

Terapia Celular no Tratamento da Gengivoestomatite Felina Crônica

Mônica Bini Matos
Centro Universitário Una Linha Verde
5º período
monicamatos.9393@aluno.una.br
(31) 988552556

PALAVRAS - CHAVE: gengivoestomatite, felina, crônica, terapia celular, células tronco mesenquimais.

RESUMO

A gengivoestomatite felina crônica (FCGS) é a manifestação de uma resposta imune exagerada à uma estimulação antigênica crônica. É uma doença multifatorial, sendo relacionada a agentes infecciosos e não-infecciosos, de causa e etiopatogenia não muito bem esclarecidas. Atualmente, o tratamento para essa doença envolve a extração dos dentes pré-molares e molares do animal, ou de todos os dentes, com ou sem terapia medicamentosa posterior. Geralmente, a terapia medicamentosa é de longo prazo e apresenta efeitos adversos. Terapias com células-tronco mesenquimais estão sendo estudadas, prometendo grande avanço no tratamento da gengivoestomatite felina crônica. A terapia celular vem mostrando muita eficácia no tratamento da FCGS, mas novos estudos precisam ser conduzidos.

ABSTRACT

Feline Chronic gingivostomatitis (FCGS) is the manifestation of an exaggerated immune response to chronic antigenic stimulation. It is a multifactorial disease, being related to infectious and non-infectious agents, whose cause and etiopathogenesis are not very well understood. Currently, treatment for this disease involves the extraction of the animal's premolar and molar teeth, or full mouth extraction, with or without further drug therapy. Drug therapy is usually long-term and has adverse effects. Therapies with mesenchymal stem cells are being studied, promising a great advance in the treatment of FCGS, but further studies need to be conducted.

INTRODUÇÃO

Gengivoestomatite felina crônica é uma inflamação crônica da mucosa oral de gatos, bastante grave, dolorosa e imunomediada. Apesar de ser uma patologia frequentemente encontrada na rotina clínica, a FCGS é pouco reportada devido à incerteza que ainda existe sobre suas causas e possíveis tratamentos. A prevalência da FCGS, reportada, na prática clínica veterinária varia de 0,7 a 12,0% (Lee *et al.*, 2020).

A FCGS é uma doença multifatorial, com uma variedade de agentes infecciosos e não-infecciosos relacionados a sua etiopatogenia, cuja presença concomitante, promove o desenvolvimento de imunodeficiência, piorando o seu curso clínico. Os agentes infecciosos

mais comumente relacionados à FCGS são o calicivírus felino (FCV), o herpesvírus felino (FHV-1), vírus da imunodeficiência felina (FIV), vírus da leucemia felina (FeLV) e várias bactérias. Os agentes não-infecciosos englobam o estresse ambiental, predisposição genética e reação autoimune (Nakanishi *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2020; Fried, *et al.*, 2021). Peralta e Carney (2019) reforçam uma maior prevalência de FCGS em ambientes de convivência de muitos gatos.

A natureza inflamatória da FCGS é confirmada pela presença de linfócitos e plasmócitos, com neutrófilos, mastócitos e células Mott nos tecidos afetados, visualizados em cortes histológicos. Há uma predominância de linfócitos TCD8⁺ em comparação com TCD4⁺ tanto localmente, quanto na circulação sistêmica, sugerindo uma resposta inflamatória mediada por células imunes frente à uma estimulação antigênica, tal qual uma resposta imune frente a patógenos. Os níveis de TCD4⁺ podem permanecer inalterados, mas os níveis de TCD8⁺ geralmente estão elevados, mostrando um caráter citotóxico da FCGS e uma baixa razão TCD4⁺/TCD8⁺ (Arzi *et al.*; 2020, Vapniarsky, 2020). Essa baixa razão TCD4⁺/TCD8⁺, em seres humanos, é associada a imunodeficiência e doenças autoimunes, condições em que se observa uma resposta imune anormal, tais como AIDS, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Pênfigo, Penfigóide, Líquen Plano e neoplasias (Joly e Litrowski, 2011; Alpsy *et al.* 2015; Mc Bride e Stricker, 2017; Arzi *et al.*, 2020).

Os principais sinais clínicos são dor, inapetência, ausência de comportamento de *grooming*, perda de peso, halitose, e hipersalivação, podendo haver ulceração e/ou proliferação da mucosa oral, localizadas lateralmente às pregas palatinas e na região de orofaringe e, ocasionalmente, na mucosa labial e alveolar. Sua forma proliferativa pode ser severa ao ponto de impedir a retração da língua do animal. (Nakanishi *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2020; Vapniarsky *et al.* 2020). Hoffman-Lehmann *et al.* (2022), ressaltam que, por definição, a inflamação na FCGS se estende além da junção mucogengival, englobando a mucosa alveolar e outros tecidos moles. Segundo esses autores, não é possível fechar o diagnóstico de FCGS, se a inflamação se restringe apenas aos tecidos gengivais.

A FCGS pode se manifestar nos primeiros anos de vida do gato exigindo um tratamento prolongado com medicamentos. Corticoides, interferon, ciclosporina e antibióticos são alguns exemplos de fármacos usados no tratamento, que além de se tornarem menos efetivos ao longo do tempo, possuem efeitos adversos. A extração de dentes pré-molares e molares ou todos os dentes, também é uma forma de tratamento, baseada na redução do estímulo inflamatório causado pela placa. O tratamento cirúrgico apresenta resultados melhores do que a terapia medicamentosa isolada (Nakanish, *et al.*, 2018; Mestrinho, *et al.*, 2020).

A terapia com células-tronco mesenquimais surge como uma alternativa de tratamento menos invasivo e com efeito prolongado, sendo uma das grandes tendências na medicina veterinária. É um campo relativamente novo, necessitando mais estudos clínicos. Vários estudos com a utilização de células-tronco já vêm sendo conduzidos. O objetivo deste trabalho é realizar um levantamento de estudos mais recentes, realizados com terapia de células-tronco mesenquimais como abordagem no tratamento da FCGS.

REVISÃO DE LITERATURA

A terapia celular é uma grande tendência para o tratamento de casos refratários de FCGS, quando o gato apresenta contraindicações para o tratamento convencional ou em casos que os efeitos adversos são consideráveis (Arzi *et al.*, 2020). O Conselho Federal de Medicina

Veterinária (CFMV) regulamentou o tratamento com células-tronco em animais em outubro de 2020 (Brasil, 2020, p.528).

As células-tronco mais utilizadas para o tratamento da FCGS são as células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo (ASCs), que possuem a capacidade de se diferenciarem em outros tecidos e ação imunomoduladora, sendo essa última mais importante no tratamento da FCGS. A ação imunomoduladora das ASCs ocorre através de da secreção de fatores solúveis (ação parácrina) e/ou por interações celulares diretas, resultando em um efeito anti-inflamatório, com inibição da proliferação das células T ativadas e da liberação de citocinas por elas, o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), por exemplo. A inibição da proliferação de células T ativadas se dá pelo aumento da produção de interferon- γ (INF- γ), que ocorre com o contato entre as ASCs e as células T, tanto CD8 como CD4. Outras ações imunomoduladoras das células-tronco mesenquimais são a alteração na função de células B, aumento da liberação de linfócitos T regulatórios, diminuição da expressão do complexo principal de histocompatibilidade II (MHC II) das células apresentadoras de antígenos e inibição da maturação das células dendríticas (Lee *et al.*, 2020, Arzi *et al.*, 2020).

As ASCs podem ser autólogas ou heterólogas, frescas ou criopreservadas. Além do tipo e da forma de apresentação, a dose, a via de administração, o número de doses administradas e o tempo entre elas precisam ser estabelecidos para garantir a eficácia do tratamento. Vários estudos estão sendo conduzidos com o objetivo de definir e padronizar a terapia celular adequada a cada caso (Quimby e Borjesson, 2018).

A eficácia da terapia com ASCs autólogas e heterólogas, em gatos com CFCGS refratária a tratamento, foi estudada em dois ensaios clínicos diferentes, simples e não comparativos (Arzi *et al.*, 2016; Arzi *et al.*, 2017), sendo insuficientes para demonstrar a eficácia da terapia (Arzi *et al.*, 2020). Esses estudos forneceram apenas subsídios para se demonstrar a necessidade de investigação dessa nova terapia. Para a terapia com ASCs ser aprovada pela *Federal Food and Drugs Administration* (FDA), um ensaio clínico multicêntrico e não-randomizado foi conduzido por Arzi *et al.* (2020).

Arzi *et al.* (2016), em um ensaio clínico simples de caso-controle, reforçaram o caráter citotóxico da FCGS através da observação de que a administração ASCs autólogas, em gatos, melhorou a razão TCD4+/TCD8+ devido a redução da porcentagem de TCD8+. Nesse estudo, o tratamento de 7 gatos com ASCs autólogas, resultou em uma resposta positiva em 71,4% dos gatos, com remissão clínica em 42,8%, melhora significativa em 28,6% e nenhuma resposta em 28,6% dos gatos em um período de acompanhamento pós-tratamento de 6 a 24 meses. Arzi *et al.* (2017) realizaram um novo ensaio clínico simples de caso-controle, utilizando ASCs heterólogas, para examinar sua eficácia. O estudo foi conduzido em 7 gatos, dos quais 28,6% obtiveram remissão clínica, 28,6% obtiveram melhora significativa e 42,8% não responderam à terapia. Após a constatação da segurança e eficácia das ASCs autólogas e heterólogas no tratamento da FCGS, Arzi *et al.* (2020) conduziram um estudo multicêntrico, utilizando ASCs autólogas e heterólogas, e constataram que 60% dos gatos tratados com ASCs autólogas e 70% dos gatos tratados com células heterólogas, obtiveram melhora significativa. O protocolo de terapia com ASCs (autólogas ou heterólogas) proposto neste estudo foi a aplicação de duas doses IV de 20x10.000.000 (~ 5 milhões de ASCs/kg), administradas em injeção direta em um período de 20-60 minutos, com intervalos de 30 dias. O período de 20-60 minutos da aplicação é necessário para prevenir reações associadas com a infusão rápida das células e a aderência das ASCs à seringa (Arzi *et al.*, 2020). Tal protocolo é indicado em casos refratários de CFCGS após extração de todos os dentes, não tendo eficácia clínica significativa quando realizado antes

do procedimento cirúrgico (Arzi *et al.*, 2021). As ASCs mantêm sua viabilidade, fenótipo e função após postagem, em um período de 24 e 48 horas, se mantidas à 4°C, possibilitando sua comercialização entre locais distantes, facilitando o emprego da terapia celular (Arzi *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia celular com ASCs é uma grande tendência para o tratamento de casos refratários de FCGS, após a extração de todos os dentes. As ASCs heterólogas apresentam maior porcentagem de melhora significativa. Quando acondicionadas corretamente e respeitando-se o tempo máximo de 48 horas, as ASCs podem ser postadas via correio, facilitando sua comercialização e difundindo sua utilização clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALPSOY, E., AKMAN-KARAKAS, A., UZUN, S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: Pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch. Dermatol. Res.*, v.307, p.291-298, 2015. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1531-1>

ARZI, B., MURPHY, B., COX, D.P., VAPNIARSKY, KASS, P.H., VERSTRAETE, F.J.M. Presence and quantification of mast cells in the gingiva of cats with tooth resorption, periodontitis and chronic stomatitis. *Arch. Oral Biol.*, v.55(2), p.148-154, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2009.11.004>

ARZI, B., MILLS-KO, E., VERSTRAETE, F.J.M., KOL, A., WALKER, N.J., BADGLEY, M.R., FAZEL, N., MURPHY, W.J., VAPNIARSKY, N., BORJESSON, D. Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. *Stem Cells Transl. Med.*, v.5(1), p.75-86, 2016. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0127>

ARZI, B., CLARK, K.C., SUNDARAM, A., SPRIET, M., VERSTRAETE, F.J.M., WALKER, N.J., LOSCAR, M.R., FAZEL, N., MURPHY, W.J., VAPNIARSKY, N., BORJESSON, D.L. Therapeutic efficacy of fresh, allogeneic mesenchymal stem cells for severe refractory feline chronic gingivostomatitis. *Stem. Cells Transl. Med.*, v.6(8), p.1710-1722, 2017. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0035>

ARZI, B., PERALTA, S., FIANI, N., VAPNIARSKY, N., TAECHANGAM, N., DELATORRE, U., CLARK, K.C., WALKER, N.J., LOSCAR, M.R., LOMMER, M.J., FULTON, A., BATTIG, J., BORJESSON, D.L. A multicenter experience using adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for cats with chronic, non-responsive gingivostomatitis. *Stem. Cells Res. Ther.*, v.11(1), p.115-129, 2020. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01623-9>

ARZI, B., TAECHANGAM, N., LOMMER, M., WALKER, N., LOSCAR, M., BORJESSON, D. 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*, v.23(6), p.604-608, 2021. <https://doi.org/10.1177/1098612x20967172>

BRASIL. Resolução nº 1363, de 22 de outubro de 2020. Define orientações para terapia com células-tronco em animais. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 23/10/2020, Seção 1, p.528.

FRIED, W.A., SOLTERO-RIVERA, M., RAMESH, A., LOMMER, M.J., ARZI, B., DeRISI, J.L., HORST, J.A. Use of unbiased metagenomic and transcriptomic analyses to investigate the association between feline calicivirus and feline chronic gingivostomatitis in domestic cats. *Am. J. Vet. Res.*, v.82, p.381-394, 2021. <https://doi.org/10.2460/ajvr.82.5.381>

HOFFMAN-LEHMAN, R., HOSIE, M.J., HARTMANN, K. EGBERINK, H. TRUYEN, U., TASKER, S., BELÁK, S., BOUCRAUT-BARALON, C., FRYMUS, T. LLORET, A. MARSILIO, F., PENNISI, M.G., ADDIE, D.D., LUTZ, H., THIRY, E. Calicivirus infection in cats. *Viruses*, v.14, p.937-967, 2022. <https://doi.org/10.3390/v14050937>

JOLY, P., LITROWSKI, N. Pemphigus group (*vulgaris*, *vegetans*, *foliaceus*, *herpetiformis*, *brasiliensis*). *Clin. Dermatol.*, v.29, p.432-436, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.01.013>

LEE, D.B., VERSTRAETE, F.J.M., ARZI, B. An update on feline chronic gingivostomatitis. *Vet. Clin. North Am. Anim. Pract.*, v.50, p.973-982, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.04.002>

MESTRINHO, L. A., ROSA, R., RAMALHO, P., BRANCO, V., IGLÉSIAS, L., PISSARRA, DUARTE, A., NIZA, M. A pilot study to evaluate the serum Alpha-1 acid glycoprotein response in cats suffering from feline chronic gingivostomatitis. *BMC Veterinary Research*, v.16(1), p.390-399, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02590-2>

McBRIDE, J.A., STRIKER R. Imbalance in the game of T cells: what can the CD4/CD8 T-cell ratio tell us about HIV and health? *PLoS Pathog.*, v.13, p.11, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006624>

NAKANISHI, H., FURUYA, M., SOMA, T., HAYASHIUCHI, Y., YOSHIUCHI, M.M., MATSUBAYASHI, M., TANI, H., SASAI, K. Prevalence of microorganisms associated with feline gingivostomatitis. *J. Feline Med. Surg.*, v.21, p.103-108, 2019. <https://doi.org/10.1177/1098612x18761274>

PERALTA, S., CARNEY, P.C. Feline chronic gingivostomatitis is more prevalent in shared households and its risk correlates with the number of cohabiting cats. *J. Feline Med. Surg.*, v. 21, p.1165-1171, 2019. <https://doi.org/10.1177/1098612x18823584>

QUIMBY, J.M., BORJESSON, D.L. Mesenchymal stem cell therapy in cats: current knowledge and future potential. *J. Feline Med. Surg.*, v.20, p.208-216, 2018. <https://doi.org/10.1177/1098612x18758590>

VAPNIARSKY, N., SIMPSON, D.L., ARZI, B., TAECHANGAM, N., WALKER, N.J., GARRITY, C., BULKELEY, E. BORJESSON, D.L. Histological, immunological, and genetic analysis of feline chronic gingivostomatitis. *Front. Vet. Sci.*, v.7, p.310, 2020. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00310>