



Gengivo-estomatite felina¹

Feline gingivo stomatitis

Reginaldo Pereira de Sousa Filho^{1*}, Keytianne de Oliveira Sampaio², Janaina Serra Azul Monteiro Evangelista³, Didier Quevedo Cagnini⁴, Marina Gabriela Monteiro Carvalho Mori da Cunha⁵

Resumo: A gengivo-estomatite crônica é uma patologia oral caracterizada por apresentar lesões inflamatórias crônicas que atinge principalmente o arco glossopalatino. A sua etiologia ainda é desconhecida, mas parece ser multifatorial e apresenta fatores imunomediados. O diagnóstico deve ser baseado na anamnese, exame clínico e análises laboratoriais, devendo a terapêutica ser instituída de acordo com o caso clínico. Este trabalho tem por objetivo apresentar breve revisão de literatura relativa à patogenia, sinais clínicos, diagnóstico e tratamento da gengivo-estomatite crônica felina. Além disso, pretendemos alertar aos médicos veterinários quanto à importância da enfermidade e apresentar as dificuldades diagnósticas e terapêuticas de acordo com o estágio de evolução da doença.

Palavras-chave: Patologia oral; gatos; FIV; sialorréia;

Abstract: Chronic gingivostomatitis is an oral pathology characterized by chronic inflammatory lesions mainly in the palatoglossal arch. The etiology is unknown but it seems that it's multifactorial with an immune-mediated component. The diagnosis should be based on history, clinical examination and laboratory tests, and therapy should be in performed according to each clinical case. This work aimed to make a brief review of the literature on the pathogenesis, clinical signs, diagnosis and treatment of feline chronic gingivostomatitis. Moreover, we intended to warn the veterinary clinicians about the importance of the disease and to discuss about the importance of the disease and present diagnostic and therapeutic difficulties according to the stage of the disease.

Keywords: Oral pathology; cats; FIV; sialorrhea;

1 Mestrado, Faculdade de Veterinária - Univesidade Estadual do Ceará, UECE

2 Residente em Clínica Cirúrgica na Universidade Federal Rural de Pernambuco- UFRPE. Email: Keytianne_sampaio@hotmail.com

3 Profa. PhD. Laboratório de Histologia, Universidade Estadual do Ceará- UECE. Email: janaina.azul@uece.br

4 Departamento de Biologia da Universidade Federal de Goiás. Email: didiercagnini@gmail.com

5 Department of Development and Regeneration-Katholiek Universiteit Leuven, Leuven, Belgium. Email: bia_mori@gmail.com

Introdução

A gengivo-estomatite crônica felina (GECF) ou estomatite gengivite linfocítica plasmocítica (Lommer & Verstraete, 2003), é a segunda patologia oral mais diagnosticada nos felinos, ficando atrás da doença periodontal (NIZA et al., 2004). É caracterizada por lesão proliferativa e ulcerativa na cavidade oral observada principalmente no arco glossopalatino e na gengiva bucal, podendo afetar áreas como faringe, língua e lábios (LOMMER & VERSTRAETE, 2003).

As lesões inflamatórias crônicas presentes em animais com GECF podem se estender pela cavidade oral chegando até a região do arco glossopalatino sendo então denominada de “estomatite caudal” (SOUTHERDEN & GORREL, 2007).

O complexo gengivite-estomatite é uma doença extremamente complexa, sem etiologia definida e sem tratamento definitivo eficaz (MATILDE et al., 2013). Alguns autores acreditam que possa estar associadas com outras doenças secundárias (TILLEY & SMITH, 2003).

O diagnóstico e o tratamento da GECF representam um desafio para o clínico veterinário (LOMMER & VERSTRAETE, 2003). O diagnóstico pode ser realizado através da anamnese, exame físico, sinais clínicos, biópsia (HEALEY et al., 2007). O tratamento deve ser individualizado e pode apresentar resposta incompleta, transitória e de duração imprevisível (NIZA et al., 2004; HARVEY, 2006). O sucesso terapêutico é obtido quando existe eliminação do tecido proliferativo e da inflamação (LYON, 2005).

Diante da alta complexidade dessa patologia oral comum em felinos, o objetivo desta revisão é descrever o complexo GECF, procurando ressaltar de forma atualizada aspectos referentes à epidemiologia, etiologia, sinais clínicos, patogenia, diagnóstico e tratamento. Além disso, pretendemos alertar aos médicos

veterinários quanto à importância da enfermidade e apresentar as dificuldades diagnósticas e terapêuticas de acordo com o estágio de evolução da doença.

Revisão de literatura

• Epidemiologia

Existe grande contradição entre a existência ou não de predisposição por idade, raça ou sexo. Gatos das Raças Siamês, Abissínia, Persa, Himalaia e Birmanesa são citadas como predispostas, por apresentarem lesões características da GECF normalmente de forma mais acentuada, o que poderia indicar predisposição genética (QUIMBY et al., 2007; HENNET et al., 2011). Foi demonstrado que não há correlação significativa entre a GECF e a idade, sexo (Healey et al., 2007), por outro lado foi descrito que o complexo GECF acomete mais felinos com idade entre quatro e 17 anos (Robson & Crystal, 2011) com média de oito anos (SPRANDEL et al., 2009).

• Etiologia

A etiologia da Gengivo-estomatite crônica dos felinos é desconhecida. No entanto acredita-se que a doença tenha origem multifatorial, possivelmente vírus, bactérias, reação autoimune, genética, nutrição e o ambiente possuem algum papel no desenvolvimento da doença (Robson & Crystal, 2011). A falta de definição tanto da etiologia quanto da patofisiologia da GECF, torna o tratamento dessa patologia limitado (BAIRD, 2005).

O vírus da imunodeficiência felina (FIV), o vírus da leucemia felina (FeLV) (Costa et al., 2007), o calicivírus felino (FCV), o herpesvírus felino 1 (FHV-1) (Lommer & Verstraete, 2003) e bactérias, como *Pasteurella multocida* (Dolieslager et al., 2011) têm sido apontados como possíveis agentes etiológicos da GECF em gatos.

Nenhum agente etiológico específico foi comprovado como desencadeador da resposta imunológica. Uma das hipóteses na etiopatogenia da doença é a de um desequilíbrio entre a

resposta imunológica local do hospedeiro e os antígenos presentes na cavidade oral, que promove uma resposta exacerbada e a autodestruição dos tecidos orais envolvidos no processo inflamatório (COSTA et al., 2007).

Bactérias

A inflamação periodontal resulta do desequilíbrio entre a formação da placa bacteriana e a resposta imunológica do hospedeiro. Isso pode ocorrer tanto em decorrente do aumento do número e espécies de bactérias ou da diminuição da imunidade do hospedeiro (LYON, 2005).

A associação entre a presença de bactérias, como *Prevotella sp.*, com a doença periodontal e a gengivite humana já é bem estabelecida (KEIJSER et al., 2008). Portanto, a identificação e caracterização das espécies bacterianas presentes na cavidade oral dos felinos saudáveis e com GECF é importante para elucidar o possível papel destas na patogênese da doença (DOLIESLAGER et al., 2013). Animais com GECF possuem menor diversidade da flora bacteriana quando comparados com gatos normais, além de ser observado maior quantidade da espécie *Pasteurella multocida* na cavidade oral dos felinos afetados. Esse aumento na presença de *P. multocida* em casos de GECF levanta a hipótese de sua participação na fisiopatogenia da doença (DOLIESLAGER et al., 2011). *Bartonella henselae* foi implicada como possível agente etiológico da GECF (Harley et al., 1999). Entretanto, sugere-se que as bactérias não sejam a causa primária da GECF e sim um fator perpetuante, visto que a antibioticoterapia não leva à cura desta doença (Waly et al., 2001) e a imunomodulação frequentemente leva à melhora do quadro.

Vírus

Doenças sistêmicas virais causadas pelo Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV), Vírus da Leucemia Felina (FeLV), Herpesvírus felino (FHV-1) e Calicivírus (FCV), podem contribuir para o desenvolvimento da GECF, no entanto não foi completamente estabelecida a relação

entre a GECF e esses vírus (LOMMER & VERSTRAETE, 2003). Em um estudo observou-se que 50% de animais com GECF foram positivos para FIV (COGNET et al., 2001). Em outro estudo, realizou-se biópsias orais de gatos com GECF para a realização de PCR, sendo detectada a positividade para FCV e FHV-1 em 97% e 15% dos casos, respectivamente (HENNE, 2005). A correlação entre o FeLV e a GECF ainda foi bem estabelecida, sendo descrito a presença desse agente em até 17% dos casos de GECF (Harley et al., 2003). A ampliação da pesquisa de agentes virais em casos de GECF torna-se importante para consolidar a hipótese de etiologia viral nesta enfermidade.

Fungos

Lesões ulcerativas na mucosa da cavidade oral, língua e junções mucocutâneas de cães e gatos, com subsequente dor, halitose, disfagia/anorexia, podem estar associadas à presença de *Candida spp.*, o que pode ser determinado por swabs intraorais e cultura (CAVASSANI et al., 2006).

A associação de candidíase oral e o vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida em humanos já é bem conhecida (Cavassani et al., 2006), o que torna importante a investigação do papel da *Candida sp* em gatos portadores de FIV com lesões orais.

Alimentar

A resposta antigênica a algumas proteínas e à deficiência de certos micronutrientes da dieta dos gatos podem estar relacionadas a etiopatogenia da GECF (NIZA et al., 2004).

- *Patogenia*

Em casos de GECF, a resposta inflamatória exuberante aos ativadores dos linfócitos B policlonais leva a resposta imunológica insuficiente para controlar os antígenos virais e bacterianos, mas suficientemente expressiva para produzir inflamação crônica local (HARLEY et al., 2003).

Casos de gengivite apresentaram aumento na expressão das citocinas relacionadas às células CD3+ e CD4+, e nas imunoglobulinas IgG e IgM, com intensa imunomarcção, quando comparados aos animais hígidos (Harley et al., 2003). Embora os níveis de IgM e de IgG em animais com GEFC encontram-se aumentados tanto na saliva quanto no soro sanguíneo, a IgA apresentam níveis séricos elevados, porém, níveis salivares inferiores comparados aos animais sadios (Harley et al., 2003; Harley et al., 2011). Os mesmos autores acreditam que a diminuição da IgA na saliva destes animais com GEFC seria consequência do processo inflamatório intenso, o que poderia ocasionar mudanças na taxa de fluxo salivar da IgA, supressão do mecanismo de secreção ou mesmo destruição e perda ocasionada por proteases e toxinas bacterianas, e não estaria relacionado com a baixa produção, já que os níveis séricos estão aumentados nos indivíduos com GEFC. Com isso, acredita-se que a baixa concentração salivar de IgA possa ser fator importante para a patogênese da doença, por predispor o animal à infecções orais persistentes (HARLEY et al., 2003).

A reabsorção dentária em felinos pode estar associada à GEFC, na qual se observa resposta inflamatória com aumento no número de mastócitos e seus mediadores, tais como a heparina, a histamina, proteases neuronais, prostaglandinas, interleucinas e outras citocinas no epitélio. Em condições de higidez, esses mediadores de mastócitos estão localizados no tecido conjuntivo e acredita-se que esta mudança possa influenciar direta ou indiretamente na remodelação óssea (ARZI et al., 2010). Apesar de não ser um dos principais componentes celulares do infiltrado inflamatório nos casos de GEFC, o número de mastócitos na mucosa oral está aumentado em animais afetados pela

enfermidade. Sabe-se que estas células são efectoras potentes da resposta imune e, portanto, mesmo uma modesta população de mastócitos exercem profundo efeito sobre a iniciação e perpetuação da resposta imunológica em lesões de GEFC (ARZI et al., 2010).

Há uma maior presença de células CD97a+ (principalmente plasmócitos), de CD3+, com predominância de CD8+, e de células L1 (principalmente neutrófilos) e células MHC classe II nos tecidos afetados pela GEFC. A presença destas está diretamente relacionada com o grau de inflamação da lesão, principalmente devido à resposta imune adaptativa exacerbada.

Os plasmócitos encontrados são predominantemente do isotipo IgG, determinando assim, a maior quantidade desta imunoglobulina na saliva destes animais, já que a produção destas células atinge a cavidade oral por meio os fluidos gengivais e da transudação através do epitélio danificado. A maior população de Linfócitos T CD8+ nas mucosas afetadas sugere a participação importante de patógenos intracelulares, como vírus, na etiopatogenia da doença (HARLEY et al., 2011).

Tecidos das glândulas salivares afetadas apresentaram população mista de leucócitos, incluindo células CD3+, células CD79a+, IgA+ misturados com menos células L1+, células IgM+ e mastócitos (HARLEY et al., 2011).

- Sinais clínicos

Os sinais clínicos da GEFC variam de acordo com o grau da lesão inflamatória. Pode-se observar disfagia, perda de peso, ptialismo, halitose, mudança no comportamento (diminuição da auto-higienização), sialorréia, prurido, dor na abertura da cavidade oral e dificuldades de preensão (Figura 1) (SOUTHERDEN & GORREL, 2007; ROBSON & CRYSTAL, 2011).



Figura 1: Complexo Gengivite-estomatite Felina. Sialorréia com sangue e dificuldade em abrir a boca.

- *Exame físico*

Clinicamente observam-se lesões ulcerativas ou proliferativas nas regiões da faringe, arco glossopalatino, gengiva, mucosas alveolares, jugal e lingual. De acordo com a intensidade, tipo e proliferação da inflamação, a doença pode ser clinicamente classificada em quatro graus, de acordo com a extensão de área total acometida da cavidade oral, no qual grau 0 está relacionado à mucosa oral sem alteração; grau 1, ligeira inflamação, com hiperemia marcante somente na área

glossopalatina e pouco tecido proliferativo; grau 2, moderada inflamação, com extensão para as áreas gengivais dos dentes pré-molares inferiores e superiores, com hiperplasia gengival e tecido proliferativo e grau 3, intensa inflamação, com as lesões atingido todos os quadrantes da cavidade oral e formação intensa de tecido proliferativo ao redor dos dentes molares e pré-molares inferiores e superiores (Harley et al., 2003), conforme as imagens abaixo (Figura 2).



Figura 2: Complexo Gengivite-estomatite Felina. Aspecto macroscópico da cavidade oral de pacientes evidenciando tecido proliferativo de acordo com a classificação: grau 1 (A), grau 2 (B), grau 3 (C).

A inflamação encontrada nos tecidos laterais estendendo-se até o arco glossopalatino e/ou na sobreposição da mucosa na área do pré-molar e molar estendendo-se até a área vestibular da mucosa, são as formas mais graves e mais difíceis de tratar (HENNET et al., 2011).

- *Diagnóstico*

É importante a realizar criteriosa anamnese e o exame físico da cavidade oral. A doença periodontal deverá ser excluída e a confirmação deverá ser realizada por meio de exame histológico

(GIOSO, 2007). Outros exames complementares, como isolamento em cultivo celular, imunoistoquímica e PCR, devem ser realizados para investigar possíveis agentes virais, bacterianos e fúngicos que possam estar associados.

É ainda importante análises sorológicas e/ou virológicas dirigidas à pesquisa dos agentes virais, tais como FCV, FHV-1, FeLV e FIV (Harvey, 2006). O proteinograma é indicado, pois em quase metade dos gatos afetados ocorre

hiperproteïnemia devida a hipergamaglobulinemia (GIOSO, 2007).

Histopatológico

As alterações normalmente encontradas nos resultados da biopsia são ulceração, hiperplasia epitelial e infiltrado inflamatório difuso predominantemente linfoplasmocitário (COSTA et al., 2007). Relata-se número variável de neutrófilos (Lyon, 2005) e mastócitos associados ao processo inflamatório mononuclear (ARZI et al., 2010).

Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais são: doença periodontal severa, imunodepressão associada à infecção pelo FeLV, granuloma eosinofílico, diabetes melito, insuficiência renal e doenças autoimunes, tais como pênfigo vulgar, necrose epidérmica tóxica, vasculite por hipersensibilidade, lupus eritematoso e eritema multiforme (NIZA et al., 2004; GIOSO, 2007). O diagnóstico definitivo será estabelecido após avaliação dos exames laboratoriais, principalmente o exame histopatológico.

• *Tratamento*

Ainda não foi instituído nenhum tratamento de eficácia comprovada para a GEFC. No entanto, protocolos terapêuticos com abordagem médica, cirúrgica ou combinação de ambas são citados (Camy, 2003). O tratamento farmacológico é citado como alternativa ou complemento ao tratamento cirúrgico (MIHALJEVIC, 2003).

Antibiótico

Em casos moderados da doença, indica-se a antibioticoterapia, ainda que seus resultados sejam paliativos. Acredita-se exista benefício desse tratamento pelo controle da infecção bacteriana secundária. A clindamicina (5 a 10mg/kg, BID, por 10 a 30 dias), o metronidazol (11 a 22mg/kg dividindo-se a dose em duas vezes ao dia por 10 dias), amoxicilina com ácido clavulânico (10 a 20mg/kg, BID, por 7 a 10 dias) e a doxiciclina (5mg/kg, BID, durante 20 dias) são os mais indicados (NIZA et al., 2004; COSTA et al., 2007).

A azitromicina pode também ser prescrita (5mg/kg, SID, por 7 dias) principalmente em casos graves e sugestivos da presença de população oral de *Bartonella* sp.

A doxiciclina também pode ser administrada em esquema de pulsoterapia, utilizando-se a dose de 5 mg/gato/dia durante 9 a 12 meses. A mesma parece exercer efeito inibitório nas metaloproteinases secretadas pelas células inflamatórias, o que pode diminuir a destruição do colágeno gengival (COGNET et al., 2001).

Interferon alfa-2A recombinante humano

Essa citocina tem sido utilizado com sucesso na medicina veterinária para o tratamento de infecções virais, tais como FIV, FeLV, CVF, HVF (NIZA et al., 2004). Além da atuação como agentes anti-virais, os interferons possuem ação imunomoduladora (Godfrey, 2000,). A ação dos interferons esta basicamente relacionada a sua ligação aos receptores específicos na superfície das células, induzindo à produção de enzimas (como proteína-quinases) que interferem nos processos metabólicos virais, tornando assim, um ambiente celular menos adequado para a replicação viral (GODFREY, 2000).

A administração parenteral do interferon alfa-2A recombinante humano pode resultar na produção de anticorpos que podem inibir a ação terapêutica do mesmo. A administração por via oral pode retardar o surgimento desse efeito inibitório dos anticorpos. O efeito terapêutico após o uso oral é devido à atividade no tecido linfoide da orofaringe, antes da destruição pelas enzimas digestivas do trato gastrointestinal (GODFREY, 2000).

Interferon-ômega recombinante felino

O interferon-ômega recombinante felino obteve resultados semelhantes aos do interferon-ômega recombinante humano, apresentando potencial para tratar infecções agudas e crônicas em gatos. A

grande vantagem dessa terapia é não induzir a produção de anticorpos neutralizantes anti-interferon, como no caso do interferon alfa-2A recombinante humano, mantendo a eficácia terapêutica (WONDERLING et al., 2002).

Animais tratados com interferon-ômega recombinante felino apresentaram remissão completa em 35% dos casos e melhora clínica de 65% quando usado concomitante pelas vias intragengival e sub-cutânea em gatos FIV positivo com GECF (Mihaljevic, 2003). Além disso, a sua administração oral diária na dose de 0,1 UI/gato por 90 dias resultou em diminuição das lesões clínicas e dos escores de dor dos animais que apresentavam GECF (HENNET et al., 2011, Gil et al., 2013).

Lactoferrina

A ação imunomoduladora da lactoferrina torna-se importante para o controle de processos inflamatórios crônicos. Esta glicoproteína possui o efeito de diminuir os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2 e IL-6), estimular a liberação de citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10) e neutralizar os efeitos tóxicos dos lipopolissacarídeos das bactérias Gram-negativas (Caccavo et al., 2002). A dose de 200 mg em pó, aplicado diretamente nas lesões SID, atua como adjuvante no tratamento do GECF (ADDIE et al., 2003).

Fármacos imunossupressores

A prednisolona geralmente é o corticosteróide de escolha em tratamentos para GECF. No entanto, seu uso pode ser contraindicado em alguns casos de infecções virais por facilitar a proliferação viral devido a imunossupressão. Por isso, deve-se investigar a ocorrência de infecções virais antes de se iniciar o tratamento com esse fármaco (TILLEY & SMITH, 2003).

A ciclosporina age de forma reversível sobre os linfócitos T imunocompetentes e influencia a produção de determinadas citocinas, como IL-2 e

fatores de crescimento dos linfócitos (Robson, 2003). Essa droga imunomoduladora apresenta bons resultados, na redução dos eventos imunológico a longo prazo (Lyon, 2005) e seu uso deve ser monitorado devido ao elevado risco de toxicidade pelo uso prolongado (NIZA et al., 2004).

O uso de progestágenos resultou em melhora do quadro clínico em gatos com GECF. Entretanto, a sua ação imunossupressiva e anti-inflamatória de forma direta ou indireta, ainda não foi devidamente avaliada. Além disso, há o risco de desenvolvimento da diabetes melito em animais tratados por longos períodos e por isso não há indicação de uso (TILLEY & SMITH, 2003).

Cirúrgico

O tratamento cirúrgico da GECF possui melhores resultados, devendo ser realizada quando houverem dentes danificados ou quando a doença periodontal agravar os sinais de GECF (Lyon, 2005). O sucesso do tratamento cirúrgico é variável e geralmente utilizado em casos graves, sendo descrito melhora clínica significativa ou cura em 80% dos pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico, acredita-se que com o procedimento ocorre uma diminuição da estimulação antigênica, principalmente pela resolução de periodontites e diminuição da população bacteriana (ROMAN, 2010).

A abordagem cirúrgica consiste na extração dos dentes molares e pré-molares e em casos de recidivas, opta-se também pela extração dos dentes incisivos e caninos (Roman, 2010). Esse procedimento deve ser realizado com cuidado pelo risco dos dentes fraturarem durante a manipulação errônea ser grande (HARVEY, 2006).

Durante a consulta, os proprietários devem ser informados que o primeiro tratamento periodontal e a extração dos dentes pré-molares e molares podem não apresentarem sucesso, necessitando assim

de nova intervenção cirúrgica para extração múltipla dos demais dentes (GIOSO, 2007).

Laser

O laser é um dispositivo que controla a maneira pela qual os átomos energizados liberam fótons. O laser funciona amplificando a luz através da emissão estimulada de radiação (Bellows, 2002) e pode ser usado como opção à extração dentária por diminuir a proliferação celular da mucosa oral. O tecido cicatricial formado após aplicação do laser possui baixo suprimento sanguíneo e parece ser menos reativo ao sistema imunológico (HARVEY, 2006). O laser de CO₂ obteve bons resultados quando utilizado em animais positivos para infecção bacteriana e negativos para infecção viral. O seu uso foi baseado na diminuição da carga bacteriana oportunista, da proliferação e da inflamação do tecido oral (LEWIS, 2007).

Referências Bibliográficas

1. ADDIE DD, ADFORD A, YAM PS, TAYLOR DJ. Cessation of feline calicivirus shedding coincident with resolution of chronic gingivostomatitis in a cat. *Journal of Small Animal Practice*.v.4; p.172-176, 2003.
2. ADIBRAD M, DEYHIMI P, GANJALIKHANI HM, BEHFARNIA P, SHAHABUEI M, RAFIEE L. Signs of the presence of Th17 cells in chronic periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*. v.47; p.525–531; 2012.
3. ARZI B, MURPHY B, COX DP, VAPNIARSKY N, KASS PH, VERSTRAETE FJM. Presence and quantification of mast cells in the gingiva of cats with tooth resorption, periodontitis and chronic stomatitis. *Archives of Oral Biology*. v.55; p.148–154; 2010
4. BAIRD K. Lymphoplasmacytic Gingivitis in a Cat. *The Canadian Veterinary Journal*. Guelph. v.46; p.530-532; 2005.
5. BELLOWS J. Laser use in veterinary dentistry. *Veterinary Clinical Small Animal*.v.32; p.673-692; 2002.
6. CACCAVO D, PELLEGRINO NM, ALTAMURA 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.403-17; 2002.
7. CARDOSO CR, GARLET GP, CRIPPA GE, ROSA AR, JUNIOR WM, ROSSI MA, SILVA JS. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol*.v.24; p.1–6; 2009.
8. CAVASSANI VG, SOBRINHO J, HOMEM MGN, RAPOPORT A. Candidíase oral como marcador de prognóstico em pacientes portadores do HIV. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. v.68; p.1-5; 2002.
9. COGNET R, MESNARD E, STAMBOULI F, GAUTHIER O. Chronic gingivo-stomatitis and viral infections in a population of 54 cats. *Livro de Resumos 10th EVD Congress, Berlin: Germany; 2001.*
10. COSTA PRS, CONCEIÇÃO LG, MORAES MP, TSIOMIS AC, DUARTE TS, PRADO RFS, PENA LJ, BARRIOS PR, PENA DA. Gengivite/Estomatite linfocítico-plasmocitária em gatos – relato de

- quatro casos. *Revista Clínica Veterinária*. São Paulo: Guará. v.66; p.28-34; 2007.
11. DOLIESLAGER, S.M.J., BENNETT, D., JOHNSTON, N., RIGGIO, M.P. Novel bacterial phylotypes associated with the healthy feline oral cavity and feline chronic gingivostomatitis. *Research in Veterinary Science*. v.94; p.428-432; 2013.
 12. DOLIESLAGER, S.M.J., RIGGIO, M.P., LENNON, A., LAPPIN, D.F., JOHNSTON, N., TAYLOR, D., BENNETT, D. Identification of bacteria associated with feline chronic gingivostomatitis using culture-dependent and culture-independent methods. *Veterinary Microbiology*. v.148; p.93-98; 2011.
 13. ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6. Ed., St Louis: Elsevier Saunders; 2005.
 14. GIL, S., LEAL, R.O., DUARTE, A., MCGAHIE, D., SEPÚLVEDA, N., SIBORRO, I., CRAVO, J., CARTAXEIRO, C., TAVARES, L.M. Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. *Research in Veterinary Science*. v.3; p.753-763; 2013.
 15. GIOSO, M.A. Complexo Gengivite-estomatite. In: *Odontologia para o Clínico de Pequenos Animais 2.ed.*, São Paulo:Manole; 2007; p. 72-76.
 16. GODFREY, D.R. Chronic gingivitis/stomatitis/pharyngitis in the cat. *Waltham Focus*. 2000; 4; 2-3.
 17. HARLEY R, GRUFFYDD-JONES TJ, DAY MJ. Immunohistochemical characterization of oral mucosal lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *Journal of Comparative Pathology*. v.144; p.239-250; 2011.
 18. HARLEY, R., HELPS, C.R., HARBOUR, D.A., GRUFFYDD-JONES, T.J., DAY, M.J. Cytokine mRNA expression in lesions in cats with chronic gingivostomatitis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. v.4; p.471-480; 1999.
 19. HARLEY R., GRUFFYDD-JONE TJ, DAY MJ. Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. *Veterinary Record*. v.152; p.125-129; 2003.
 20. HARVEY CE. CAVIDADE ORAL. IN: CHANDLER EA, GASKELL CJ, GASKELL RM. *Clínica e Terapêutica em Felinos*. São Paulo: Roca; 2006. p. 312-325.
 21. HEALEY, K.A., DAWSON, S., BURROW, R., CRIPPS, P., GASKELL, C.J., HART, C.A., PINCHBECK, G.L., RADFORD, A.D., GASKELL, R.M. Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first veterinary practice. *Journal of feline medicine and surgery*. v.9; p.373-81; 2007.
 22. HENNET P. Relationship between oral calicivirus and herpesvirus carriage and “palatoglossitis” lesions. In: *Annual veterinary dental forum & world veterinary dental congress IX, 2005, Orlando. Proceeding...Orlando, 2005. Academy of Veterinary Dentistry, American Veterinary Dental College, American Veterinary Dental Society; 2005. p.503.*

23. HENNET, P.R., CAMY, G.A., MCGAHIE, D.M., ALBOUY M.V. Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomized, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. *Journal of feline medicine and surgery*. v.13; p.577-587; 2011.
24. JOHNSTON, N. Acquired feline oral cavity disease. *In Practice*. 1998; 20; 171-179.
25. KEIJSER, B.J.F., ZAURA, E, HUSE SM, VAN DER VOSSEN, J.M.B.M., SCHUREN, F.H.J, MONTIJN, R.C, TEN CATE, J.M, CRIELAARD, W. Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults. *Journal of Dental Research*. v.87; p.1016-1020; 2008.
26. 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; p.240-249; 2007.
27. LOMMER MJ, VERSTRAETE FJM. Concurrent oral shedding of feline calicivirus and herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. *Oral Microbiology and Immunology, San Francisco*. v.18; p.131-34; 2003.
28. LYON KF. Gingivostomatitis. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 2005; 35; 891-911.
29. MATILDE KS, LOURENÇO MLG, ZAHN FS, MACHADO LHA. Complexo gengivite estomatite felina: Revisão de Literatura. *Medicina Veterinária e Zootecnia*. v.20; p.160-70; 2013.
30. MIHALJEVIC SY. First clinical experiences with omega-Interferon in the treatment of chronic gingivitis-stomatitis-orphyringitis of cats. *Der Praktisch Tierarzt*, v.5; p.350-361; 2003.
31. NIZA MMRE, MESTRINHO LA, VIELA CL. Gengivo-estomatite crônica felina – um desafio. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. v.99; p.127-25; 2004.
32. QUIMBY, J.M., ELSTON, T., HAWLEY, J., BREWER, M., MILLER, A., LAPPIN, M.. Evaluation of the association of Bartonella species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. *Journal of feline Medicine And surgery*. v.10; p.66-72; 2007.
33. ROBSON D. Review of the properties and mechanisms of action of cyclosporine with an emphasis on dermatological therapy in dogs, cats and people. *The Veterinary Record*. v.152; p.768-772; 2003.
34. ROBSON M, CRYSTAL MA. Gingivitis-stomatitis-pharyngitis. In: NORSWORTHY GD, Crystal MA, Grace SF, Tilley LP. (Eds.) *The Feline Patient*. Iowa, EUA: Blackwell Science Ltd; p.199-201; 2011.
35. ROMAN MAL. Dor de dente. Saiba mais sobre a lesão reabsortiva em felinos, conhecida como a cárie dos felinos e sobre o complexo gengivite-estomatite-faringite. *Revista o Pulo do Gato*. v.28; p.52-58; 2010.
36. SOUTHERDEN P, GORREL C. Treatment of a case of refractory feline chronic gingivostomatitis with feline recombinant interferon Omega.

Journal of Small Animal Practice.
v.48; p.104-106; 2007.

37. SPRANDEL L, SILVA CC, NUNES FC, SCOPEL D, FORTES TP, SILVA FS, SALLIS ESV. Achados Histopatológicos da Gingivite Estomatite Felina. Universidade Federal de Pelotas. XVIII Congresso de Iniciação Científica, 2009.
38. THEYSE LFH, LOGAN EI, PICALET P. Partial extraction in cats with gingivitis-stomatitis-pharyngitis-complex – Beneficial effects of a recovery food. Livro de resumos hill's european symposium on oral care, Amsterdã; p. 64-65; 2003.
39. TILLEY LP, SMITH JR, FWK. Consulta veterinária em 5 minutos. São Paulo: Manole, 2003.