a reduzir a inflamação das mucosas, diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (Brunetto, 2018). Da mesma forma, a presença de sais de fosfato nas recompensas pode ter um efeito anti-cálcio, ligando-se ao cálcio salivar e dificultando a formação da placa dentária, mas ainda pouco estudados em gatos (Brunetto, 2018).

Sabe-se que a alteração da resposta imunológica do hospedeiro é um dos fatores principais no desenvolvimento da GCF. Porém, outros fatores como a sensibilidade alimentar e os fatores ambientais, também desempenham papéis importantes (Da Silva et al., 2024). Nesse contexto, um *case report* num gato afetado com GCF foi realizado para investigar a relação entre a sensibilidade alimentar e a cronicidade da doença. Para isso, foi utilizada uma dieta hipoalergénica, baseada em proteínas hidrolisadas, associada à ciclosporina (por sua ação imunossupressora), por um período de 30 dias, com o objetivo de diagnosticar uma possível reação adversa à alimentação. Observou-se uma

remissão clínica após 30 dias de tratamento, contudo existe recidiva quando há retorno à dieta anterior (figura 3) (Da Silva et al., 2024).

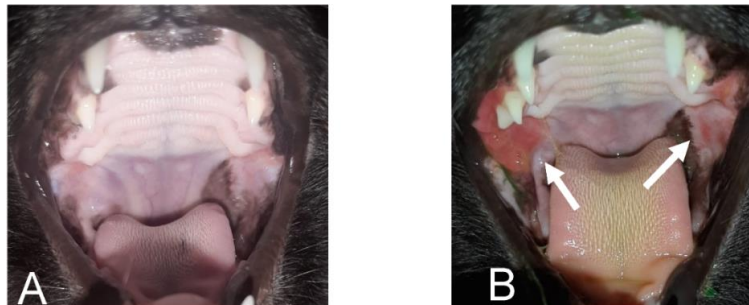


Figura 3. Efeito da dieta hipoalergénica na gengivoestomatite crónica felina. (A) remissão clínica após 30 dias de dieta e ciclosporina. (B) Sete dias após retomar a dieta anterior, as setas indicam as lesões (adaptado de Da Silva et al., 2024).

Os autores sugerem que componentes da dieta possam ser cofatores no processo inflamatório, estimulando uma resposta antigénica crónica. Contudo, é de ressaltar que se trata de um *case report* e, portanto, apenas o relato de um caso.

Atualmente, estão a ser conduzidas algumas pesquisas sobre o uso de imunoglobulinas anti-gingipaínas (IgY-GP) e xilitol (um substituto do açúcar), mas os estudos ainda são escassos. As IgY-GP inibem os efeitos das gingipaínas, enzimas secretadas pela bactéria *Porphyromonas gingivalis* (presente na cavidade oral de gatos com GCF), dificultando a adesão celular, prevenindo a formação de placa dentária e proliferação bacteriana. Um estudo de Oba et al. (2018), descreve que para reduzir a placa dentária, para cada quilograma de alimentação, uma dose de 4 g de IgY-GP pode ser suficiente. Já o xilitol tem efeitos antibacterianos e pode ser adicionado à água dos gatos para ajudar na prevenção da doença, reduzindo a acumulação de cálculos e a placa bacteriana (Brunetto, 2018; Clarke, 2006).

### 4.3. FITOTERAPIA

#### 4.3.1. Fitocannabinóides

O uso de fitoterapia na medicina veterinária tem sido investigado há algum tempo, contribuindo para a redução do uso de medicamentos convencionais, ajudando a diminuir o desenvolvimento de resistências microbianas. Foi investigado o efeito do canabidiol (CBD) sobre a GCF. O canabidiol, um composto presente na planta de canábis, aparece em concentrações que variam

entre 0.3% e 4.2%. O CBD é um fitocanabinóide com um amplo espectro de ação que inclui propriedades antiepilépticas, ansiolíticas, analgésicas e anti-inflamatórias, e ao contrário do tetrahydrocannabinol, um composto psicoativo da planta de canábis, não apresenta toxicidade para os gatos (Coelho et al., 2023; K. A. Johnson, 2018).

De acordo com Coelho et al. (2023), a modulação da dor e da inflamação está relacionada com a ativação dos recetores canabinóides (CB1R e CB2R) e outros elementos do sistema endocanabinóide, como os recetores da glicina e os recetores relacionados ao canabinóide (TPRV1). Para investigar essa relação, Polidoro et al. (2020) realizaram um estudo com o objetivo de determinar a expressão desses recetores na mucosa oral de gatos saudáveis e afetados com GCF. O estudo revelou que os CB1R estão presentes no epitélio da mucosa oral de gatos saudáveis, sugerindo que desempenham um papel na manutenção da homeostase da mucosa. Além disso, foi observada uma regulação significativa desses recetores no epitélio das mucosas de gatos com GCF, além de células inflamatórias imunorreativas ao CB1R, o que pode indicar um envolvimento dos CB1R na modulação da resposta inflamatória associada à GCF (Polidoro et al., 2020). Em relação aos CB2R, a sua expressão não foi detectada nas células epiteliais de gatos saudáveis (Polidoro et al., 2020).

Foi conduzido um estudo controlado por placebo sobre a segurança e os efeitos do CBD administrado por via oral no tratamento da dor em gatos com GCF. O estudo envolveu 22 gatos diagnosticados com GCF, submetidos a extração dentária. Um grupo recebeu 4 mg de canabidiol diluído em 2 mL de água por animal, a cada 12 horas, durante 15 dias consecutivos. O outro grupo recebeu 4 mg de placebo diluído em 2 mL de água (Coelho et al., 2023). Os resultados do grupo tratados com o CBD foram positivos, observando uma diminuição da severidade da GCF, associada a efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. Ambos os grupos apresentaram redução da dor oral, o que pode ser atribuído à extração dentária realizada anteriormente, contudo o alívio da dor foi mais marcado nos animais que receberam CBD. No grupo tratado com o CBD, apenas um gato apresentou diarreia e dois manifestaram vômitos. Também foram observados, raramente, hipersalivação, lambedura e movimentos bruscos da cabeça durante a administração. Nesse contexto, o CBD mostra-se útil no manejo da dor e da inflamação após a extração dentária. Ainda assim, são necessárias pesquisas com amostras maiores para validar esses resultados (Coelho et al., 2023).

## 4.3.2. Derivados de plantas como anti-inflamatório e antimicrobianos

É fundamental prestar atenção à segurança das plantas medicinais escolhidas, considerando a dosagem adequada, as associações entre diferentes espécies e os efeitos colaterais possíveis (Guo et al., 2024; Wynn et al., 2007). Outro aspecto relevante em relação aos produtos fitoterápicos é a necessidade de garantir a qualidade durante sua produção, o que envolve cuidados rigorosos para evitar riscos de contaminação (Johnson, 2018).

No tratamento da GCF, que geralmente envolve o uso de anti-inflamatórios e antimicrobianos, um estudo realizado em 2017 destacou o interesse pelos extratos de *Yucca schidigera* e castanhas. Esses extratos, ricos em taninos (compostos fenólicos de origem vegetal), ajudam a reduzir álcoois e ésteres, oferecendo efeito antimicrobiano. Neste estudo foi utilizada uma concentração de 0,1 g/L de *Yucca schidigera* e de 0,3 g/L de taninos de castanhas (Pinna et al., 2017).

No contexto dos tratamentos fitoterápicos aplicados à estomatite, gengivite e doenças periodontais, diversos estudos sugerem opções terapêuticas com potencial benefício clínico. A Tormentilha (*Potentilla tormentilla*) destaca-se pelas suas propriedades adstringentes, contribuindo para o controle do sangramento gengival e para a redução da inflamação, devido ao seu elevado teor de taninos condensados (até 20%). Esta planta é considerada não tóxica para os gatos. A *Echinacea*, com reconhecida atividade antimicrobiana, revela-se eficaz, sobretudo quando associada à própolis, no tratamento de afeções orais e dentárias. A sálvia (*Salvia officinalis*) é também referida pelas suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, enquanto a *Baptisia* (*Baptisia australis* e *tinctoria*) e a calêndula (*Calendula officinalis*) demonstram propriedades antissépticas, anti-inflamatórias e antimicrobianas (Johnson, 2018; Wynn et al., 2007). No entanto, para todas essas plantas e seus derivados, ainda existem poucos estudos, especialmente em gatos, e as doses e frequências de utilização permanecem pouco conhecidas.

Um estudo recente de 2019 demonstrou os efeitos de uma composição fitoterápica chamada UP446 (principalmente composta por bioflavonóides, como a baicalina da *Scutellaria baicalensis* e catequinas da *Acácia catechu*) na doença periodontal. Foi demonstrado que esta fórmula reduz significativamente a gengivite e a hemorragia oral, podendo ser utilizada sozinha ou em combinação com outras preparações para higiene oral, como prevenção de doenças periodontais (Guo et al., 2024).

## 5. CONCLUSÃO

Em conclusão, os progressos recentes no tratamento da GCF oferecem soluções promissoras para melhorar a qualidade de vida dos gatos. A abordagem cirúrgica através da extração dentária continua a ser um dos tratamentos mais eficazes para controlar a GCF. O interferão-ómega felino recombinante pode ser utilizado em associação à cirurgia, uma vez que apresenta eficácia comparável à dos corticosteroides, mas maior segurança para animais com comorbidades. Por sua vez, as células estaminais mesenquimais representam uma abordagem promissora, com efeitos secundários raros, embora seu custo elevado e a sua baixa disponibilidade dificultam seu uso como tratamento da GCF em larga escala. Abordagens complementares, como o uso de probióticos ou canabidiol parecem ajudar eficazmente no manejo da doença. É essencial adotar uma abordagem terapêutica adaptada a cada gato, levando em consideração o impacto económico dos tratamentos, que pode limitar o seu acesso para alguns proprietários.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- Adler, C.J. *et al.* (2016) Diet may influence the oral microbiome composition in cats, *Microbiome*, 4(1).
- Arzi, B. *et al.* (2015) Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats, *Stem Cells Translational Medicine*, 5(1), p. 75-86.
- Arzi, B. *et al.* (2017) Therapeutic efficacy of fresh, allogeneic mesenchymal stem cells for severe refractory feline chronic gingivostomatitis, *Stem Cells Translational Medicine*, 6(8), p. 1710-1722.
- Arzi, B., Peralta, S., *et al.* (2020a) A multicenter experience using adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for cats with chronic, non-responsive gingivostomatitis, *Stem Cell Research & Therapy*, 11(1).
- Arzi, B., Taechangam, N., *et al.* (2020b) Stem cell therapy prior to full-mouth tooth extraction lacks substantial clinical efficacy in cats affected by chronic gingivostomatitis, *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 23(6), p. 604-608.
- Bhogoju, S. et Nahashon, S. (2022) Recent advances in probiotic application in animal health and nutrition: A review, *Agriculture*, 12(2), p. 304.
- Boutoille, F. (2022) La gingivo-stomatite chronique féline : état des lieux des connaissances, *Bulletin de L Académie Vétérinaire de France*, 175, p. 172-176.
- Brunetto, M.A. (2018) Nutrition as a tool to control periodontal diseases in dogs and cats, *Nutrition & Food Science International Journal*, 4(4).
- BSAVA (2020) BSAVA Small Animal Formulary : Part A, Canine and Feline [10th Ed.], BSAVA. Édité par F. Allerton, (10), p. 250-341.
- Buckley, C. *et al.* (2011) The impact of home-prepared diets and home oral hygiene on oral health in cats and dogs, *British Journal Of Nutrition*, 106(S1), p. S124-S127.
- Bybee, S.N., Scorza, A.V. et Lappin (2011) Effect of the Probiotic *Enterococcus faecium SF68* on Presence of Diarrhea in Cats and Dogs Housed in an Animal Shelter, *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), p. 856-860.
- Clarke, D.E. (2006) Drinking Water Additive Decreases Plaque and Calculus Accumulation in Cats, *Journal Of Veterinary Dentistry*, 23(2), p. 79-82.
- Coelho, J.C. *et al.* (2023) Placebo-controlled trial of daily oral cannabidiol as adjunctive treatment for cats with chronic gingivostomatitis, *Animals*, 13(17), p. 2716.
- Colombo, S. et Sartori, R. (2018) Ciclosporin and the cat : Current understanding and review of clinical use, *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 20(3), p. 244-255.

- Da Silva, L. *et al.* (2024) The impact of a hypoallergenic diet on the control of oral lesions in cats: A Case Report, *Animals*, 14(18), p. 2656.
- De Becker, A. et Van Riet, I. (2016) Homing and migration of mesenchymal stromal cells : How to improve the efficacy of cell therapy ?, *World Journal Of Stem Cells*, 8(3), p. 73.
- Farcas, N. *et al.* (2014) Dental radiographic findings in cats with chronic gingivostomatitis (2002–2012), *Journal Of The American Veterinary Medical Association*, 244(3), p. 339-345.
- Fried, W.A. *et al.* (2021) Use of unbiased metagenomic and transcriptomic analyses to investigate the association between feline calicivirus and feline chronic gingivostomatitis in domestic cats, *American Journal Of Veterinary Research*, 82(5), p. 381-394.
- Guo, X. *et al.* (2024) The role of plant extracts in enhancing nutrition and health for dogs and cats: safety, benefits, and applications, *Veterinary Sciences*, 11(9), p. 426.
- Healey, K.A. *et al.* (2007) Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice, *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 9(5), p. 373-381.
- Heinrich, N.A., McKeever, P.J. et Eisenschenk, M.C. (2011) Adverse events in 50 cats with allergic dermatitis receiving ciclosporin, *Veterinary Dermatology*, 22(6), p. 511-520.
- 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), p. 15-21.
- Hennet, P.R. *et al.* (2011) Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: A randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats, *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 13(8), p. 577-587.
- Hovav, A. (2013) Dendritic cells of the oral mucosa, *Mucosal Immunology*, 7(1), p. 27-37.
- Hung, Y.-P. *et al.* (2014) Bovine lactoferrin and piroxicam as an adjunct treatment for lymphocytic-plasmacytic gingivitis stomatitis in cats, *The Veterinary Journal*, 202(1), p. 76-82.
- Jennings, M.W. *et al.* (2015) Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000–2013), *Journal Of The American Veterinary Medical Association*, 246(6), p. 654-660.
- Johnson, J. (2023) *Everything you need to know about CBD oil.*
- Johnson, K.A. (2018) Complementary and alternative veterinary medicine: Where things stand for feline health, *Science & Technology Libraries*, 37(4), p. 338-376.
- Lappin, M.R. *et al.* (2015) Effect of oral administration of cyclosporine on *Toxoplasma gondii* infection status of cats, *American Journal Of Veterinary Research*, 76(4), p. 351-357.

- Leal, R.O. *et al.* (2013) The use of oral recombinant feline interferon omega in two cats with type II diabetes mellitus and concurrent feline chronic gingivostomatitis syndrome, *Irish Veterinary Journal*, 66(1).
- Lee, D.B., Verstraete, F.J.M. et Arzi, B. (2020) An update on feline chronic gingivostomatitis, *Veterinary Clinics Of North America Small Animal Practice*, 50(5), p. 973-982.
- Lommer, M.J. (2013) Efficacy of cyclosporine for chronic, refractory stomatitis in cats : A randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical study, *Journal Of Veterinary Dentistry*, 30(1), p. 8-17.
- Mäkinen, V.-M., Mäyrä, A. et Munukka, E. (2019) Improving the health of teeth in cats and dogs with live probiotic bacteria, *Journal Of Cosmetics Dermatological Sciences And Applications*, 09(04), p. 275-283.
- Marif, H. *et al.* (2024) Therapeutic management of chronic gingivostomatitis in cats. A comprehensive review, *Basrah Journal Of Veterinary Research*, 0(0), p. 156-169.
- Mata, F. (2015) The choice of diet affects the oral health of the domestic cat, *Animals*, 5(1), p. 101-109.
- Matsumoto, H. *et al.* (2018) Evaluation of the efficacy of the subcutaneous low recombinant feline interferon-omega administration protocol for feline chronic gingivitis-stomatitis in feline calicivirus-positive cats, *Research In Veterinary Science*, 121, p. 53-58.
- Oba, P.M. *et al.* (2018) Effects of Passive Immunization by Anti-Gingipain IgY on the Oral Health of Cats Fed Kibble Diets, *Journal Of Veterinary Dentistry*, 35(4), p. 275-280.
- Peralta, S. et Carney, P.C. (2019) Feline chronic gingivostomatitis is more prevalent in shared households and its risk correlates with the number of cohabiting cats, *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 21(12), p. 1165-1171.
- Pinna, C. *et al.* (2017) An in vitro evaluation of the effects of a *Yucca schidigera* extract and chestnut tannins on composition and metabolic profiles of canine and feline faecal microbiota, *Archives Of Animal Nutrition*, 71(5), p. 395-412.
- Polidoro, G. *et al.* (2020) Expression of cannabinoid and cannabinoid-related receptors in the oral mucosa of healthy cats and cats with chronic gingivostomatitis, *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 23(8), p. 679-691.
- Rivas, I.L. *et al.* (2023) Stromal cell therapy in cats with feline chronic gingivostomatitis: current perspectives and future direction, *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 25(8).
- Sallusto, F., Geginat, J. et Lanzavecchia, A. (2004) Central Memory and Effector Memory T Cell Subsets: Function, Generation, and Maintenance, *Annual Review Of Immunology*, 22(1), p. 745-763.

- Sato, R. *et al.* (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), p. 1443-1446.
- Segovia, B.M. et De Los Ángeles Calvo Torras, M. (2018) Communication of the results of the treatment with probiotics in two cats with chronic gingivostomatitis, *Open Journal Of Veterinary Medicine*, 08(02), p. 9-14.
- Sheridan, B.S. et Lefrançois, L. (2011) Regional and mucosal memory T cells, *Nature Immunology*, 12(6), p. 485-491.
- Shiple, H. *et al.* (2020) Owner evaluation of quality of life and mobility in osteoarthritic cats treated with amantadine or placebo, *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 23(6), p. 568-574.
- Siao, K. T., Pypendop, B. H., et Ilkiw, J. E. (2010) Pharmacokinetics of gabapentin in cats, *American Journal Of Veterinary Research*, 71(7), p. 817-821.
- Silva, M. *et al.* (2021) A Case Series Analysis of Dental Extractions' Outcome in Cats with Chronic Gingivostomatitis Carrying Retroviral Disease, *Animals*, 11(11), p. 3306.
- Soltero-Rivera, M. *et al.* (2023) Mesenchymal stromal cell therapy for feline chronic gingivostomatitis: Long term experience, *Frontiers In Veterinary Science*, 10.
- Soltero-Rivera, M. *et al.* (2024) Feline Chronic Gingivostomatitis Diagnosis and Treatment through Transcriptomic Insights, *Pathogens*, 13(3), p. 192.
- Soltero-Rivera, M., Goldschmidt, S. et Arzi, B. (2023) Feline chronic gingivostomatitis current concepts in clinical management, *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 25(8).
- Sparkes, A. H. *et al.* (2010) ISFM and AAFP Consensus Guidelines : Long-Term use of NSAIDs in Cats, *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 12(7), p. 521-538.
- Stathopoulou, T.-R. *et al.* (2017) Evaluation of analgesic effect and absorption of buprenorphine after buccal administration in cats with oral disease, *Journal Of Feline Medicine And Surgery*, 20(8), p. 704-710.
- Teshima, T. *et al.* (2022) Antiviral Effects of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Secretome against Feline Calicivirus and Feline Herpesvirus Type 1, *Viruses*, 14(8), p. 1687.
- Tsang, W. *et al.* (2021) Occurrence of Antimicrobial Resistance Genes in the Oral Cavity of Cats with Chronic Gingivostomatitis, *Animals*, 11(12), p. 3589.
- Wang, F. *et al.* (2023) Compound *Bacillus* alleviates diarrhea by regulating gut microbes, metabolites, and inflammatory responses in pet cats, *Animal Microbiome*, 5(1).
- Wu, R.-Q. *et al.* (2014) The mucosal immune system in the oral cavity—an orchestra of T cell diversity, *International Journal Of Oral Science*, 6(3), p. 125-132.

Wynn, S.G. et Fougère, B.J. (2007) Veterinary herbal medicine: A systems-based approach, *Elsevier eBooks*, p. 291-409.

Zha, M., Zhu, S. et Chen, Y. (2024) Probiotics and cat health: A review of progress and prospects, *Microorganisms*, 12(6), p. 1080.

Zhang, M. *et al.* (2024) Effect of dietary composite probiotic supplementation on the microbiota of different oral sites in cats, *Veterinary Sciences*, 11(8), p. 351.



[ANEXOS]

