



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇAS SISTÉMICAS  
BACTERIANAS NO CÃO: UM ESTUDO RETROSPETIVO

JOSÉ DIOGO MACIEIRA DE MENEZES PEREIRA DOS SANTOS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Luis Miguel Alves Carreira

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

Dra. Vanessa Rita Rodrigues de Freitas de  
Almeida Carvalho

ORIENTADOR

Dra. Vanessa Rita Rodrigues de Freitas de  
Almeida Carvalho

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Manuela Castilho  
Monteiro de Oliveira

2018

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇAS SISTÉMICAS  
BACTERIANAS NO CÃO: UM ESTUDO RETROSPETIVO

JOSÉ DIOGO MACIEIRA DE MENEZES PEREIRA DOS SANTOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Luis Miguel Alves Carreira

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

Dra. Vanessa Rita Rodrigues de Freitas de  
Almeida Carvalho

ORIENTADOR

Dra. Vanessa Rita Rodrigues de Freitas de  
Almeida Carvalho

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Manuela Castilho Monteiro  
de Oliveira

2018

LISBOA

---

## **Agradecimentos**

Não teria sido possível realizar este trabalho sem a ajuda de muitos que quero lembrar nesta página. Aos que foram alegrando a minha vida, contribuindo também para esta empresa, peço desculpa por não os poder citar a todos, mas nenhum será esquecido.

Começo por agradecer à minha orientadora Vanessa Carvalho pela confiança depositada ao me deixar realizar o estágio na Clivet. Foi um primeiro vislumbre inesquecível do que será um dia ser veterinário que me motivou ainda mais para querer ser clínico.

À minha co-orientadora Manuela Oliveira. Rápidamente passou de co-orientadora a amiga, ensinando-me que entre as risadas animadas também se pode e deve ser trabalhador. Sem aquela persistência e sobretudo muita paciência e boa vontade este documento não teria certamente visto a luz do dia. May the Force be with you!

À Eva que me ajudou a desencalhar o barco, e o continuou a empurrar na direcção certa graças à contagiante boa disposição.

Ao professor Telmo que só pode mesmo ser comparado a um super herói. No meio de toda a ajuda que deu ainda houve tempo para me ensinar que a vida pode ser o que quisermos dela.

Ao professor António Ferreira por me ter permitido o acesso ao hospital, sem o qual este trabalho não teria sido possível

À Ana Carina Carvalho que me orientou nos primeiros dias no hospital, e acima de tudo por ter tido sempre aquela palavra amiga e animadora.

A todos os tutores dos cães que me permitiram observar os seus amigos, sem os quais este trabalho também não teria sido possível.

À Megs que está neste momento a corrigir-me o trabalho, ao João por ser o Houdini do rato, aos pais por me mimarem desta maneira e claro, ao resto da família por ser como é.

À Giulia por ter aparecido, ficado, esperado e querer ter burritos e cabrinhas..

Ao Vegane por nos levar a sítios giro a fazer coisas giras.

Ao senhor Petzl por tornar o nosso mundo tão divertido e seguro.

Ao senhor Theremin por ter tornado o mundo um lugar mais colorido.



# **RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇAS SISTÉMICAS BACTERIANAS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

## **Resumo**

A doença periodontal (DP) é uma doença inflamatória causada pela formação de placa bacteriana que afeta o periodonto, a estrutura que suporta os dentes, e que inclui a gengiva, o osso alveolar, o ligamento periodontal e o cimento.

A DP é uma das doenças mais frequentemente diagnosticadas tanto em humanos como na prática de clínica veterinária de animais de companhia. Em cães, no entanto, esta doença tende a ser subestimada e por vezes não tratada, ou tratada tardiamente.

Têm sido descritos efeitos sistémicos resultantes da DP nos animais, tornando-se ainda mais importante o seu estudo e monitorização. Este trabalho pretende caracterizar um grupo de 136 cães com e sem DP residentes na área da grande Lisboa, avaliando a ocorrência de doença cardíaca, renal e hepática. Para esse efeito foi criada uma base de dados com informação recolhida a partir de fichas clínicas para posterior análise estatística.

Relativamente aos efeitos sistémicos, foi encontrada uma associação entre a DP e a ocorrência de sinais cardíacos em cães, não tendo sido possível detetar associação entre a DP e sinais renais e hepáticos.

Tendo em conta o fato de a DP poder estar relacionada com implicações sistémicas graves, recomenda-se que os médicos veterinários procurem informar e educar os tutores de cães relativamente aos procedimentos profiláticos, tratamento da DP e suas possíveis implicações.

Palavras-chave: Cães; Doença cardíaca; Doença hepática; Doença periodontal; Doença Renal



# **RELAÇÃO ENTRE A DOENÇA PERIODONTAL E DOENÇAS SISTÉMICAS BACTERIANAS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

## **Abstract**

Periodontal Disease (PD) designates a group of inflammatory diseases caused by the formation of dental plaque that affects the periodontium, the structure supporting the teeth that includes the gingiva, alveolar bone, periodontal ligament and cementum.

It is one of the most widespread oral diseases in humans, being observed that in small animals clinic, it is the most frequent diagnosed disease, namely in dogs. However, PD is often underdiagnosed, and sometimes overlooked or even untreated.

It has been suggested that PD may have systemic consequences in animals, making its study and monitoring even more relevant. This work intended to study PD and its systemic impact in a population of 136 dogs from the Lisbon area, aiming at evaluating its relation with cardiac, renal and hepatic signs of disease. A database which included the information from the animals clinical files was created, for further statistical analysis.

Regarding PD systemic consequences, an association was found between PD and the presence of cardiac signs of disease in dogs, while it was not possible to detect an association between PD and the presence of renal or hepatic signs.

Since PD may have severe systemic implications in dogs, as observed in this work as well as in previous ones, veterinarians should inform and educate dog owners about the prophylactic procedures available for the prevention as well as treatment of PD and the possible implications of this widespread disease.

Key words: Dogs; Cardiac disease; Hepatic disease; Periodontal disease; Renal disease



## ÍNDICE GERAL

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	iii
Abstract.....	v
ÍNDICE GERAL .....	vii
Índice de Figuras .....	ix
Índice de Gráficos.....	ix
Índice de Tabelas .....	x
Índice de Abreviaturas.....	x
I    Relatório de Estágio .....	1
II    Revisão bibliográfica.....	5
1.    Doença periodontal.....	5
1.1.      Patogenia e microbiota.....	6
1.2.      Sinais clínicos e estadiamento .....	8
1.3.      Tratamento .....	9
1.4.      Prevenção .....	11
1.5.      Implicações sistêmicas da doença periodontal .....	12
1.5.1.    Doença Cardíaca .....	13
1.5.1.1.      Endocardite Bacteriana.....	14
Patogénese .....	14
Lesões .....	15
Agentes .....	16
Fatores predisponentes .....	16
Complicações .....	17
Apresentação clínica.....	18
Diagnóstico .....	19
Tratamento.....	21
Prognóstico .....	21

1.5.2.	Doença Renal .....	22
1.5.2.1.	Glomerulonefrite .....	23
	Prevalência .....	23
	Patogenia .....	23
	Exame Físico.....	23
	Diagnóstico .....	24
	Tratamento .....	25
1.5.3.	Doença Hepática.....	27
1.5.3.1.	Hepatite Crônica .....	27
	Prevalência .....	27
	Patogenia .....	28
	Apresentação clínica e exame físico .....	28
	Diagnóstico e sinais clínicos .....	29
	Tratamento .....	30
1.5.4.	Outras doenças sistêmicas .....	33
III	Estudo Retrospectivo .....	34
2.	Material e Métodos .....	34
2.1.	Objetivo .....	34
2.2.	Amostra .....	34
2.3.	Recolha de dados.....	35
2.4.	Processamento de dados e análise estatística .....	35
3.	Resultados .....	35
3.1.	Caracterização da amostra.....	35
3.2.	Análise estatística inferencial .....	40
4.	Discussão .....	43
5.	Conclusão.....	49
IV	Bibliografia .....	50
V	Anexos .....	58

## Índice de Figuras

**Figura 1** - Estádios da Doença Periodontal (DP) em cães, adaptado de Cunha *et al.* (2017)....8

## Índice de Gráficos

<b>Gráfico 1</b> Representação esquemática da frequência de animais observados da espécie canina (Cão), felina (Gato) e dos novos animais de companhia (Nac).....	2
<b>Gráfico 2</b> - Distribuição das idades dos animais em estudo .....	36
<b>Gráfico 3</b> - Distribuição das idades dos animais pertencentes aos grupos “Com DP” e “Sem DP” .....	36
<b>Gráfico 4</b> - Frequência relativa do nº de cães na amostra em estudo consoante o intervalo de peso.....	38
<b>Gráfico 5</b> - Frequência relativa dos animais com e sem DP consoante o intervalo de peso ...	38
<b>Gráfico 6</b> - Frequência relativa dos diferentes graus de doença periodontal diagnosticados ..	39
<b>Gráfico 7</b> - Frequência relativa de animais com DP aos quais foram, ou não, realizadas extrações dentárias.....	39
<b>Gráfico 8</b> - Número absoluto de animais com sinais de doença cardíaca, renal e hepática presentes nos grupos com e sem DP.....	40

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Grupo de raças com pelo menos um caso de DP, e respectivo número de casos com e sem DP .....	37
<b>Tabela 2</b> - Resultados do teste GLM para avaliação da relação entre a ocorrência de DP e as diversas variáveis em estudo.....	40
<b>Tabela 3</b> - Resultados do teste GLM para avaliação da relação entre o diagnóstico de DP e a doença cardíaca, renal e hepática .....	41

## Índice de Abreviaturas

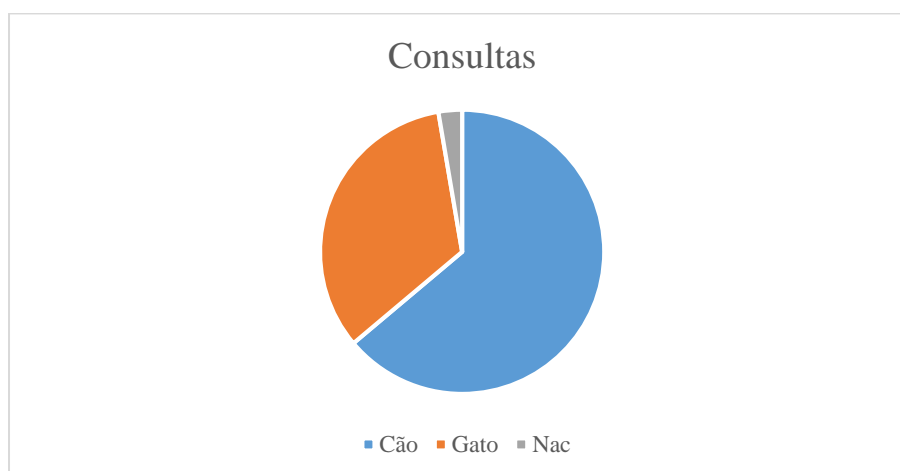
DP - Doença Periodontal
GLM - General linear models
NAC - Novos animais de companhia
i.e. - <i>id est</i>
PLGA - Poly lactic-co-glycolic acid
EB - Endocardite bacteriana
PCR - Polymerase chain reaction
HEV - Hospital Escolar Veterinario

## **I      Relatório de Estágio**

O estágio curricular referente ao Mestrado Integrado em Medicina Veterinária realizou-se na clínica veterinária Clivet, em Lisboa, sob a orientação da Dra. Vanessa Carvalho. As atividades práticas iniciaram-se após uma semana de inserção no ambiente de equipa, para aprendizagem da dinâmica de trabalho e familiarização com o material e sua localização. O estágio realizou-se de 2 de março a 19 de agosto de 2015, perfazendo um total de 1068 horas de estágio curricular. Durante este período foi possível estar presente na clínica todos os dias úteis das 10h às 13h e das 15h às 20h. Ao sábado o horário não era fixo, sendo que geralmente eram realizadas atividades das 10h às 13h, embora por vezes se tenham prolongado das 14h às 18h. Tendo em conta o tamanho da clínica em questão, não foram realizados turnos de trabalho em áreas médico-veterinárias específicas, e, desta forma, as diferentes áreas foram abordadas diariamente consoante a casuística disponível.

Em termos de casuística, a espécie mais frequentemente observada foi a espécie canina, que representou 63,87% dos casos, seguida da felina com 33,44% dos casos. Os novos animais de companhia representaram apenas 2,69% dos casos observados (Gráfico 1). Relativamente à distribuição por género dos animais observados, verificou-se uma predominância do sexo masculino face ao feminino, com frequências de 51,64% e 48,36%, respetivamente. Estes números não incluem os novos animais de companhia, pois em alguns casos não foi possível obter informação relativa ao sexo. No grupo dos novos animais de companhia foram observados coelhos, hamsters, ratazanas, porquinhos-da-índia, tartarugas e diversos tipos de aves.

**Gráfico 1** Representação esquemática da frequência de animais observados da espécie canina (Cão), felina (Gato) e dos novos animais de companhia (Nac).



As atividades realizadas abrangeram as áreas de medicina interna, internamento e cirurgia. Na área de medicina interna foi possível assistir e participar em consultas de primeira opinião, seguimento, vacinação, acupuntura, e de diversas especialidades, nomeadamente: ecografia, dermatologia, cardiologia e oftalmologia.

Os procedimentos realizados foram sempre supervisionados por um médico veterinário, e incluíram a elaboração de anamnese e realização do exame clínico dos animais, realização e interpretação de exames radiográficos, contenção de animais, interpretação de exames ecográficos e ecocardiográficos, avaliação física dos animais, calendarização das vacinas, recolha de sangue e análise do mesmo, recolha de material para citologia, avaliação microscópica de material diverso incluindo amostras dermatológicas para pesquisa de ácaros, administração de fluidoterapia subcutânea, algaliações, preparação e administração de medicação e tratamentos de acupuntura, entre outros. Especialmente no caso dos novos animais de companhia, muitas consultas foram apenas dedicadas à formação dos tutores quanto à correta manipulação e cuidado dos seus animais, corrigindo assim o problema que constituiu o estímulo iatrotrópico.

É de salientar que, em casos específicos, ao longo do período de estágio foram solicitados pelos médicos veterinários da clínica especialistas externos em ecografia, dermatologia, cardiologia e ortopedia para realizar consultas de especialidade na clínica em questão. Existiram sessões de discussão de casos clínicos selecionados pelo médico veterinário em serviço, de acordo com o que fosse mais adequado para a sua formação. Houve ainda possibilidade de treinar diversas suturas cirúrgicas em modelos não animais, incluindo panos e almofadas.

No internamento foi possível assistir a equipa médico-veterinária na programação da estratégia terapêutica, administração de fármacos pelas vias oral, endovenosa, intramuscular e subcutânea, administração e controlo de fluidoterapia endovenosa, elaboração de análises bioquímicas e de hemogramas, avaliações de glicémia, elaboração de curvas de glicémia, quantificações de corpos cetónicos, higienização das jaulas e dos animais, alimentação, e diversas atividades de modo a garantir o bem-estar geral dos animais. Esta área do estágio curricular foi muito importante, pois permitiu acompanhar a evolução de vários casos clínicos, consolidando os aspetos práticos relacionados com a clínica de animais de companhia e de novos animais de companhia. Permitiu também a familiarização com as evoluções mais típicas de certas doenças, e aprender diversas estratégias de adaptação dos protocolos terapêuticos consoante a evolução do paciente. Foi ainda possível utilizar vários equipamentos especializados, particularmente na monitorização de pacientes internados, incluindo aparelhos para avaliação de parâmetros bioquímicos e realização de hemogramas, o que representou uma mais-valia para a vida profissional futura.

Na vertente cirúrgica foi possível assistir às consultas pré-cirúrgicas, cirurgias e consultas pós-cirúrgicas. As atividades realizadas incluíram a execução de exames pré-cirúrgicos, planeamento das cirurgias, elaboração de protocolos anestésicos, preparação e administração da medicação anestésica (pré-anestésica, de indução e pós-anestésica), preparação do animal para cirurgia (incluindo tricotomia e desinfeção adequada), colocação de catéteres endovenosos, colocação do tubo endotraqueal, monitorização do animal durante a cirurgia e intervenção em caso de necessidade, ajuda ao cirurgião, monitorização de transfusões, mudanças de penso e limpeza de suturas, entre outras atividades.

As cirurgias realizadas mais frequentemente ao longo do estágio foram ovariohisterectomias, seguidas de nodulectomias diversas e de orquiectomias. Outras cirurgias realizadas: mastectomias, resolução de otohematomas, diversas reduções de fraturas ósseas, amputação de membro, caudectomia, e reconstrução da carapaça de uma tartaruga, entre outras.

Durante o estágio foi possível desenvolver os conhecimentos teóricos, assim como práticos, e aplicar os conhecimentos que foram adquiridos sobre animais de companhia ao longo de todo o percurso académico. Foi possível desenvolver as capacidades técnicas anteriormente apreendidas e aplicá-las na prática diária de uma clínica veterinária.

Adicionalmente, houve a possibilidade de contactar com uma área cada vez mais procurada pelos tutores dos animais, nomeadamente a clínica dos novos animais de companhia. A longa experiência da orientadora de estágio foi crucial para a aquisição de confiança na aprendizagem desta área ainda pouco abordada nos meios académicos.

Foi também de extrema importância a aprendizagem das formas de comunicação mais adequadas tanto relativamente aos proprietários dos animais, como aos colegas. O estabelecimento de boas vias de comunicação entre o médico veterinário e os tutores, entre médicos veterinários, e entre médicos veterinários e outros profissionais são pontos fundamentais na obtenção de um diagnóstico rápido e correto, bem como para um bom acompanhamento de cada caso clínico.

Em suma, o estágio curricular realizado foi de grande importância no desenvolvimento das aptidões médico-veterinárias, permitindo também a evolução das capacidades comunicativas e de trabalho em equipa, além de incutir o sentido de responsabilidade necessário para exercer a atividade médico-veterinária em clínica de animais de companhia e novos animais de companhia.

## **II Revisão bibliográfica**

### **1. Doença periodontal**

A doença periodontal (DP) é uma das doenças orais mais frequentes e disseminadas em cães e humanos (Marshall *et al.*, 2014). Na prática da clínica veterinária é a doença mais frequentemente diagnosticada, sendo no entanto subestimada e por vezes não tratada, ou tratada tardiamente (Niemi, 2008a). A DP é uma doença inflamatória geralmente causada pela formação de placa bacteriana que afeta o periodonto, a estrutura que suporta os dentes e inclui a gengiva, o osso alveolar, o ligamento periodontal e o cemento (Albuquerque *et al.*, 2012). Pode-se manifestar de duas formas: a gengivite, a inflamação da gengiva, e a periodontite, a inflamação do periodonto, para além da gengiva (Soukup, 2010).

A etiologia da DP é multifatorial. Fatores microbiológicos, comportamentais, ambientais, alimentares, sistêmicos/metabólicos, imunológicos, anatómicos e genéticos contribuem para a suscetibilidade do animal ao desenvolvimento e expressão clínica da doença (Albuquerque *et al.*, 2012). De facto, a placa bacteriana tem um papel essencial e primário no desenvolvimento da maior parte dos casos de DP, mas a resposta inflamatória e imunitária também é crucial (Pavlica *et al.*, 2008; Albuquerque *et al.*, 2015). Além disso, outros fatores que promovem a acumulação de placa bacteriana e diminuição da resistência à infeção são importantes para o desenvolvimento da doença, incluindo a fraca ou total ausência de higiene oral, problemas de má oclusão, xerostomia, radioterapia, dieta húmida, desequilíbrios alimentares, imunodeficiência e doenças metabólicas, entre outras. (Soukup, 2010; Albuquerque *et al.*, 2012). A hiperplasia gengival, com a formação de bolsas periodontais, também contribui para a DP ao promover a formação de placa bacteriana. A hiperplasia gengival pode ser causada por certos medicamentos (ciclosporina, anticonvulsivos e bloqueadores dos canais de cálcio), doenças neoplásicas e inflamatórias ou ser de etiologia idiopática/hereditária nalgumas raças como é o caso do Boxer ou do Broder Collie (Hamp, Olsson, Farsø – Madsen, Viklands & Fornell, 2001; Soukup, 2010).

Em cães, a prevalência de DP varia entre os 44% e os 63,6% em populações de várias idades. Estudos sugerem que a gravidade e a incidência da doença aumentam com a idade atingindo 84% dos animais com 3 ou mais anos (Pavlica *et al.*, 2008; Marshall *et al.*, 2014). Um estudo refere uma prevalência de DP de 100% em cães de raça Caniche com mais de 4 anos de idade (Marshall *et al.*, 2014). Esta elevada prevalência mostra a verdadeira importância e impacto da DP na prática veterinária em animais de companhia.

A raça também condiciona a prevalência de DP, que é mais frequente em raças de pequeno porte como é o caso das raças Caniche miniatura e Yorkshire terrier. De igual modo as raças braquicefálicas, assim como cães com apinhamento dentário, são mais suscetíveis de desenvolver estadios avançados da doença (Hamp et al., 2001; Marshall *et al.*, 2014).

Em Medicina Humana a DP constitui um grave problema de saúde pública a nível mundial, estando associada à perda de dentes e a um elevado risco de doenças sistémicas (Albuquerque *et al.*, 2012; Albuquerque *et al.*, 2015; Gomaa, Glogauer, Tenenbaum, Siddiqi & Quiñonez, 2016). Nos cães, as implicações sistémicas da DP estão também descritas (Niemic, 2008a; Pavlica *et al.*, 2008; Albuquerque *et al.*, 2012; Albuquerque *et al.*, 2015; Shirai *et al.*, 2015; Semedo-Lemsaddek, Tavares, São Braz, Tavares & Oliveira, 2016).

### **1.1. Patogenia e microbiota**

A primeira etapa da patogenia da DP é caracterizada pela aderência de bactérias orais à superfície dos dentes com a consequente formação de placa bacteriana. A placa bacteriana é definida como um biofilme microbiano, constituído por diversas espécies bacterianas envolvidas por uma matriz de glicoproteínas salivares, exopolissacáridos bacterianos e células epiteliais (Niemic, 2008a; Whyte *et al.*, 2014). O desenvolvimento da placa bacteriana tem início na formação de uma película composta por glicoproteínas salivares que envolvem a superfície dentária chamada película adquirida, cuja formação ocorre 20 segundos após a erupção do dente ou limpeza dentária. Posteriormente, ocorre a aderência e colonização primária de microrganismos à película adquirida. A produção bacteriana de polissacáridos e outros metabolitos celulares vai permitir a agregação de novos e diferentes microrganismos cuja multiplicação leva à formação de biofilmes maduros em cerca de 72 horas. Estes biofilmes são constituídos por várias camadas de diversas espécies bacterianas que desenvolvem interações complexas, contribuindo assim para a proteção dos microrganismos que constituem a placa. Devido aos sais de cálcio fosfatados e carbonados presentes na saliva do cão, a placa bacteriana pode ainda mineralizar formando cálculo dentário (Niemic, 2008a; Carreira, Dias & Azevedo, 2015).

Diversos microrganismos aeróbios e anaeróbios presentes na cavidade oral do cão têm sido associados à doença periodontal, incluindo bactérias de Gram positivo pertencentes aos géneros *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Peptoniphilus*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Enterococcus* e *Lactobacillus*, e bactérias de Gram negativo pertencentes aos géneros *Neisseria*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Eikenella*, *Capnocytophaga*,

*Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* e *Escherichia* (Ferreira *et al.*, 2006; Polkowska *et al.*, 2014; Oh *et al.*, 2015; Wallis *et al.*, 2015; Oliveira *et al.*, 2016). Alguns autores referem ainda o envolvimento de espiroquetas, firmicutes e protozoários no estabelecimento da DP em cães (Wallis *et al.*, 2015; Patel, Colyer, Harris, Holcombe & Andrew, 2016).

As populações microbianas presentes na placa bacteriana vão-se modificando ao longo da evolução da doença. Inicialmente a placa bacteriana é constituída por bacilos e cocos de Gram-positivo, aeróbios facultativos, e sem motilidade. Com a progressão da doença o microambiente local altera-se favorecendo a multiplicação de bactérias de Gram negativo anaeróbias facultativas com motilidade (Soukup, 2010). Estes agentes colonizam a porção subgengival da placa que se estende até ao sulco gengival e sulco alveolar, produzindo diversos metabolitos tais como amónia, compostos sulfatados voláteis, citotoxinas e enzimas proteolíticas. Estes produtos metabólicos promovem a inflamação da gengiva e estruturas periodontais, incluindo osso alveolar e ligamento periodontal, estimulando igualmente uma reação inflamatória a nível sistémico, que tem também um papel central na estimulação do sistema imunitário do animal e na patogenia da DP (Niemiec, 2008a). Os lipopolissacáridos e produtos do metabolismo dos microrganismos periodontais ativam monócitos, fibroblastos, células endoteliais e epiteliais que produzem citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a resposta inflamatória e indução de processos catabólicos tais como reabsorção óssea e destruição de colagénio, resultando na destruição do periodonto (Pavlica *et al.*, 2008). Adicionalmente, ocorre a atração quimiotática dos neutrófilos, vasodilatação e ativação das vias imunitárias, *i.e.* complemento, ácido araquidónico e quinina (Albuquerque *et al.*, 2012). A desgranulação de mastócitos resultante da ativação do complemento em conjunto com a ação local dos leucócitos, fibroblastos, osteoclastos e osteoblastos, leva à libertação de proteinases, citocinas e prostaglandinas que acentuam o processo de inflamação (Soukup, 2010; Niemiec 2008a). Deste modo, a progressão e patogenia da DP são fortemente afetadas pela atividade bacteriana combinada com a resposta imunitária do animal (Albuquerque *et al.*, 2015).

Tal como referido anteriormente, a DP manifesta-se como gengivite e periodontite. A gengivite resulta da resposta inflamatória da gengiva à placa bacteriana sendo reversível; em contrapartida, a periodontite é caracterizada pela inflamação dos tecidos periodontais e é de carácter irreversível (Carreira *et al.*, 2015; Shirai *et al.*, 2015).

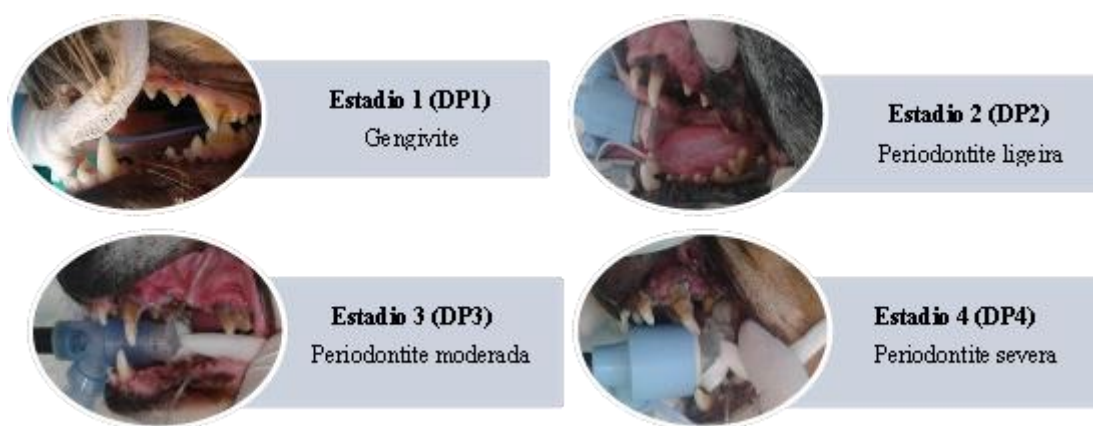
## 1.2. Sinais clínicos e estadiamento

A halitose é o estímulo iatrotrópico mais frequente nos casos de DP e não pode ser negligenciada. Nestes casos deve ser feita uma avaliação completa da boca para procurar sinais de doença (Albuquerque *et al.*, 2012).

A identificação e classificação da DP é essencial tanto na avaliação como na resolução de um caso clínico. A observação da gengiva, estruturas periodontais, grau de destruição periodontal e risco de complicações locais ou sistêmicas é importante na abordagem da doença periodontal. Para estadiar a doença é necessário saber reconhecer uma gengiva perfeitamente saudável, sem placa bacteriana ou cálculo, rosada, com textura regular, bordo fino e afiado, e um sulco gengival com profundidade de 0 a 3 mm (Carreira *et al.*, 2015). Para o diagnóstico e estadiamento corretos da DP é também importante incluir no exame clínico a sondegem periodontal e exames complementares como o exame radiológico oral (Carreira *et al.*, 2015).

O estadiamento da DP pode ser realizado com base na gravidade dos sinais clínicos, podendo-se definir quatro estadios: DP1 (gengivite), DP2 (periodontite ligeira), DP3 (periodontite moderada) e DP4 (periodontite grave).

**Figura 1:** Estadios da Doença Periodontal (DP) em cães, adaptado de Cunha *et al.* (2017).



O primeiro sinal clínico de gengivite é o eritema da mucosa, seguido de edema, hemorragias, recessão, hiperplasia e halitose. A gengivite pode progredir para diversos graus de periodontite (Niemic, 2008a; Albuquerque *et al.*, 2012), caracterizada pela perda do nível clínico de inserção, formação de bolsas periodontais devido à migração apical do epitélio de

junção, recessão gengival, perda ou reabsorção do osso alveolar e exposição da furca (Carreira *et al.*, 2015).

O nível clínico de inserção é a variável mais importante para a avaliação da extensão e da gravidade da doença periodontal, sendo definido como a distância em milímetros entre a junção amelo-cementária e o fundo da bolsa periodontal. Pode ser estimado por determinação radiográfica da distância entre a margem alveolar e a junção amelo-cementária relativamente ao comprimento da raiz (Colégio americano de dentisteria veterinária, 2016) ou medido com recurso a uma sonda periodontal aplicada em 3 a 6 pontos por dente dependendo do tipo de dente. Esta sonda permite estabelecer a distância em milímetros da margem da gengiva até ao fundo da bolsa, sendo importante no estabelecimento de protocolos terapêuticos e sua monitorização (Kortegaard, Eriksen & Baelum, 2014).

A exposição da furca ocorre em dentes com perda do nível clínico de inserção, apresentando 3 estadios de acordo com a avaliação pela sonda periodontal. No primeiro estadio a sonda periodontal atravessa menos de metade da distância sob a coroa de um dente de raiz múltipla, em qualquer direção; no segundo estadio, a sonda atravessa mais de metade da distância sob a coroa de um dente de raiz múltipla, mas não a atravessa de uma ponta a outra; no terceiro estadio a sonda passa sob a coroa de um dente de raiz múltipla de uma ponta a outra (Colégio americano de dentisteria veterinária, 2016).

Para além dos sinais clínicos relacionados com gengivite e periodontite, existem outros sinais e lesões locais relacionados com a DP, incluindo ptialismo, anorexia, alterações comportamentais, mobilidade dentária, abscessos periodontais e periapicais, descargas nasais, espirros, osteomielite, úlceras de contacto, inflamação da órbita, migração dentária intranasal e fístulas oronasais (Niemieć, 2008a; Albuquerque *et al.*, 2012). Fraturas patológicas ocorrem sobretudo na mandíbula e podem ser secundárias a perda periodontal crónica, extração dentária ou resultar de pequenos traumas; segundo Niemieć (2008a) pode também existir uma relação entre doença periodontal e neoplasias orais.

### **1.3. Tratamento**

Os protocolos terapêuticos e profiláticos para DP têm como objetivo o controlo da placa bacteriana. Por esta razão, a prevenção da formação da placa ou a sua remoção são essenciais no manejo da DP (Albuquerque *et al.*, 2012).

O tratamento da DP pode ser realizado sem recurso a técnicas cirúrgicas, e com recurso a técnicas cirúrgicas. Em qualquer um dos casos, é necessário aplicar anestesia geral (Soukup, 2010).

A primeira linha de tratamento envolve a remoção dos fatores que contribuem para a doença, com recurso a técnicas como a remoção mecânica do cálculo dentário e a curetagem gengival de forma a controlar a sua progressão (Niemiec, 2008b). Uma combinação de raspagem manual com recurso a escavadores e curetas, destartarização mecânica com recurso a destartarizadores ultrassónicos, polimento e lavagens dos sulcos, são alguns dos métodos que podem ser aplicados para diminuir significativamente a quantidade de microrganismos dentários (Niemiec, 2008b). Podem também ser administrados compostos antimicrobianos como terapêutica auxiliar. Efectivamente o uso de antimicrobianos locais pode ser útil na redução da inflamação, sangramento da gengiva, profundidade das bolsas, aumento do nível clínico de inserção e também no controlo da população bacteriana oral. Atualmente encontra-se disponível no mercado um gel com doxiciclina para aplicação tópica (Soukup, 2010). A doxiciclina contribui para o aumento do nível clínico de inserção através da estimulação da produção de colagénio e da inibição de metaloproteinasas de matriz, não havendo evidência do desenvolvimento de resistências ao antibiótico (Soukup, 2010).

O uso de antimicrobianos sistémicos na doença periodontal é limitado, devendo sempre ser ponderado após a avaliação do grau da doença, dos riscos/benefícios e do estado clínico do animal (Soukup, 2010; Albuquerque *et al.*, 2012). Por outro lado a modulação do sistema imunitário do paciente também pode ser útil no tratamento. Os anti-inflamatórios não esteroides atuam no processo de inflamação através da inibição das prostaglandinas, parcialmente responsáveis pela destruição do periodonto (Soukup, 2010).

O tratamento cirúrgico é usado em casos graves, geralmente de estadio 3 e 4, quando se observa perda moderada de osso alveolar, exposição da furca e áreas inacessíveis, de modo a promover a regeneração do periodonto (Niemiec, 2008b; Soukup, 2010). Os protocolos cirúrgicos realizados mais frequentemente têm como objetivo ganhar acesso às superfícies das raízes afetadas e remover tecidos afetados e bolsas periodontais, incluindo gengivectomias, retalhos periodontais e cirurgias ósseas (Lee *et al.*, 2016b). Os enxertos ósseos são usados para a redução de defeitos intraósseos. Nestes casos são aplicados autoenxertos, aloenxertos e xenoenxertos como o de “alloplast” de vidro bioactivo (Soukup, 2010; Stepaniuk & Gingerich, 2015).

Outra técnica utilizada para o tratamento da DP é a regeneração tecidual guiada, na qual uma membrana é usada como barreira para prevenir a migração apical de epitélio de junção,

migração esta que inibe a regeneração periodontal (Soukup, 2010; Stepaniuk & Gingerich, 2015). Esta técnica promove a regeneração dos tecidos que suportam o dente como o osso alveolar, ligamento periodontal e cemento (Lee *et al.*, 2016b). Geralmente são aplicadas membranas de colagénio convencionais. No entanto, a utilização de barreiras que permitem libertação controlada de fármacos tem demonstrado eficácia, incluindo membranas bioabsorvíveis impregnadas com doxiciclina e epigallocatequina-3-galato-quitosano-lovastatina (Soukup, 2010; Lee *et al.*, 2016b). Também se encontra descrito o recurso a uma combinação de excertos ósseos e regeneração tecidual guiada para tratamento da DP, técnica que demonstrou bons resultados (Stepaniuk & Gingerich, 2015).

Existem ainda disponíveis outras terapêuticas indutoras de regeneração periodontal incluindo os excertos de tecidos moles, biomodificações de raiz, aplicação de derivados da matriz do esmalte, utilização de produtos bioativos como a proteína morfogénica de osso e acemanano (polissacárido extraído de gel de aloé vera) (Albuquerque *et al.*, 2012; Chantarawatit, Sangvanich, Banlunara, Soontornvipart & Thunyakitpisal, 2014).

Como último recurso pode ser necessário recorrer à extração dentária (Niemiec, 2008b; Albuquerque *et al.*, 2012).

Também devem ser investigados e corrigidos fatores anatómicos como má oclusão, xerostomia, hiperplasia gengival, ou outros fatores etiológicos, de modo a resolver o problema e prevenir o reaparecimento de DP (Soukup, 2010).

#### **1.4. Prevenção**

Tal como referido anteriormente, a prevenção da formação de placa bacteriana, assim como a sua remoção, são os pilares da prevenção da DP. Para tal deve-se recorrer a uma combinação de cuidados dentários diários, manipulação dietética com rações e brinquedos especiais e cuidados dentários profissionais regulares (Soukup, 2010; Albuquerque *et al.*, 2012; Holmstrom *et al.*, 2013).

Os cuidados dentários diários envolvem técnicas químicas e físicas de redução de placa bacteriana. A escovagem de dentes deve ser realizada com recurso a uma pasta dentífrica apropriada, e com a escova colocada num ângulo de 45 graus em relação à margem gengival (Niemiec, 2008b; Ray & Eubanks, 2009). Este procedimento deve ser realizado uma vez por dia, ou no mínimo três vezes por semana em pacientes com uma boa saúde oral. Nos animais com DP, a escovagem diária é essencial (Soukup, 2010). Para a redução química da placa bacteriana, a aplicação de retardantes químicos de placa tópicos, como o gluconato de

clorhexidina a 0,12 – 0,2 %, promovem a diminuição da gengivite quando usados consistentemente (Niemic, 2008b). Também o ascorbato de zinco oral promove a diminuição da placa e da gengivite (Ray & Eubanks, 2009).

A dieta é um ponto importante na prevenção de doença periodontal, estando as dietas brandas frequentemente associadas a um aumento de incidência de doença periodontal (Soukup, 2010). Atualmente a indústria alimentar para animais encontra-se bastante desenvolvida, estando disponíveis no mercado diversas rações que contribuem para a prevenção da formação da placa bacteriana. Estas rações atuam através da abrasão deste biofilme oral, podendo também incluir quelantes minerais como polifosfatos que previnem a mineralização da placa, atuando diretamente nesta estrutura e na formação de cálculo dentário (Niemic, 2008b; Ray & Eubanks, 2009; Soukup, 2010).

Em 2006 foi disponibilizada uma vacina para prevenção da DP em cães (*Porphyromonas* vaccine), descontinuada em 2011. Apesar de segura, estudos com recurso a cães vacinados e não vacinados não permitiram demonstrar uma redução na progressão da doença periodontal a longo prazo (Niemic, 2008b; Ray & Eubanks, 2009).

Estudos recentes sugerem o uso de nanopartículas de lovastatina – quitosano – tetraciclina - PLGA como terapêutica complementar no manejo da DP. As nanopartículas são de aplicação local e têm um padrão controlado de libertação dos fármacos, boa biocompatibilidade, potencial osteogénico, atividade antibacteriana e promoção da formação óssea (Lee *et al.*, 2016).

Outros produtos e técnicas, como a aplicação de um suporte de hidrogel de colagénio carregado com fator de crescimento fibroblástico-2, ou a aplicação de impulsos de ultrassons a baixa intensidade, também podem ser úteis na prevenção da doença periodontal (Momose *et al.*, 2015).

### **1.5. Implicações sistémicas da doença periodontal**

A inflamação do periodonto que estimula a ação do sistema imunitário contra bactérias invasoras, também permite que essas mesmas bactérias se disseminem no organismo do hospedeiro, promovendo o desenvolvimento de doenças sistémicas. A alta prevalência de DP em cães, assim como a possibilidade do desenvolvimento de doenças sistémicas associadas, demonstram a importância desta temática (Pavlica *et al.*, 2008).

Existem vários estudos disponíveis que demonstram a relação entre a DP e doenças sistêmicas (DeBowes *et al.*, 1996; Tou, Adin & Castleman, 2005; Davé & Van Dyke, 2008; Niemiec, 2008a; Pavlica *et al.*, 2008; Lemmons, 2009; Glickman *et al.*, 2011; Whyte *et al.*, 2014; Glickman *et al.*, 2015; Shirai *et al.*, 2015; Semedo–Lemsaddek *et al.*, 2016). As implicações sistêmicas da DP resultam da sua patogenia. Tal como referido anteriormente, a placa bacteriana é um biofilme microbiano com interações bacterianas complexas, em que os produtos metabólicos das bactérias criam lesões diretamente nos tecidos periodontais, ativando o sistema imunitário e a resposta inflamatória do animal. A bacteriemia e a resposta inflamatória consequente são as principais responsáveis pelas implicações sistêmicas da doença periodontal (Semedo–Lemsaddek *et al.*, 2016).

Entre as doenças sistêmicas possivelmente relacionadas com a DP encontram-se referenciadas doenças renais, hepáticas, cardíacas, tromboembólicas e aterosclerose (Niemiec, 2008a; Pavlica *et al.*, 2008).

#### **1.5.1. Doença Cardíaca**

Vários estudos tiveram como objectivo avaliar a relação entre a DP e a doença cardíaca. A endocardite pode ser o resultado de bacteriemia e adesão de bactérias ao endocárdio, podendo evoluir para doenças tromboembólicas (Niemiec, 2008a). Recentemente, Semedo-Lemsaddek *et al.* (2016) estabeleceram a associação entre doença periodontal e endocardite bacteriana no cão. Neste estudo, a ocorrência de disseminação de bactérias provenientes da cavidade oral dos animais e estabelecimento no coração foi comprovada, através da tipagem molecular dos isolados provenientes dos dois órgãos, recolhidos a partir de vários animais (Niemiec, 2008a).

### 1.5.1.1. Endocardite Bacteriana

A endocardite bacteriana (EB) é uma doença cardíaca caracterizada pela infecção bacteriana do endocárdio, mais frequentemente das válvulas cardíacas, que pode originar sequelas tanto cardíacas como extra-cardíacas (Miller, Fox, & Saunders, 2004; Brown, 2004). Geralmente associada a taxas de mortalidade elevadas, a prevalência da EB em cães é baixa, embora se pense que possa ser uma doença sub-diagnosticada devido aos sinais clínicos pouco específicos e ao facto de ser uma doença de difícil diagnóstico. Os cães mais afetados são machos, de médio e grande porte, com mais de 4 anos de idade, sendo que os cães de raça tendem a ser mais afetados do que os que não têm raça definida (Brown, 2004; MacDonald, 2010). De facto, dois estudos realizados em canídeos *post-mortem* descrevem o pastor alemão como a raça mais predisposta (Anderson & Dubielzig, 1984; Spagnol, Loretto, Oliveira, Oliveira & Driemeier, 2006).

### Patogénese

Para o desenvolvimento de EB é necessária a existência prévia de um quadro de bacteriémia, persistente ou transitório (Miller *et al.*, 2004). Este quadro pode ser originado por processos infecciosos inicialmente localizados na cavidade oral, pele, próstata ou outros órgãos, mas também por causas iatrogénicas como contaminação após endoscopia ou cirurgia (Cavaguchi *et al.*, 2010).

A superfície do endocárdio saudável é resistente à colonização bacteriana; no entanto, quando lesada, esta torna-se suscetível. A patogenia da endocardite bacteriana é iniciada após uma lesão endotelial de origem mecânica, geralmente devido a fluxos sanguíneos turbulentos ou de origem inflamatória (Brown, 2004). A lesão endocárdica expõe o colagénio sub-endotelial que ativa a agregação plaquetária e a cascata de coagulação, promovendo a formação de um coágulo. Este coágulo, composto por plaquetas, fibrinogénio e fibrina, vai criar as condições necessárias para a adesão e colonização bacteriana, se paralelamente existir bacteriémia. A inflamação originada vai também induzir a expressão de integrinas que vão permitir a aderência de fibronectina, facilitando deste modo a adesão de certas bactérias com recetores específicos a esta matriz extracelular, como as pertencentes aos géneros *Staphylococcus* e *Streptococcus*. Estas bactérias são capazes de induzir a adesão de plaquetas, contribuindo para o aumento da lesão vegetativa (MacDonald, 2010).

Devido à sua natureza fibrinosa, este tipo de lesão confere uma grande proteção às bactérias, funcionando como barreira tanto à ação de agentes antimicrobianos como do sistema imunitário (MacDonald, 2010).

Certas bactérias, como por exemplo as pertencentes aos géneros *Bartonella* e *Staphylococcus*, são ainda capazes de evitar o sistema imunitário do doente penetrando nas células endoteliais e, no caso da *Bartonella*, também nos eritrócitos (MacDonald, 2010).

## **Lesões**

As lesões tendem a surgir nas zonas sujeitas a maiores gradientes de pressão e velocidade sanguínea, localizando-se maioritariamente na face ventricular da válvula aórtica, na face atrial da válvula mitral, ou em ambas as localizações (Brown, 2004; MacDonald, Chomel, Kittleson, Kasten & Thomas, 2004; Miller *et al.*, 2004; Peddle & Sleeper, 2007). Embora mais raras, também podem ocorrer lesões noutras válvulas, nas cordas tendíneas ou na parede endocárdica (Cavaguchi *et al.*, 2010).

Macroscopicamente, as zonas afetadas apresentam diferentes tipos de lesões consoante o potencial de virulência do agente. Bactérias com elevado potencial de virulência tendem a multiplicar-se rapidamente, podendo causar lesões polipóides, necrose e perfuração das válvulas. As bactérias com baixo potencial de virulência geralmente promovem a formação de lesões vegetativas de evolução mais lenta, originando espessamentos e distorções valvulares que afetam o seu normal funcionamento (Brown, 2004). Estas lesões são geralmente de grandes dimensões, friáveis, de cor amarelada ou acinzentada, fibrinosas e de aspeto rugoso (Pacheco, 2011). Com a idade, e especialmente após antibioterapia, as lesões tendem a diminuir, tornando-se menos friáveis, mais organizadas, fibróticas e calcificadas (Miller *et al.*, 2004). As cordas tendíneas também podem ficar espessadas, e até mesmo roturar.

Microscopicamente, as lesões agudas podem apresentar concentração de plaquetas, fibrina, eritrócitos, polimorfonucleares neutrófilos, histiócitos, linfócitos e aglomerados de bactérias. As bactérias podem ser observadas em diversas camadas, tanto superficialmente como no interior das lesões vegetativas. Lesões subagudas, em contrapartida, tendem a apresentar mais polimorfonucleares neutrófilos (Miller *et al.*, 2004; Pacheco, 2011).

## **Agentes**

Os microrganismos relacionados com EB no cão pertencem aos gêneros *Staphylococcus* (espécies *S. aureus*, *S. pseudointermedius*), *Streptococcus* (espécies *S. canis*, *S. bovis*), *Escherichia* (espécie *E. coli*) e ainda *Bartonella*. Também se podem encontrar bactérias pertencentes aos gêneros *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Actinomyces*, *Erysipelothrix*, *Proteus*, *Corynebacterium*, *Bacillus* e *Porphyromonas* (Fournier *et al.*, 2002; Zeaiter, Fournier, Greub & Raoult, 2003; Sykes *et al.*, 2006b; Cockwill, Taylor, Philibert, Breitschwerdt, Maggi, 2007; Aoki *et al.*, 2014).

Sykes, Kittleson, Chomel, MacDonald & Pesavento (2006a) estabeleceram a relação entre diferentes características clínicas e os microrganismos envolvidos. Segundo este estudo, os animais infetados por *Streptococcus* são significativamente mais afetados na válvula mitral do que os outros cães, apresentam maior probabilidade de desenvolver poliartrite neutrofílica séptica, e desenvolvem frequentemente quadros com febre associada. Animais infetados por *Staphylococcus* são geralmente mais afetados na válvula mitral e também desenvolvem febre. No caso de presença de *Bartonella*, a válvula aórtica é a mais afectada, e os animais não apresentam febre, mas têm maior probabilidade de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva. No caso de bactérias de Gram negativo com exceção de *Bartonella*, a válvula mais envolvida é também a mitral, sendo que os animais apresentam temperaturas retais muito elevadas. Estas bactérias encontram-se também associadas a resistências a antibióticos, o que diminui a eficácia do tratamento (Pesavento, Chomel, Kasten, McDonald & Mohr, 2005; Sykes *et al.*, 2006a).

## **Fatores predisponentes**

Como referido anteriormente, para ocorrer EB é necessário algum grau de lesão endotelial e em simultâneo um quadro de bacteriemia. Diversos estudos demonstraram que cães com estenose subaórtica têm maior predisposição para desenvolver EB, provavelmente devido à lesão da face ventricular da válvula aórtica causada pelo fluxo turbulento (Sisson & Thomas, 1984; Sykes *et al.*, 2006a). Ao contrário do observado em humanos que podem ter predisposição para a EB devido a diversas malformações cardíacas, em cães não existem evidências de que outras malformações cardíacas tenham um papel importante no desenvolvimento desta doença (Peddle & Sleeper, 2007).

Fontes comuns de bacteriemia em cães incluem a ocorrência de dermatites, infecções do trato urinário, pneumonias, prostatite, discoespondilite e doença periodontal (MacDonald, 2010).

Os resultados de um estudo retrospectivo (Sykes *et al.*, 2006a) sugerem que, ao contrário do geralmente aceite, não existe evidência de que a destartarização ou a cirurgia oral em cães saudáveis sejam fatores predisponente para o desenvolvimento de EB. Também está ainda por determinar o papel da imunodepressão na evolução da EB, pois os resultados descritos em diversos estudos são contraditórios (Calvert, 1984; MacDonald *et al.*, 2004). Alguns autores demonstraram não existir relação entre a endocardite bacteriana e a degenerescência mixomatosa valvular, embora as duas possam coexistir no mesmo paciente (Brown, 2004; Tou *et al.*, 2005; Sykes, Kittleson, Pesavento, Byrne, MacDonald & Chomel, 2006b).

### **Complicações**

A complicação mais comum e mortal nos animais com EB é a insuficiência cardíaca congestiva (MacDonald, 2010). A ocorrência de endocardite bacteriana na válvula aórtica origina insuficiência aórtica, aumentando assim a pressão e volume sanguíneos pós diastólicos no ventrículo esquerdo. Quando a válvula mitral é afetada, o regurgitamento causado vai também promover o aumento da pressão e do volume sanguíneo pós diastólico no ventrículo esquerdo. Este aumento de pressão origina edema pulmonar, que é descrito no exame clínico de 20 a 28% dos cães com endocardite bacteriana (MacDonald *et al.*, 2004; Sykes *et al.*, 2006b; Palerme *et al.*, 2016).

Tromboembolismos são observados em 70 a 80% das necrópsias efectuadas nos cães com EB, podendo os trombos ser de natureza séptica ou não (MacDonald *et al.*, 2004; Miller *et al.*, 2004; Spagnol *et al.*, 2006). A natureza das lesões vegetativas pode promover a separação de porções da lesão que ao entrarem em circulação podem causar tromboembolismos noutros órgãos (Miller *et al.*, 2004; Cavaguchi *et al.*, 2010). A probabilidade de estes ocorrerem é maior quando as lesões vegetativas estão presentes na válvula mitral (Sykes *et al.*, 2006a).

Os rins estão descritos como os órgãos mais frequentemente afetados por enfarte no cão, seguidos do baço. Estão também descritos casos de enfarte do pulmão, cérebro bem como de tromboembolismo da artéria subclávia direita, que origina claudicação do membro torácico, ausência de pulso, cianose dos tecidos e membros frios (Spagnol *et al.*, 2006; Sykes *et al.*, 2006b; Peddle & Sleeper 2009; MacDonald, 2010). Nestes casos os sinais clínicos podem ser confundidos com os de outras doenças ou com sequelas autoimunes, tais como poliartrite e glomerulonefrite (Pacheco, 2011).

Como consequência da EB, podem ocorrer lesões imunomediadas extracardíacas devido à deposição de imunocomplexos, seguidas da ativação da cascata do complemento com posterior destruição dos tecidos circundantes. Estas lesões ocorrem nas cápsulas das articulações originando poliartrites, nos glomérulos originando glomerulonefrites e na derme originando dermatites (Peddle & Sleeper, 2007; MacDonald, 2010).

Osteopatia hipertrófica está descrita como uma sequela rara da endocardite bacteriana, embora já descrita em cães. É causada por um aumento da circulação sanguínea nas extremidades, levando a um sobrecrecimento do tecido conjuntivo, o que resulta em metaplasia fibrocondroide e nova formação óssea. Pensa-se que possa ter origem nos fatores de crescimento libertados por plaquetas presentes em trombos arteriais periféricos (Dunn, Blond, Letard & DiFruscia, 2007; Withers *et al.*, 2013).

### **Apresentação clínica**

Os sinais clínicos de cães com endocardite bacteriana são muito variáveis e pouco específicos (Miller *et al.*, 2004; Cavaguchi *et al.*, 2010; MacDonald, 2010; Ventura & Oliveira, 2011), variando também com o tipo de sequela. Os animais que desenvolvem insuficiência cardíaca congestiva podem apresentar tosse, taquipneia, fraqueza e colapso. Em animais com tromboembolismos sistémicos os sinais variam consoante o local onde estes ocorrem. Pode-se observar hematúria, convulsões, alterações neurológicas ou claudicação, embora esta última possa também ser causada pela deposição de imunocomplexos nos vasos (Miller *et al.*, 2004; Cavaguchi *et al.*, 2010; Pacheco, 2011). Dependendo do agente em circulação, muitos animais apresentam também febre. No entanto, esta pode ser difícil de detetar, uma vez que estes animais podem estar sujeitos a terapêuticas com anti-inflamatórios (Miller *et al.*, 2004; Sykes *et al.*, 2006a; Peddle & Sleeper, 2007).

As lesões na válvula mitral originam uma regurgitação mitral que se reflete no exame clínico como um sopro sistólico mais audível no ápex cardíaco (MacDonald, 2010). Quando presentes na válvula aórtica, as vegetações originam um sopro sistólico, diastólico, ou ambos, mais audível na base do coração. Sopros cardíacos são auscultados em 89 a 96% dos cães com EB. Tradicionalmente, cães com febre e um sopro cardíaco detetado recentemente eram considerados altamente suspeitos; no entanto, estudos mais recentes concluíram que apenas 33% a 41% dos cães com EB apresentam sopro cardíaco recentemente detectado. Assim, a sua ausência não pode ser usada para descartar o diagnóstico de EB (Peddle *et al.*, 2009; MacDonald, 2010).

## Diagnóstico

O diagnóstico conclusivo de EB depende da avaliação simultânea dos sinais clínicos e dos resultados obtidos através de diversos meios de diagnóstico (Cavaguchi *et al.*, 2010).

A ecocardiografia, quando combinada com o restante exame clínico, tem um papel extremamente importante no diagnóstico de EB (Miller *et al.*, 2004). Segundo um estudo de Sykes e colegas (2006a), a sensibilidade desta técnica para o diagnóstico de endocardite bacteriana é de 87,5% quando realizada por um profissional experiente. De facto, a ecocardiografia permite a deteção de massas hiperecogénicas, móveis, oscilantes, irregulares e aderentes mas separadas da parede endocárdica, consideradas sinais patognomónicos de EB (MacDonald, 2010). No entanto, podem ocorrer diagnósticos falsos positivos quando as lesões se assemelham às de degenerescência mixomatosa valvular, uma doença de melhor prognóstico. Existe ainda o risco de resultados falsos negativos quando as lesões apresentam tamanho reduzido. Este exame é também útil quando realizado em modo Doppler, permitindo detetar o grau de insuficiência valvular geralmente associado às lesões vegetativas (Peddle & Sleeper, 2007).

A ecocardiografia permite ainda detetar fatores predisponentes da doença, tais como estenose subaórtica, e posterior monitorização de animais suspeitos (MacDonald, 2010). É ainda de grande importância no acompanhamento da resposta à terapêutica, assim como na deteção de diversas complicações tipicamente relacionadas com EB, como perfuração de folhetos valvulares, ruturas das cordas tendíneas e dilatação das câmaras cardíacas.

Em cães é geralmente usada a técnica transtorácica, embora pontualmente possa ser aplicada a técnica transesofágica para uma visualização mais pormenorizada das válvulas (Miller *et al.*, 2004; Peddle & Sleeper, 2007).

A hemocultura é um meio de diagnóstico essencial na deteção de EB, permitindo ainda ajustar a escolha do antimicrobiano a administrar consoante o agente patogénico encontrado (Miller *et al.*, 2004; MacDonald, 2010). Para ser realizada corretamente, devem ser colhidas 3 ou 4 amostras de diferentes locais para evitar erros por contaminação e falsos negativos (Sykes *et al.*, 2006b; Ventura & Oliveira, 2011). Um resultado positivo e semelhante em todas as amostras é altamente indicativo de infeção, sendo posteriormente realizado um teste de sensibilidade a antibióticos (Peddle & Sleeper, 2007; MacDonald, 2010). É importante que as amostras colhidas apresentem volume suficiente, de 10 ml sempre que possível, devido à baixa concentração bacteriana no sangue. É ainda aconselhada a pesquisa de microrganismos

aeróbios e anaeróbios, embora os casos de infecção por bactérias anaeróbias sejam raros (Peddle & Sleeper, 2007). A colheita deve ser realizada anteriormente ao estabelecimento de antibioterapia para evitar resultados falso negativos (Sykes *et al.*, 2006a). Também podem ser observadas culturas negativas quando os animais apresentam infecção por *Bartonella*, um género bacteriano muito difícil de isolar em laboratório. Nestes casos, o método de diagnóstico mais apropriado é a reação em cadeia da polimerase (PCR) realizada a partir do sangue ou de válvulas cardíacas colhidas *post-mortem* (Zeaiter *et al.*, 2003; Ohad, Morick, Avidor & Harrus, 2009; MacDonald, 2010).

O electrocardiograma permite a deteção de arritmias presentes em 50 a 70% dos cães com EB. Nestes animais encontram-se descritas arritmias ventriculares, taquicardias supraventriculares, bloqueios atrioventriculares de terceiro grau e fibrilhação atrial (Miller *et al.*, 2004; Cavaguchi *et al.*, 2010; MacDonald, 2010).

Na radiografia torácica pode-se, em certos casos, observar um aumento da silhueta cardíaca associada à gravidade das insuficiências valvulares mitral e aórtica. Nos casos em que as insuficiências valvulares não são tratadas encontram-se frequentemente imagens sugestivas de edema pulmonar (Miller *et al.*, 2004).

O hemograma constitui outro meio complementar para o diagnóstico de EB. Num estudo retrospectivo, a alteração mais frequentemente descrita em cães com EB foi leucocitose, observada em 89% dos animais, seguida de trombocitopenia e anemia não regenerativa, ambas presentes em cerca de 50% dos casos (Sykes *et al.*, 2006a). Pensa-se que a trombocitopenia se deva à destruição imunomediada das plaquetas, ao seu consumo durante a formação de coágulos e à diminuição da sua produção pela medula óssea (Arnold, Smaill, Warkentin, Christjanson & Walker, 2004)

Relativamente às análises bioquímicas, a alteração mais frequentemente observada em casos de EB é a hipoalbuminémia, presente em aproximadamente 95% dos casos. Também são descritos regularmente azotémia e aumento das enzimas hepáticas, indicando envolvimento renal e hepático (Sykes *et al.*, 2006a; Cavaguchi *et al.*, 2010; MacDonald *et al.*, 2004).

Na urianálise, as alterações mais frequentes são proteinúria e hematúria (MacDonald, 2010). A urocultura pode ser efetuada para identificar o agente bacteriano responsável pela bacteriémia e para realizar um teste de sensibilidade a antimicrobianos (Sykes *et al.*, 2006a; MacDonald, 2010).

## **Tratamento**

O tratamento da EB requer a administração prolongada de antibióticos bactericidas capazes de penetrar nas lesões vegetativas (Ventura & Oliveira, 2011). As características das lesões conferem proteção aos microrganismos, sendo portanto de extrema importância selecionar antibióticos com elevada capacidade de penetração tecidual e intracelular. Além disso, uma vez que os antibióticos penetram nas lesões por difusão passiva poderá ser necessário administrar doses elevadas, de modo a manter a concentração mínima bactericida no interior das lesões (Ventura & Oliveira, 2011).

Idealmente, a escolha do antibiótico é baseada em testes de sensibilidade a antibióticos; no entanto, imediatamente após o diagnóstico pode ser estabelecida antibioterapia empírica que pode ser corrigida posteriormente (Peddle & Sleeper, 2007; Ventura & Oliveira, 2011). A administração de compostos antimicrobianos deve ser realizada por via endovenosa durante os primeiros dez dias, após o que se deve recorrer a administrações orais durante 6 a 8 semanas (Pacheco, 2011).

Antes de terminar o tratamento devem ser realizados todos os exames complementares de diagnóstico necessários, como ecocardiografia, hemocultura, hemograma e avaliação de temperatura retal, para confirmar que não é necessário prolongar esse mesmo tratamento (Peddle *et al.*, 2009).

As cefalosporinas, penicilinas, aminoglicosídeos ou fluoroquinolonas em protocolos combinados ou não, estão aconselhadas como tratamento inicial de amplo espectro, antes de conhecidos os resultados da hemocultura. No entanto, o uso de aminoglicosídeos deve ser cuidadoso, pois está contra-indicado em animais com insuficiência renal (Peddle *et al.*, 2009). No caso de culturas negativas, a decisão de continuar com o protocolo terapêutico iniciado deve basear-se na observação, ou não, de melhoras clínicas (Ventura & Oliveira, 2011). É também de extrema importância iniciar o tratamento de suporte para evitar tanto quanto possível eventuais sequelas ou a morte do animal (Pacheco, 2011).

## **Prognóstico**

A EB tem um prognóstico variável dependendo das características clínicas de cada caso, sendo mais desfavorável nos casos em que o diagnóstico ou o início do tratamento são realizados tardiamente (Cavaguchi *et al.*, 2010).

Estudos concluíram que o tipo de válvula afetada influencia significativamente o tempo de vida dos animais após o diagnóstico, estando o envolvimento da válvula aórtica associado a

um pior prognóstico (Sisson & Thomas, 1984; MacDonald *et al.*, 2004). Segundo MacDonald e colegas (2004), cães com a válvula aórtica afetada sobrevivem em média apenas 3 dias após o diagnóstico, enquanto os animais com a válvula mitral afetada sobrevivem cerca de 476 dias. No entanto, noutro estudo realizado por Sykes e colegas (2006a) não foi possível detetar nenhuma diferença. Este mesmo estudo concluiu ainda que, em concordância com o estudo de MacDonald *et al.* (2004), os animais com alteração na válvula aórtica têm maior probabilidade de sofrer insuficiência cardíaca congestiva, considerada a mais frequente causa de morte nos primeiros dias após diagnóstico de endocardite bacteriana (MacDonald, 2010).

A ocorrência concomitante de trombocitopénia, altas concentrações de creatinina sérica, complicações renais ou tromboembólicas, foram também associadas a um pior prognóstico (Sykes *et al.*, 2006a).

### **1.5.2. Doença Renal**

As doenças renais, em particular a glomerulonefrite, são consideradas como uma das possíveis consequências da bacteriemia crónica associada à DP. Um estudo demonstrou uma relação entre a DP e alterações glomerulares e intersticiais no rim de cães, observadas na necrópsia (DeBowes *et al.* 1996).

Glickman e colaboradores (2011) descreveram a existência de uma relação entre a gravidade da doença periodontal e a incidência de azotémia associada a doença renal crónica em cães. O mesmo estudo indica que o tratamento da doença periodontal está associado a uma redução de 23% de risco de ocorrência de doença renal crónica, e da azotemia (Glickman *et al.*, 2011).

A ativação de fatores de produção de plaquetas e a produção de óxido nítrico por parte de várias células também podem estar envolvidas no desenvolvimento de doença renal secundária a DP (Pavlica *et al.*, 2008). Em humanos, a inflamação sistémica subclínica causada pela DP pode originar aterosclerose e leva a hipoxia renal, lesão renal e doença renal crónica, o que não se observa em cães (Pavlica *et al.*, 2008; Glickman *et al.*, 2011).

No entanto, quando presentes e por terem afinidade com o endotélio renal, as bactérias podem promover alterações da capacidade de filtração do rim. Segundo Pavlica *et al.* (2008) a bacteriemia e toxémia associadas a DP podem originar pielonefrite e nefrite intersticial. As bactérias reagem ainda com imunoglobulinas, formando imunocomplexos que se depositam nos glomérulos e estimulam a produção de mediadores pró-inflamatórios, causando glomerulonefrite (Pavlica *et al.*, 2008; Glickman *et al.*, 2011, Vaden, 2017).

### **1.5.2.1. Glomerulonefrite**

O glomérulo é uma estrutura localizada no nefrónio que consiste numa matriz de capilares que possuem endotélio fenestrado revestido por duas camadas epiteliais (Newman, 2011). Os glomérulos saudáveis atuam como uma barreira, filtrando moléculas consoante o seu tamanho e carga (Vaden, 2011; Cianciolo, Hokamp & Nabity, 2016). A destruição dos glomérulos leva a uma perda de função dos nefrónios, podendo originar uma diminuição da taxa de filtração glomerular, azotémia e insuficiência renal (DiBartola & Westropp, 2014; Cianciolo *et al.* 2015).

### **Prevalência**

As doenças glomerulares, em especial a glomerulonefrite membranoproliferativa, são comuns nos cães, estando associadas a taxas de mortalidade elevadas (Schneider *et al.*, 2013). Ocorrem em todas as idades, mas são mais comuns em cães adultos e idosos, não havendo diferença consoante o sexo do animal (Vaden, 2011; Schneider *et al.*, 2013). O diagnóstico é mais frequente em algumas raças como o Labrador Retriever e o Golden Retriever, mas não existem estudos que avaliem se a popularidade destas raças será a causa desta prevalência (Vaden, 2017).

### **Patogenia**

As doenças glomerulares têm geralmente origem em processos inflamatórios não infecciosos, infecciosos ou neoplásicos, localizados noutros órgãos ou estruturas que não os rins (Vaden, 2011; Leandro *et al.*, 2016). A glomerulonefrite membranoproliferativa é caracterizada por uma acumulação de imunocomplexos na porção sub-endotelial da membrana basal glomerular, que origina uma ativação e expansão do mesangio, assim como a proliferação de leucócitos, ambos mediados por citocinas (Cianciolo *et al.*, 2015; Vaden 2017).

### **Exame Físico**

Os sinais clínicos de glomerulonefrite detetados ao exame físico nestes animais podem ser muito inespecíficos. O exame físico ajuda a localizar uma lesão como renal, mas é também de grande importância para o diagnóstico de outras doenças que possam ser a causa inicial de

glomerulonefrite. Nestes casos é importante realizar um exame completo, incluindo da cavidade oral (DiBartola & Westropp, 2014).

Podem ser observados sinais de doença inflamatória localizada em qualquer região do corpo, sendo estas doenças a origem mais comum da glomerulonefrite (Littman, Daminet, Grauer, Lees & van Dongen, 2013). Podem ocorrer edemas subcutâneos, ascite ou ambos, geralmente devido à perda de proteína pela urina. Ocasionalmente são observadas evidências de doença tromboembólica como dispneia ou ausência de pulso periférico. Animais com hipertensão sistêmica podem apresentar sopros cardíacos, sinais neurológicos ou processos oculares, incluindo hemorragias intraoculares, descolamento de retina ou aumento da tortuosidade vascular. Em situação de doença renal avançada podem-se encontrar sinais de insuficiência renal crônica, como poliúria, polidipsia, perda de peso ou fraqueza. De facto, os sinais clínicos podem variar significativamente consoante o grau de lesão renal presente (Vaden, 2011).

## **Diagnóstico**

O exame físico completo é importante para o diagnóstico de doença renal, mas outros meios de diagnóstico são necessários para o diagnóstico definitivo de glomerulonefrite.

Ao exame radiológico os rins podem apresentar-se normais ou pequenos e irregulares, não sendo este um meio de diagnóstico muito específico. No entanto, é útil na pesquisa de doenças concomitantes que possam estar na origem da glomerulonefrite (Vaden, 2011; DiBartola & Westropp, 2014).

O exame ultrassonográfico é também pouco específico, podendo ser encontradas as mesmas alterações que ao exame radiológico, e adicionalmente um aumento da ecogenicidade cortical, assim como uma perda de distinção córtico-medular. Este meio de diagnóstico também é útil na identificação da causa da glomerulonefrite (Vaden, 2011).

A sequela mais representativa das doenças glomerulares é a proteinúria, sempre presente. Pode considerar-se que uma amostra de urina com um rácio de proteína/creatinina superior a 2 é bastante indicativa de doença glomerular (Schneider *et al.*, 2013; Cianciolo *et al.*, 2016). Diferentes graus de proteinúria podem estar presentes em diferentes processos que afetam o rim, não sendo no entanto possível realizar um diagnóstico conclusivo com base nestes valores (Vaden, 2011).

A realização de hemograma e análises bioquímicas é de extrema importância para o diagnóstico de glomerulonefrite e para a pesquisa da sua causa, avaliação do estado geral do animal, gravidade da doença renal e potenciais sequelas como por exemplo hipoproteinémia. De facto, hipoproteinémia associada a hipoalbuminémia é um achado comum, particularmente nos casos em que o grau de proteinúria é elevado (Lees, Cianciolo & Clubb Jr, 2011). Nos casos em que a lesão renal é mais avançada podem ocorrer azotémia, hiperfosfatémia ou até mesmo acidose metabólica.

Biomarcadores serológicos mais recentes ainda em estudo como a Cistacina C ou a dimetilarginina simétrica parecem permitir um diagnóstico precoce de lesões renais devido à sua maior sensibilidade relativamente à creatinina sérica. No entanto mais estudos são necessários para a confirmação de que fatores extra-renais não têm influência nos seus valores (Cianciolo *et al.*, 2016).

O exame mais específico e o único que permite o diagnóstico definitivo de glomerulonefrite é a biópsia renal. De facto, a avaliação histológica realizada a partir da biópsia renal é o único exame que nos permite definir o tipo de lesão glomerular presente, se esta é reversível ou não, e ainda se existe uma componente autoimune no processo, sendo importante para garantir o sucesso da reabilitação dos pacientes (Lee *et al.*, 2011; Cianciolo *et al.*, 2016).

## **Tratamento**

O tratamento das doenças glomerulares assenta sobre três pilares: tratamento de doenças inflamatórias não infecciosas, manejo da proteinúria e manejo da urémia assim como das outras complicações originadas pelas doenças glomerulares ou pela insuficiência renal crónica (Vaden, 2017).

No tratamento de doenças inflamatórias não infecciosas, o primeiro passo é a pesquisa e tratamento de qualquer alteração que possa originar uma resposta imunológica, assim como a monitorização da proteinúria do paciente. No caso de esta persistir ou piorar, é aconselhada a realização de uma biópsia renal para uma avaliação precisa da doença glomerular em causa (Vaden, 2011; Schneider *et al.*, 2013).

No manejo da proteinúria é importante utilizar fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, por promoverem a manutenção das forças hemodinâmicas do rim e reduzirem a passagem de proteínas e outras moléculas pelos glomérulos. Entre eles destacam-se os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, cujo principal efeito na proteinúria é a redução da resistência da arteríola eferente, reduzindo deste modo a pressão hidráulica

transcapilar. Em cães, os efeitos do enalapril estão bem estudados e documentados, revelando um efeito positivo no manejo da proteinúria em casos de glomerulonefrite (Vaden, 2011; Harley & Langston, 2012).

Podem também ser administrados antagonistas dos recetores da angiotensina II, cujos efeitos em cães ainda não se encontram completamente esclarecidos, sendo o losartan o mais frequentemente usado. Apesar dos cães não produzirem um dos mais importantes metabolitos ativos deste fármaco, os efeitos benéficos da sua administração em cães foram estabelecidos (Baek, Lee, Lee & Kwon, 2013). O seu uso em conjunto com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina não está ainda bem estudado em cães mas pensa-se que poderá ser positivo em dois sentidos: por um lado por permitir usar doses mais baixas de cada um dos fármacos, reduzindo assim os efeitos adversos associados; por outro, porque a sua ação conjunta poderá ter um efeito sinérgico (Vaden, 2011; Harley & Langston, 2012).

A administração de inibidores de aldosterona pode ser benéfica nos casos em que existe uma alta concentração de aldosterona sérica. Geralmente são apenas usados se o efeito da administração conjunta de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e de antagonistas dos recetores da angiotensina não for significativo. Em medicina veterinária, o fármaco mais usado é a espironolactona.

Os fármacos anti-hipertensores como a amlodipina devem ser administrados se a hipertensão arterial persistir após o restante tratamento. O controlo da hipertensão ajuda a reduzir o grau de proteinúria, mas a utilização de amlodipina deve ser cuidadosa em pacientes com insuficiência renal, pois pode ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por esta razão, nestes casos preconiza-se a administração concomitante de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Vaden, 2011).

Para além de terapêuticas farmacológicas, dietas formuladas para o manejo da insuficiência renal com o objetivo de preservar os nefrónios funcionais são benéficas para animais que sofram de doenças glomerulares (Davies, 2016). A restrição proteica é essencial para reduzir a proteinémia e, conseqüentemente, a proteinúria (Harley & Langston, 2012). A restrição de sódio permite reduzir a pressão arterial, e a suplementação de gorduras ómega-3 apresenta um efeito renoprotector em pacientes com síndrome nefrótico (Brown *et al.*, 2000).

Sempre que o paciente se encontre estável e não ocorrerem alterações no protocolo terapêutico, deve ser realizada uma monitorização de 3 em 3 ou de 6 em 6 meses. Nestes casos, devem ser avaliados o peso do animal e a condição corporal, realizada uma urianálise e determinação do rácio proteína / creatinina urinários e medir níveis de creatinina e albumina séricos. No caso de reajustes terapêuticos, estes exames devem ser sempre realizados. A pressão arterial deve ser avaliada sempre que possível, em especial nos animais que apresentem pressões arteriais altas (Vaden, 2011).

### **1.5.3. Doença Hepática**

Infeções bacterianas extra-hepáticas que promovam bacteriémia podem conduzir a colestase intra-hepática, inflamação do parênquima e fibrose da veia portal (Pavlica *et al.*, 2008). Bacteriémia, endotoxinas e citocinas podem causar uma inflamação hepática, que por sua vez leva a um aumento das enzimas hepáticas (Pavlica *et al.*, 2008). Whyte *et al.* (2014) descrevem a relação entre o grau de doença periodontal e o aumento da Alanina aminotransferase, enzima hepática indicadora de lesão dos hepatócitos. Um estudo realizado por DeBowes *et al.* (1996) descreveu a relação entre o grau de doença periodontal e o grau de lesão inflamatória detetada no parênquima hepático de cães.

#### **1.5.3.1. Hepatite Crónica**

Hepatite crónica é caracterizada pela presença de necrose e apoptose hepatocelular, infiltração de células mononucleares ou inflamatórias, regeneração e fibrose (Bexfield, 2016). Pode ter várias causas, incluindo intoxicação por cobre e drogas ou presença de agentes infecciosos; no entanto, a causa da hepatite é geralmente desconhecida, sendo nestes casos designada como hepatite crónica idiopática (Poldervaart, Favier, Penning, van den Ingh & Rothuizen, 2009; Bexfield, Watson, Heaney, Heeney & Tiley, 2014; Van der Laan *et al.*, 2014; Webb, 2017).

### **Prevalência**

A hepatite crónica é uma afeção frequente e pode afetar cães de raça não definida e de raça pura. No entanto, existem diversas raças que demonstram ter algum grau de predisposição para a doença, destacando-se o Cocker Spaniel inglês e americano, o Dobermann Pinscher e o Labrador Retriever, indicando que possa existir uma componente genética relacionada (Andersson & Sevelius, 1991; Shih, Keating, Freeman & Webster, 2007; Bexfield *et al.*,

2012; Hirose *et al.*, 2014). Esta hipótese é reforçada pelo facto de existirem diferenças geográficas na predisposição de animais da mesma raça.

Diversos estudos descrevem uma idade média ao diagnóstico entre os 7 e 8 anos de idade, num intervalo de idades entre os 7 meses e os 16 anos (Poldervaart *et al.*, 2009; Bexfield *et al.*, 2012). Relativamente à predisposição sexual, as fêmeas parecem ser mais afetadas, embora possa existir uma variação consoante as raças (Andersson & Sevelius, 1991; Poldervaart *et al.*, 2009; Bexfield *et al.*, 2012; Hirose *et al.*, 2014).

## **Patogenia**

A patogenia da hepatite crónica está relacionada com a necrose e perda de massa funcional do fígado, levando à perda de função do mesmo (Watson, 2014b). A formação mais tardia de tecido fibroso é uma das alterações patológicas mais importantes no desenvolvimento de hepatite crónica, acabando por originar hipertensão portal, responsável por alguns dos sinais clínicos da doença, como colestase, ascite, encefalopatia hepática ou úlceras gastrointestinais (Buob, Johnston & webster, 2011; Bexfield, 2016).

## **Apresentação clínica e exame físico**

Devido à grande capacidade estrutural e funcional de reserva do fígado, os sinais da hepatite crónica são muitas vezes inexistentes ou inaparentes até um estado avançado da doença (Watson, 2014b; Bexfield, 2016). É comum o estímulo iatrotópico ser apenas a ocorrência de fezes líquidas associada a perda de peso. No entanto, devido à emese os animais podem também apresentar na consulta anorexia, letargia e mais raramente, febre (Bexfield, 2016). Em casos de evolução mais avançada estão ainda descritos sinais como depressão, poliúria, polidipsia, icterícia, hemorragias, ascite e convulsões (Raffan, McCallum, Scase & Watson, 2009; Willard, 2010).

No exame físico é comum ser apenas detetada uma fraca condição corporal, podendo observar-se ainda icterícia e ascite, embora não tão frequentemente. Geralmente é necessário recorrer a meios de diagnóstico complementares para um diagnóstico correto, podendo mesmo os animais doentes apresentar-se à consulta totalmente assintomáticos (Willard, 2010).

## **Diagnóstico e sinais clínicos**

Através das análises bioquímicas deteta-se normalmente um aumento das enzimas hepáticas, especialmente das enzimas hepatocelulares como a Alanina Aminotransferase (ALT) e o Aspartato Aminotransferase (AST) (Bexfield, 2016; Lawrence & Steiner, 2017). O aumento na ALT é um achado consistente em cães com hepatite crónica, embora esta também possa estar aumentada devido a outras hepatopatias. O aumento na AST é também comum em casos de doença hepática, mas bastante menos específico (Watson, 2014; Lawrence & Steiner, 2017). As enzimas indicadoras de colestase, como a Gama Glutamil Transferase (GGT) e a Fosfatase Alcalina Sérica (FAS), encontram-se geralmente elevadas (Bexfield, 2016). Os fatores de coagulação, com a exceção do fator VIII, assim como os fatores anticoagulantes produzidos pelo fígado, podem apresentar níveis alterados (Lawrence & Steiner, 2017).

Devido à fibrose hepática progressiva que ocorre neste processo, a função hepática fica também comprometida. Os indicadores do comprometimento da função hepática incluem decréscimo dos valores da albumina sérica, ureia, glucose e fatores de coagulação, assim como o aumento da amónia, bilirrubina e ácidos biliares (Bexfield, 2016; Webb, 2017).

Em estados muito avançados de hepatite crónica, as enzimas hepatocelulares podem regressar a níveis de referência devido à pequena quantidade de hepatócitos ainda existentes; no entanto, os indicadores de função permanecem alterados (Watson, 2014b). Um estudo demonstrou ainda que o aumento dos valores de bilirrubina total presente no sangue afetam negativamente o prognóstico da hepatite crónica (Selgas, Bexfield, Scase, Holmes & Watson, 2014).

Nenhum destes exames laboratoriais é específico para o diagnóstico de hepatite crónica, pelo que os resultados devem ser interpretados juntamente com o exame físico realizado pelo médico veterinário, e eventualmente, com os resultados de outros meios de diagnóstico (Bexfield, 2016).

No hemograma pode ser detetada anemia normocítica e normocrómica típica de doenças crónicas, ou anemia hipocrómica e microcítica causada por hemorragias do tracto gastrointestinal secundárias ao edema intestinal devido a hipertensão portal (Webb, 2017).

O exame radiográfico permite observar o tamanho, localização e forma do fígado, sendo no entanto um meio de diagnóstico muito inespecífico e pouco sensível para o diagnóstico de hepatite crónica (Bexfield, 2016). Geralmente o fígado encontra-se diminuído, podendo também estar normal ou aumentado. É um meio de diagnóstico inútil nos casos com presença de ascite devido à perda de contraste radiográfico dos órgãos da cavidade abdominal.

O exame ecográfico permite avaliar o tamanho, forma, ecogenicidade e ecotextura do órgão, permitindo deste modo detetar algumas lesões hepáticas. No entanto, estudos realizados concluíram que a sua sensibilidade para o diagnóstico de hepatite em cães é baixa, não sendo por este motivo um bom meio de diagnóstico por si só (Feeney, 2008; Warren-Smith, Andrew, Mantis & Lamb, 2012).

O recurso a técnicas histopatológicas é essencial para a um diagnóstico definitivo de hepatite crónica. Idealmente material de diversos lobos do fígado é colhido através de cirurgia ou laparoscopia (Lidbury, 2017), estando esta prática contraindicada em animais com coagulopatias, achado comum em cães com doença hepática (Bexfield, 2016; Fry *et al.*, 2017).

O diagnóstico requer a deteção de necrose, especialmente dos hepatócitos localizados no limite entre o parênquima e o tecido conjuntivo, e a observação de inflamação. Com o avançar do processo, a necrose estende-se entre os espaços porta e difunde-se até às veias centrais. É comum observarem-se zonas de regeneração, nódulos regenerativos e proliferação de ductos biliares. Em casos muitos avançados, podem-se observar zonas de fibrose ou alterações cirróticas (Van den Ingh, Van Winkle, Cullen, Charles & Desmet, 2006; Cullen & Brown, 2011)

Quando a causa é desconhecida devem ser realizadas culturas para isolamento de microrganismos aeróbios e anaeróbios a partir da bÍlis, da parede da vesícula biliar, ou de fragmentos do fígado, não sendo um resultado negativo necessariamente sinal de não infeção (Tamborini *et al.*, 2016; Lidbury, 2017). A identificação de causas infecciosas é difícil sendo as bactérias pertencentes à espécie *E. coli* e aos géneros *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides* e *Clostridium* os microrganismos mais frequentemente detetados nas culturas biliares dos animais de estimação (Wagner, Hartmann & Trepanier, 2007; Tamborini *et al.*, 2016; Webb, 2017).

## **Tratamento**

Sendo a causa da doença geralmente desconhecida, não se encontra disponível um tratamento específico (Bexfield, 2016). Sempre que possível é necessário eliminar a causa da doença, como nos casos de administração de fármacos hepatotóxicos ou a ingestão de cobre (Willard, 2010). No entanto, existem disponíveis protocolos terapêuticos que permitem melhorar significativamente a qualidade e o tempo de vida do animal, através do controlo da inflamação e do stress oxidativo celular, diminuição da fibrose e proteção do fígado da ação

dos ácidos biliares (Honeckman, 2003; Lidbury, 2017). O tratamento da ascite, úlceras gastrointestinais ou encefalopatia hepática, sinais clínicos relacionados com a hepatite crônica, é também de grande importância. Os hepatócitos têm uma grande capacidade de regeneração, tornando o prognóstico da doença mais favorável quanto mais precocemente for instituído o tratamento.

São frequentemente administrados glucocorticóides no tratamento da Hepatite Crônica, sobretudo devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos (Bexfield, 2016). No entanto, o seu uso nestes animais deve ser muito cuidadoso, sendo preferencialmente administrados após a realização de uma biópsia (Watson, 2014a). Efeitos secundários como retenção de fluidos ou ulceração gastrointestinal podem impedir a sua administração em situações de fibrose avançada, frequentemente associada a ascite ou úlceras gastrointestinais (Bexfield, 2016). Os glucocorticoides estão ainda contraindicados em casos de hepatites provocadas por vírus. O uso de glucocorticóides é ainda preferencial quando o diagnóstico é realizado precocemente, minimizando e retardando a progressão da inflamação e fibrose (Favier, Poldervaart, Van den Ingh, Penning, Rothuizen, 2013). A administração de prednisolona é preferível à de prednisona para proteção do fígado (Bexfield, 2016), sendo também recomendado o uso de doses anti-inflamatórias, uma vez que não existe evidência dos benefícios da utilização de doses imunossupressoras (Watson, 2014b). Por último, devem ser realizadas monitorizações para avaliar o aumento das enzimas hepáticas provocado por estes fármacos.

Apesar do efeito antifibrótico dos glucocorticóides, outros fármacos com uma ação mais específica são usados para este efeito (Bexfield, 2016). A colchicina é administrada em casos de fibrose avançada na tentativa de a reverter, embora as evidências científicas dos benefícios do seu uso não sejam claras (Watson, 2014a; Bexfield, 2016). Um estudo concluiu ainda que o uso de espironolactona tem efeitos antifibróticos em roedores, não estando no entanto ainda descrito o seu uso em cães (Watson, 2014a).

Embora careça de evidência científica, o ácido ursodesoxicólico é frequentemente incluído na terapêutica de cães com Hepatite Crônica, sendo a sua administração especialmente indicada nos casos em que existe estase biliar (Watson, 2014a; Lidbury, 2017). É um ácido biliar hidrofílico estimula o fluxo de bÍlis e a torna menos tóxica para os hepatócitos (Watson, 2014a; Bexfield, 2016). Possui ainda efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, e pensa-se que tem um efeito sinérgico com S-adenosil-L-metionina estando apenas contraindicado nos casos em que exista obstrução biliar total (Watson, 2014b).

São ainda administrados antioxidantes para prevenção da ocorrência de potenciais lesões oxidativas nas paredes mitocondriais dos hepatócitos provocadas pelo refluxo biliar. É aconselhado o uso conjunto de S-adenosil-L-metionina, silibinina e vitamina E (Watson, 2014a; Guo, Chang, Xiao & Liu, 2015).

A espironolactona também pode ser usada como tratamento sintomático, geralmente em casos de doença avançada com presença de ascite (Bexfield, 2016). A ascite ocorre normalmente devido à hipertensão da veia porta originada pela fibrose intra-hepática, embora possa também ser desencadeada pela hipoalbuminemia (Raffan *et al.*, 2009). O aparecimento de ascite pode ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona devido à hipovolêmia originada, o que por sua vez origina uma retenção de fluidos com o agravamento da ascite. A espironolactona, por ser um antagonista da aldosterona, é o fármaco indicado nestas situações (Bexfield, 2016). Como referido anteriormente, os potenciais efeitos antifibróticos são uma razão acrescida para o seu uso (Watson, 2014a).

Nestes animais é essencial estabelecer uma dieta controlada. Pensa-se que as suas necessidades calóricas e proteicas estejam acrescidas, podendo existir um comprometimento do processo de regeneração hepática e da resposta imunitária caso estas não sejam supridas (Bexfield, 2016).

É frequente que estes animais se encontrem parcialmente anoréxicos, eméticos e com fezes líquidas, tornando-se ainda de maior importância um correto manejo nutricional. É importante que a dieta seja de alta digestibilidade, sem restrição proteica e fornecida em pequenas quantidades em vários períodos de modo a evitar um balanço azotémico negativo, e a diminuir a função hepática, assim como a possibilidade de proteína não digerida chegar ao cólon. Devido à anorexia muitas vezes presente, geralmente a prioridade é alimentar o animal (Watson, 2014a).

#### **1.5.4. Outras doenças sistêmicas**

Para além das relações estabelecidas entre a DP e as doenças sistêmicas já referidas, estudos realizados em humanos sugerem a ocorrência do aumento de doença respiratória crónica, pneumonia e insulinoresistência em pacientes com DP. Encontra-se também descrita uma relação bidirecional entre a DP e diabetes, sendo que a DP pode ainda contribuir para a ocorrência de lipidémia causada pela resposta inflamatória do organismo (Niemi, 2008a).

Assim, diversas doenças não orais em cães e humanos podem ser causadas ou exacerbadas por mediadores da inflamação em circulação, toxémia crónica, e/ou episódios recorrentes de bacteriémia devido a DP. Pode portanto existir uma relação entre a extensão da DP e a gravidade de doenças que afetam diversos órgãos localizados fora da cavidade oral (Pavlica *et al.*, 2008).

### **III Estudo Retrospectivo**

## **2. Material e Métodos**

### **2.1. Objetivo**

Sendo a Doença Periodontal uma das doenças mais frequentes em cães, com potenciais efeitos sistémicos graves, o seu estudo e monitorização são muito relevantes. Assim, esta dissertação teve como objetivo a caracterização de uma população de cães com DP, bem como a avaliação da associação entre esta doença e doenças sistémicas nesses mesmos cães através de uma análise retrospectiva.

### **2.2. Amostra**

Neste estudo foram incluídos 136 canídeos, divididos em dois grupos: “Com doença periodontal” (com DP) e “Sem doença periodontal” (sem DP).

O grupo “com DP” incluiu 75 animais com doença periodontal diagnosticada entre 17 de Janeiro de 2011 e 25 de Setembro de 2015 no Hospital Escolar da FMV – ULisboa (HEV). Todas as fichas clínicas foram recolhidas após autorização do Diretor clínico do HEV, estando organizadas e disponíveis através do programa Qvet®. Foram excluídos do estudo os animais cujas fichas apresentavam dados insuficientes ou inconsistentes e aqueles em que não existia registo de visitas do animal após o diagnóstico da doença periodontal.

O grupo “sem DP” incluiu 61 animais apresentados à consulta entre os dias 6 de Maio de 2015 e 2 de Janeiro 2016 no HEV ( $n = 53$ ) e em outras clínicas da região de Lisboa ( $n = 8$ ) sem doença periodontal descrita, nem aparente após observação visual da dentição. Tal como referido anteriormente, todas as fichas clínicas dos animais apresentados à consulta no HEV foram recolhidas com autorização do diretor clínico, estando organizadas e tendo sido recolhidas através do programa Qvet®. As restantes fichas consultadas encontravam-se em diversos tipos de suporte digital. Deste grupo foram excluídos os animais com inflamação gengival, bolsas gengivais, recessão gengival e diagnóstico prévio de doença periodontal.

### **2.3. Recolha de dados**

Para os animais do grupo “sem DP” foram registados os seguintes dados: nome do animal, data de nascimento, idade, sexo, peso, castrado/esterilizado ou não, raça, medicação, cirurgias prévias, informações relativas a doença cardíaca, renal, hepática, ocular e outras doenças.

Para os animais do grupo “com DP” foram registados os mesmos dados e, adicionalmente, a idade do animal aquando do diagnóstico de DP, data do diagnóstico, grau da doença periodontal, tempo de seguimento, e número de dentes extraídos.

### **2.4. Processamento de dados e análise estatística**

Os dados recolhidos permitiram a criação de uma base de dados através do programa Microsoft Office Excel ® Professional Plus 2013.

Foi realizada uma análise estatística descritiva e inferencial com o auxílio do programa Microsoft Office Excel ® Professional Plus 2013 e do programa R© versão 3.3.0 e a sua extensão R Commander versão 2.2-4. Posteriormente foram testadas associações estatísticas com recurso ao programa R© versão 3.3.0 e a sua extensão R Commander versão 2.2-4. Para todos os casos foi usado o modelo estatístico de regressão linear multivariada GLM (General Linear Models) tendo sido registados os valores de  $p$ , da relação de probabilidades e dos intervalos de Confiança de 95% da relação de probabilidades em tabelas. Em todos os casos, o nível de significância estatística foi definido como  $p < 0,05$ .

## **3. Resultados**

### **3.1. Caracterização da amostra**

A amostra em estudo é constituída por um total de 136 animais, incluindo 69 machos (50,7%) e 67 fêmeas (49,3%). Tal como referido anteriormente, a amostra foi dividida em dois grupos: “com DP” e “sem DP”, tendo sido incluído neste estudo um maior número de animais com DP ( $n = 75$ ) do que sem ( $n = 61$ ). Relativamente ao género a proporção de machos com DP ( $n = 40$ ) foi maior do que a de fêmeas também com DP ( $n = 35$ ), e a proporção de machos sem DP ( $n = 29$ ) menor do que a de fêmeas sem DP ( $n = 32$ ).

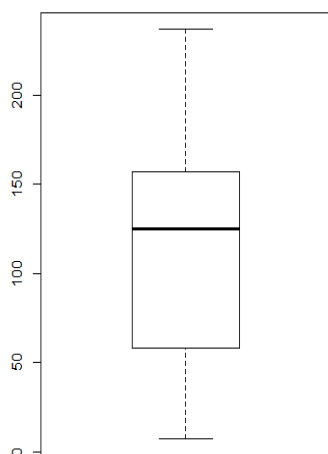
A amostra em estudo inclui ainda uma maior proporção de animais inteiros ( $n = 86$ ) relativamente aos castrados/esterilizados ( $n = 50$ ). Nesta população, a proporção de machos

inteiros ( $n = 55$ ) é bastante mais elevada do que a de machos castrados ( $n = 14$ ); em contrapartida, a proporção de fêmeas inteiras ( $n = 31$ ) é ligeiramente menor do que a de fêmeas esterilizadas ( $n = 36$ ).

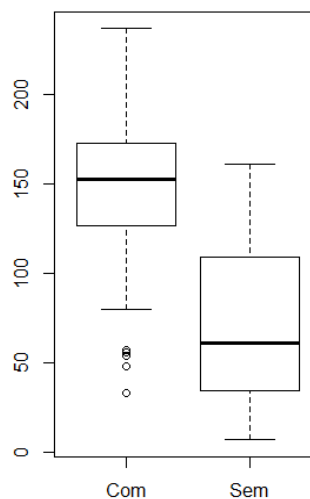
A distribuição de idades dos animais incluídos neste estudo está representada no Gráfico 2. Esta varia entre os 7 e os 237 meses (19 anos e 9 meses) sendo a mediana correspondente a 125 meses (10 anos e 5 meses), o primeiro quartil a 58,75 meses e o terceiro quartil a 156,75 meses. A média das idades, não representada no gráfico, é de 111,72 meses. Estes dados referem-se a 134 cães, uma vez que em dois dos casos a única informação disponível era de que se tratava de jovens adultos.

No Gráfico 3 encontra-se representada a distribuição das idades dos animais com DP e sem DP. No grupo “com DP” ( $n = 74$ ) as idades variaram entre os 33 (2 anos e 9 meses) e os 237 meses (19 anos e 9 meses) sendo a mediana correspondente a 153, o primeiro quartil a 127,5, e o terceiro quartil a 172. A média de idades, não representada no gráfico, é de 145 meses. No grupo “sem DP” ( $n = 60$ ) as idades variam entre os 7 e os 161 meses, a mediana corresponde a 61,5, o primeiro quartil a 35,25 e o terceiro quartil a 108,5 meses. A média de idades é de 70 meses.

**Gráfico 2** - Distribuição das idades dos animais em estudo



**Gráfico 3** - Distribuição das idades dos animais pertencentes aos grupos “Com DP” e “Sem DP”



A população em estudo apresenta uma maior proporção de cães de raça ( $n = 85$ ) relativamente aos cães sem raça definida ( $n = 51$ ).

Foi observado ainda que tanto no grupo “com DP” como no grupo “sem DP”, a proporção de cães de raça foi superior à proporção de cães sem raça definida. No primeiro caso, a diferença entre os cães de raça ( $n = 42$ ) e os cães sem raça definida ( $n = 33$ ) não foi muito acentuada. No segundo grupo, a diferença entre cães de raça ( $n = 43$ ) e cães sem raça definida ( $n = 18$ ) foi bastante mais evidente.

As raças presentes no grupo “com DP” estão representadas na Tabela 1. São de destacar as raças Caniche miniatura, por apresentar uma prevalência de DP de 92%, Cocker Spaniel e Yorkshire Terrier, por ambas apresentarem uma prevalência de DP de 100%. Diversas outras raças apresentam prevalências igualmente elevadas, no entanto estão representadas apenas por um elemento.

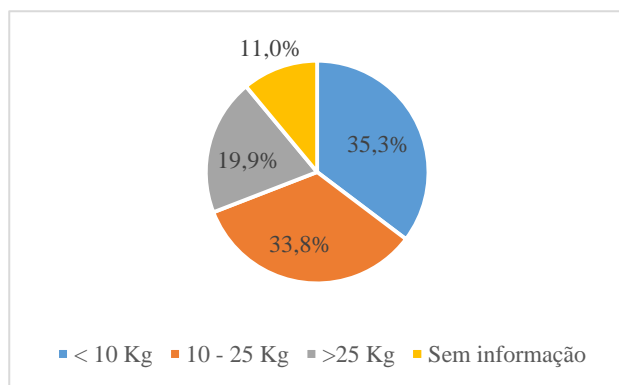
**Tabela 1** - Grupo de raças com pelo menos um caso de DP, e respetivo número de casos com e sem DP

Raça	Com DP	Sem DP
Basset Hound	1	0
Bichon Maltês	1	0
Caniche Miniatura	13	1
Cão de Água	1	0
Cocker Spaniel	9	0
Golden Retriever	1	2
Labrador Retriever	4	7
Perdigueiro Português	1	0
Pinscher Miniatura	1	0
Pug	1	0
Schnauzer Miniatura	1	0
Spitz Alemão Anão	2	1
Teckel	2	1
Yorkshire Terrier	6	0
Indefinida	31	14

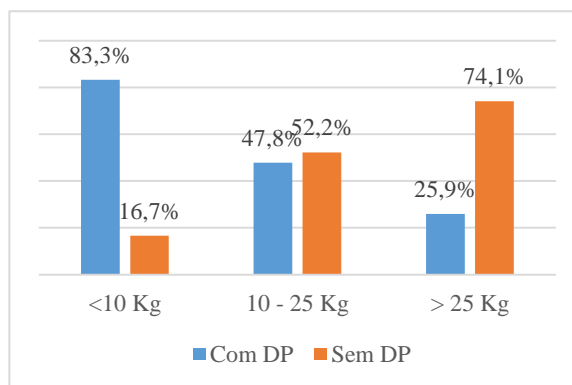
Relativamente ao intervalo de peso dos animais incluídos na amostra em estudo, pode-se observar no Gráfico 4 que existiu uma maior proporção de cães com peso inferior a 10 Kg ( $n = 48$ ) e peso entre os 10 e os 24,9 Kg ( $n = 46$ ) do que cães com peso igual ou superior a 25 Kg ( $n = 27$ ). Em 11% dos animais ( $n = 15$ ) não foi possível obter informação precisa relativamente ao peso.

Para cada intervalo de peso, as diferenças entre os grupos “com DP” e “sem DP” encontram-se ilustradas no gráfico 5. No grupo de animais com menos de 10 Kg a proporção de animais com DP ( $n = 40$ ) foi muito superior à de animais sem DP ( $n = 8$ ). No grupo dos 10 aos 25 Kg a diferença foi menor, observando-se um maior número de animais sem DP ( $n = 24$ ) do que com DP ( $n = 22$ ). No caso dos animais com mais de 25 Kg, a diferença acentuou-se, observando-se um maior número de animais sem DP ( $n = 20$ ) do que com DP ( $n = 7$ ).

**Gráfico 4** - Frequência relativa do nº de cães na amostra em estudo consoante o intervalo de peso

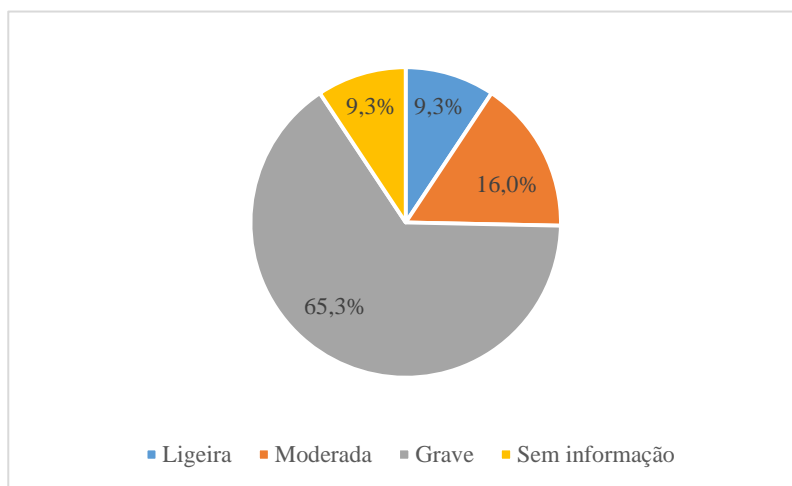


**Gráfico 5** - Frequência relativa dos animais com e sem DP consoante o intervalo de peso



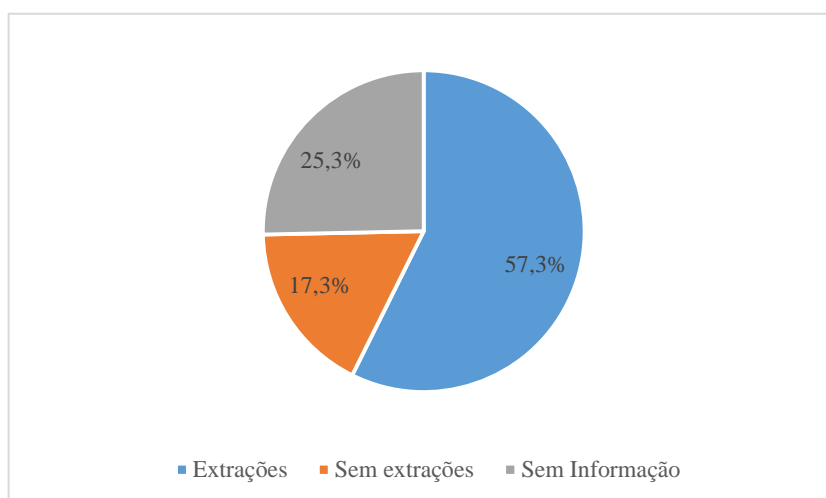
Relativamente à frequência relativa dos diferentes graus de DP diagnosticados (Gráfico 6), verificou-se que mais de metade dos animais com DP apresentava doença grave (DP4,  $n = 49$ ), seguida de moderada (DP3,  $n = 12$ ) e ligeira (DP2,  $n = 7$ ). Em 7 cães, o grau de DP não se encontrava descrito na ficha clínica.

**Gráfico 6** - Frequência relativa dos diferentes graus de doença periodontal diagnosticados



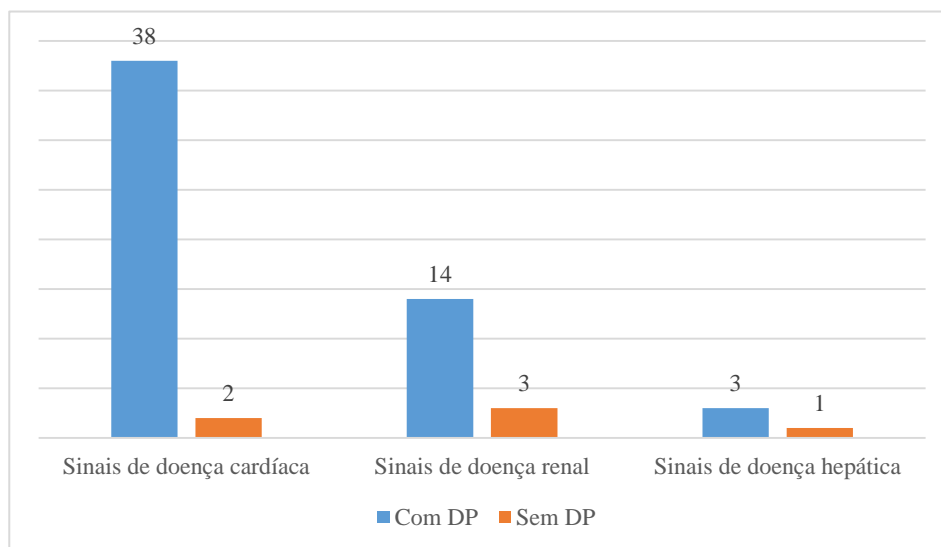
No Gráfico 7 podemos observar que foram realizadas extrações dentárias a uma elevada percentagem de animais com DP (57,3%;  $n = 43$ ).

**Gráfico 7** - Frequência relativa de animais com DP aos quais foram, ou não, realizadas extrações dentárias



Quanto à presença de doenças concomitantes, pode-se observar no Gráfico 8 a distribuição dos animais com sinais de doença cardíaca, renal e hepática na população em estudo. Observa-se que a população amostrada inclui um maior número de doentes cardíacos, seguida de doentes renais e de doentes hepáticos. Todos os grupos incluem um maior número de animais com DP do que sem DP.

**Gráfico 8** - Número absoluto de animais com sinais de doença cardíaca, renal e hepática presentes nos grupos com e sem DP



### 3.2. Análise estatística inferencial

Foi avaliada a existência de associações estatísticas entre a ocorrência de DP e diversas características dos animais em estudo, incluindo o gênero, idade, raça (definida ou indefinida), castração/esterilização e administração de fármacos imunossupressores previamente ao diagnóstico de DP (Tabela 2).

**Tabela 2** - Resultados do teste GLM para avaliação da relação entre a ocorrência de DP e as diversas variáveis em estudo. O nível de significância estatística foi definido como  $p < 0,05$ .

	Valor de p	Relação de probabilidades	Relação de probabilidades IC 95%
<b>Gênero</b>	0,117	0,4	0,1– 1,2
<b>Idade</b>	<0,001*	1,04	1,03 – 1,06
<b>Raça</b>	0,063	0,35	0,1 – 1,02
<b>Inteiros</b>	0,191	2,1	0,696 – 6,931
<b>Uso de Imunossupressores</b>	0,035*	0,22	0,052 – 0,87

Foi observada uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de DP e a idade, assim como entre a DP e a administração de imunossupressores. No caso da idade, existe uma relação positiva entre o aumento da idade e a ocorrência de DP, crescendo a probabilidade de diagnóstico desta doença com o aumento da idade dos cães da amostra. Verificou-se ainda neste estudo uma relação negativa entre a probabilidade de ocorrência de DP e os cães que foram sujeitos à administração de imunossupressores, tendo estes menor probabilidade de desenvolver DP (Tabela 1).

Foi igualmente avaliada a associação entre a ocorrência de DP e a presença de sinais clínicos relacionados com doença cardíaca detectados nos animais (incluindo o diagnóstico de sopro cardíaco e de insuficiência valvular com ou sem degenerescência mixomatosa), doença renal e doença hepática (Tabela 3).

**Tabela 3** – Resultados do teste GLM para avaliação da relação entre o diagnóstico de DP e as doenças cardíaca, renal e hepática, e alguns dos sinais relacionados com a doença cardíaca. O nível de significância estatística foi definido como  $p < 0,05$ .

	Valor de p	Relação de probabilidades	Relação de probabilidades IC 95%
<b>Doença cardíaca</b>	0,026*	6,9	1,5 – 52,2
Sopro cardíaco	0,056	5	1,1 – 35,9
Insuficiência valvular	0,044*	9,4	1,5 – 185,4
Sem degenerescência mixomatosa valvular	0,048*	9,5	1,4 – 191,1
Degenerescência mixomatosa	0,994	<0,001	<0,001 – na
<b>Doença renal</b>	0,942	1,1	0,2 – 5,3
<b>Doença hepática</b>	0,316	0,1	<0,001 – 9,2

Pode observar-se que existe uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de sinais clínicos cardíacos e a ocorrência de DP, podendo concluir-se que nesta amostra os animais com DP têm maior probabilidade de apresentar sinais clínicos relacionados com doença cardíaca do que os animais sem DP. Foi ainda encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de DP e a ocorrência tanto de insuficiência valvular, como da insuficiência valvular excluindo os animais com degenerescência mixomatosa. Por outro lado não foi encontrada nenhuma associação entre a ocorrência de DP e a detecção de sopros cardíacos, de degenerescência mixomatosa valvular, de doença renal e de doença hepática.

#### 4. Discussão

A doença periodontal (DP) é uma das doenças mais frequentes no cão, apresentando uma prevalência de 80% (Cunha *et al.*, 2017). Para além das consequências locais diagnosticadas aquando da observação da cavidade oral, esta doença pode também desencadear complicações sistémicas, resultantes da disseminação de bactérias constituintes da placa bacteriana através da corrente sanguínea, atingindo diferentes tecidos e órgãos (Cunha *et al.*, 2017). Assim, e tal como referido anteriormente, esta dissertação teve como objetivo caracterizar uma população de cães com DP, localizada na região de Lisboa, bem como pesquisar a ocorrência de associações entre a DP e doenças sistémicas nestes animais. Na amostra analisada neste estudo, a proporção de animais com DP (55,1%) foi ligeiramente superior à de animais sem DP (44,9%). Uma vez que este trabalho teve por base dois grupos, “com DP” e “sem DP”, programados de modo a incluir propositadamente um número de animais o mais semelhante possível, este valor não representa corretamente a prevalência desta doença na população geral. Existem, no entanto, diversos estudos que relatam a prevalência de DP em cães, tais como o estudo de Kyllar & Witter (2005) onde os autores descrevem uma prevalência de DP de 60%, e o estudo de Hamp *et al.* (2001) que refere uma prevalência de 63,3% de animais com periodontite. Por outro lado, Butkovic *et al.* (2001) descrevem uma prevalência de periodontite inferior, de 44%, enquanto Fernandes, Borges, Reis, Sepúlveda & Pontes (2012) apontam para valores ainda mais elevados, de 88,67%.

Estas variações são expetáveis por razões inerentes aos próprios estudos. Por um lado, a natureza dos estudos é variada, sendo alguns de natureza retrospectiva, outros de natureza longitudinal. Existem ainda diferenças de metodologia, sendo que alguns trabalhos foram realizados com base em animais apresentados a consultas de hospital, outros com base em populações mais homogéneas (Beagles de laboratório), ou ainda com base em registos de consultas hospitalares ou de necrópsias. Foram também comparadas prevalências de diagnóstico de DP e de periodontite, uma vez que estes termos não são aplicados de forma semelhante por todos os autores (Kortegaard, Eriksen & Baelum, 2008). Além disso, os parâmetros usados para deteção e estadiamento de DP são muito variados. É ainda de salientar que, mesmo utilizando metodologias mais homogéneas, podem ocorrer naturalmente diferenças devido ao facto de todos os estudos serem realizados em diversas zonas geográficas e tendo por base cães de diferentes raças, idades e rotinas.

Neste estudo, a proporção de machos com DP (53,3%) foi ligeiramente superior à proporção de fêmeas com DP (46,7%). Já Kortegaard *et al.* (2008) descreveram uma proporção de machos com DP de 41,8% e de fêmeas de 58,2 %. Não foi encontrada nenhuma associação estatística entre a ocorrência de DP e o sexo dos animais, tal como observado anteriormente por Kortegaard *et al.* (2008), Gouveia (2009) e por Carreira *et al.* (2015).

A idade dos animais selecionados para este estudo variou entre os 7 e os 237 meses, o que constitui uma amplitude de idades superior à de outros estudos sobre o tema. No caso dos animais pertencentes ao grupo “com DP” a idade variou entre os 33 e os 237 meses, sendo no geral superior à dos animais do grupo “sem DP”. Este aumento da prevalência de DP com a idade foi já descrito por Hamp *et al.* (1984), Kyllar & Witter (2005), Kortegaard *et al.* (2008), Lorenzo, Bello, Rothstein & Santos (2014), Marshall *et al.* (2014) e Carreira *et al.* (2015).

Neste estudo foi ainda encontrada uma associação estatística positiva entre a ocorrência de DP e o aumento da idade dos animais, estando o resultado de acordo com o descrito por outros autores. Kyllar & Witter (2005) encontraram uma relação positiva entre a idade e o aumento da ocorrência de doença periodontal em cães. Kortegaard *et al.* (2008) reportaram no seu estudo que a probabilidade de cães apresentarem DP é 4 vezes superior nos animais com 3 anos de idade comparativamente aos de 1 ano, continuando a aumentar com a idade. Num estudo *post-mortem* realizado por Hamp *et al.* (1984) com cães selecionados aleatoriamente foi encontrada a mesma relação, sendo que a prevalência de DP em cães com 6 anos ou mais foi de 80%, aumentando em cães mais idosos.

Esta relação pode ser explicada por diversos mecanismos que ocorrem mais frequentemente com o envelhecimento dos animais, como o aumento da acumulação de placa bacteriana; a diminuição da imunidade geral, também evidente na cavidade oral; e a maior incidência de processos que contribuem para o aumento de probabilidade de ocorrência de DP, como neoplasias, insuficiência renal, doenças cardíacas e diabetes *mellitus* (Greeley, Kealy, Ballam, Lawler & Segre, 1996; Day, 2009; Carreira 2015). No entanto, um estudo retrospectivo realizado por Butkovic *et al.* (2001) reporta uma maior incidência de DP em animais com idades compreendidas entre os 2 e os 8 anos do que em animais mais velhos. Este resultado poderá ser explicado pela distribuição do número de animais em cada grupo etário presente no momento de recolha de amostras para o estudo retrospectivo.

Relativamente à relação entre a DP e o peso dos animais em estudo, foi observado que a prevalência de DP diminuiu com o aumento de peso dos cães da amostra. Estes resultados estão de acordo com os trabalhos de Hamp *et al.* (1984) e Kyllar & Witter (2005), que observaram nos seus estudos que a prevalência de DP é inversamente proporcional ao peso dos animais.

Este facto pode estar relacionado com diversos fatores associados às raças pequenas. Em primeiro lugar, existe maior predisposição nestas raças para a ocorrência de má oclusão, que pode ser responsável pelo desenvolvimento das condições ideais para formação de placa bacteriana, o que por sua vez aumenta a probabilidade de os cães desenvolverem DP (Kyllar & Witter, 2005; Kortegaard *et al.*, 2008). Além disso, os cães mais pequenos geralmente vivem mais tempo, o que também contribui para o aumento da probabilidade de ocorrência de DP, comparativamente a cães de raças maiores. É também importante referir que se pensa existirem fatores genéticos que tornam as raças pequenas mais suscetíveis a apresentarem sensibilidade à placa bacteriana. Por fim, embora seja possível que os resultados sejam influenciados pelo facto de a DP poder originar perdas de peso relacionadas com a dificuldade e dor na ingestão de alimentos, essa hipótese é contrariada por estudos realizados em humanos, que sugerem que indivíduos com excesso de peso têm maior tendência para apresentar DP (Carreira *et al.*, 2015). Neste estudo não foi possível ter estes factos em conta, pois a natureza retrospectiva do mesmo não permitiu a obtenção de alguns dados essenciais para este tipo de análise, incluindo informação relativa à variação do grau de DP ao longo do tempo, bem como da variação do peso dos animais em estudo.

Quanto à relação entre a DP e a raça, neste estudo não se verificou a existência de uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de DP e os animais de raça definida ou não definida. Embora diversos estudos descrevam a associação entre a DP e raças pequenas como o Caniche Miniatura (Hamp *et al.*, 1984; Kyllar & Witter, 2005), não foi possível encontrar informação relativa à associação desta doença com cães de raça definida. Hamp e colaboradores (1984) apresentam no seu estudo a hipótese de que a diferença da ocorrência de DP em animais de diferentes raças poderá estar mais relacionada com fatores genéticos do que com outras características como o tamanho, usando como exemplo as diferenças de resultados e associações observadas em diferentes estudos com grupos de Beagles. Além disso, no seu estudo as duas raças em que a DP apresentou maior frequência e gravidade foram a Teckel, uma raça de porte pequeno, e a Boxer, uma raça de porte médio. Este resultado coincide com o observado neste trabalho, no qual se observou que das 3 raças com maior prevalência de DP, duas eram de porte pequeno (Caniche Miniatura e Yorkshire

Terrier), e a outra, Cocker Spaniel, de porte médio. É no entanto importante mencionar que a popularidade das raças pode ser um factor influente nos resultados obtidos relativamente a esta temática.

Não foi também encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de DP e os animais inteiros ou castrados/esterilizados. Este resultado é semelhante ao publicado por Carreira *et al.* (2015), que no seu estudo também não comprovou a existência de uma correlação entre a ocorrência de DP e a castração ou esterilização dos animais. Os resultados deste estudo contradizem o que é observado em humanos, nos quais a diminuição dos valores de estradiol e androgénio levam a uma menor densidade óssea, cujo efeito na mandíbula e maxila pode potenciar o desencadeamento de DP (Khosla, 2010; Carreira *et al.*, 2015). A ocorrência de hipogonadismo chega mesmo a ser descrita como uma das causas mais comuns de osteoporose, tanto em homens como em mulheres (Misirowski, 2017).

Foi ainda observada uma associação negativa entre os animais aos quais foram administrados imunossuppressores previamente ao diagnóstico de DP, e a ocorrência desta doença, o que não corresponde ao que foi previamente descrito por outros autores que referem a existência de uma associação entre a DP e a imunodepressão (Harvey, 1998; Tatakis & Kumar, 2005). Davis *et al.* (2013) referem que um sistema imunitário funcional apresenta capacidade protetora em relação a bactérias responsáveis pelo desenvolvimento de placa bacteriana e consequentemente por DP. Assim, podemos sugerir que este resultado se deve à diferença média de idades entre os grupos de animais com e sem DP que foram submetidos a terapias com fármacos imunossuppressores previamente ao diagnóstico, sendo o valor da média de idades dos animais com DP o dobro relativamente aos animais sem DP.

Relativamente à associação de DP e outras doenças sistémicas concomitantes, observou-se uma associação estatística entre a ocorrência de DP e a presença de sinais de doença cardíaca, o diagnóstico de insuficiências valvulares, e ainda a ocorrência de insuficiências valvulares quando excluídos os casos de animais com degenerescência mixomatosa. Este resultado está de acordo com o estudo retrospectivo de Glickman, Glickman, Moore, Goldstein & Lewis (2009), no qual os autores descrevem a associação entre o grau de DP e o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, contrariamente ao de doenças não cardiovasculares. No estudo de Glickman e colaboradores (2009), os animais com DP de grau 3 apresentaram uma probabilidade aproximadamente 6 vezes superior de desenvolver endocardite do que os animais sem DP.

Noutro estudo realizado por DeBowes *et al.* (1996) foi também encontrada uma associação entre a ocorrência de DP e a presença de lesões valvulares resultantes de isquemia ligeira ou inflamação. Esta associação pode ser explicada pela hiperémia existente nos tecidos que circundam o dente devido à periodontite, aumentando assim a permeabilidade dos vasos às bactérias presentes na cavidade oral de animais com DP. Estas bactérias podem entrar em circulação juntamente com citocinas inflamatórias e outros mediadores da inflamação, que criam as condições necessárias para que estes microrganismos adiram a regiões lesionadas da superfície do endocárdio (MacDonald, 2010; Wisniewska - Spychala *et al.*, 2012; Schenkein & Loos, 2013). Semedo-Lemsaddek *et al.* (2016) reportaram o isolamento de clones bacterianos com perfis de resistência antimicrobiana e virulência semelhantes a partir da cavidade oral e do coração de 7 cães com DP e endocardite bacteriana, evidenciando assim a probabilidade da relação entre os dois processos nestes animais.

É ainda importante referir que no nosso estudo não foi observada uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de DP e de lesões de degenerescência valvular mixomatosa. Não foi possível encontrar informação disponível sobre esta relação, estando a degenerescência valvular mixomatosa principalmente associada à idade, como observado neste trabalho, e também à raça (Parker & Kilroy-Glynn, 2012; Mattin *et al.*, 2015).

Relativamente à relação entre DP e outras doenças concomitantes, não foi possível observar uma associação estatística significativa entre a ocorrência de DP e de doenças renais, ao contrário do descrito noutros estudos. Bartlett, Van Buren, Bartlett & Zhou (2010) realizaram um estudo no qual a DP foi considerada um fator de risco para o aparecimento de doença renal crónica. De igual modo, num estudo realizado por Glickman *et al.* (2011) foi possível observar uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de DP e o diagnóstico de doença renal crónica. Já DeBowes *et al.* (1996) e Pavlica *et al.* (2008) realizaram estudos *post-mortem*, os resultados revelaram que cães com graus mais avançados de DP apresentavam uma maior frequência de alterações histológicas intersticiais e glomerulares, compatíveis com agressões crónicas ao rim, do que os cães com um grau ligeiro de DP.

A diferença entre os resultados do presente trabalho e os restantes pode dever-se ao reduzido número de animais com sinais de doença renal presentes na amostra em estudo. De facto, existem outros fatores predisponentes para a ocorrência de doença renal considerados mais relevantes do que a presença de doença periodontal, como a idade dos animais, raças predispostas e o tamanho do animal (Bartlett *et al.*, 2010). Devido ao grau ligeiro das lesões renais encontradas nas necrópsias realizadas por DeBowes *et al.* (1996) em cães com DP, existe ainda a hipótese de que a população amostrada neste estudo incluía animais com alterações renais tão ligeiras que não apresentaram sinais clínicos à consulta, levando a um subdiagnóstico de alterações renais nestes cães.

Também não foi possível observar neste estudo uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de DP e de sinais associados a lesão hepáticas, o que não está de acordo com o descrito por outros autores. Rawlinson, Goldstein, Reiter, Attwater & Harvey (2011) observaram uma associação entre o grau de perda de inserção dentária e alterações das concentrações sanguíneas de ALT e ALP e hiperglobulinémia. DeBowes *et al.* (1996) descreveram no seu estudo histológico *post-mortem* uma associação estatística entre o grau de DP e o grau de inflamação do parênquima hepático. Pavlica *et al.* (2008) descreveram também no seu estudo *post-mortem* uma forte prevalência de lesões hepáticas em animais com DP.

Tal como previamente descrito para a doença renal, a diferença dos resultados descritos pode dever-se ao reduzido número de animais com sinais de lesão hepática presentes na amostra em estudo (n=4).

## 5. Conclusão

A DP é uma das doenças mais frequentes em cães, sendo muito provavelmente subdiagnosticada (Gouveia, 2009; Fernandes *et al.*, 2012). O papel potencial da DP no desenvolvimento de doenças sistémicas encontra-se descrito, sendo no entanto desconhecido pela maior parte dos tutores dos animais.

Este trabalho pretendeu avaliar não só as características de uma população de cães com DP residentes na área da grande Lisboa, mas também os seus efeitos sistémicos associados. A caracterização da população com DP permitiu observar uma associação entre a ocorrência de DP e a idade dos cães, bem como a administração, ou não, de imunossuppressores previamente ao diagnóstico desta doença. Relativamente aos efeitos sistémicos, foi possível detetar uma associação entre a DP e a ocorrência de sinais de doença cardíaca em cães, mais especificamente sinais de insuficiência valvular sem lesões de degenerescência mixomatosa.

Devido à natureza retrospectiva deste estudo, a dimensão da amostra permitiu a realização de uma análise estatística fiável, e a utilização de modelos multivariados. Por outro lado, o fato de os animais incluídos neste estudo não terem sido todos avaliados pelo mesmo clínico pode influenciar os resultados devido a variações individuais no diagnóstico e estadiamento da DP ou da deteção de sinais clínicos como sopros cardíacos. Não foi também possível observar diretamente os animais nem contactar os tutores, o que impossibilitou a recolha de informações ausentes das fichas clínicas. Estas informações, incluindo o registo das temperaturas retais dos animais, medições de biomarcadores inflamatórios ou ainda resultados de culturas de sangue, poderiam ter contribuído para que o estudo fosse mais completo.

Tendo em conta a potencial associação entre a DP e doenças sistémicas incluindo doença cardíaca observada neste trabalho, é essencial informar e educar os tutores dos cães relativamente à DP, suas possíveis implicações e métodos profiláticos disponíveis. Estes métodos incluem cuidados de higiene oral, fornecimento de uma dieta apropriada e visitas regulares a clínicas veterinárias para realização de exame do estado geral com uma cuidadosa observação da cavidade oral. Quando associados ao diagnóstico e tratamento precoces da DP, estes cuidados podem contribuir para a manutenção da saúde oral e diminuição da ocorrência de doenças sistémicas relevantes em cães.

#### IV Bibliografia

- Albuquerque, C., Morinha, F., Magalhães, J., Requicha, J., Dias, I., Guedes-Pinto, H., Bastos, E. & Viegas, C. (2015). Variants in the interleukin-1 alpha and beta genes, and the risk for periodontal disease in dogs. *Journal of Genetics*, 94 (4), 651-659.
- Albuquerque, C., Morinha, F., Requicha, J., Martins, T., Dias, I., Guedes-Pinto, H., Bastos, E. & Viegas, C. (2012). Canine periodontitis: the dog as an important model for periodontal studies. *The Veterinary Journal*, 191, 299-305.
- Anderson, C.A. & Dubielzig, R.R. (1984). Vegetative endocarditis in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 20, 149-152.
- Andersson, M. & Sevelius, E. (1991). Breed, sex and age distribution in dogs with chronic liver disease: a demographic study. *Journal of Small Animal Practice*, 32, 1-5.
- Arnold, D.M., Smaill, F., Warkentin, T.E., Christjanson, L. & Walker, I. (2004). *Cardiobacterium hominis* endocarditis associated with very severe thrombocytopenia and platelet autoantibodies. *American Journal of Hematology*, 76, 373-377.
- American Veterinary Dental College (2016). AVDC Nomenclature, Contents Table. Meridian: AVDC.
- Aoki, T., Sunahara, H., Sugimoto, K., Ito, T., Kanai, E. & Fujii, Y. (2015). Infective endocarditis of the aortic valve in a Border Collie dog with patente ductos arteriosus. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 77 (3), 331-336.
- Baek, I.H., Lee, B.Y., Lee, E.S. & Kwon, K.I. (2013). Pharmacokinetics of Angiotensin II receptor blockers in the dog following a single oral administration. *Drug Resistance Updates*, 63, 357-361.
- Bartlett, P.C., Van Buren, J.W., Bartlett, A.D. & Zhou C. (2010). Case-control study of risk factors associated with feline and canine chronic kidney disease. *Veterinary Medicine International*, 2010, 1242 – 1249.
- Bexfield, N. (2016). Canine Idiopathic Chronic Hepatitis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, Elsevier.
- Bexfield, N.H., Buxton, R.J., Vicek, T.J., Day, M.J., Bailey, S.M., Haugland, S.P., Morrison, L.R., Else, R.W., Constantino-Casas, F. & Watson, P.J. (2012). Breed, age and gender distribution of dogs with chronic hepatitis in the United Kingdom. *Veterinary Journal*, 193 (1), 124-128.
- Bexfield, N.H., Watson, P.J., Heaney, J., Heeney, J.L. & Tiley, L. (2014). Canine hepatic virus is not associated with chronic liver disease in dogs. *Journal of Viral Hepatitis*, 21 (3), 223-228.
- Brown, S.A., Brown, C.A., Crowell, W.A., Barsanti, J.A., Kang, C.W., Allen, T., Cowell, C. & Finco, D.R. (2000). Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 135, 275-286.
- Brown, V. A. (2004). Aortic valvular endocarditis in a dog. *Canadian Veterinary Journal*, 45, 682-684.
- Buob, S., Johnston, A.N. & Webster, C.R.L. (2011). Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 169-186.

- Butkovic, V., Simpraga, M., Sehic, M., Stanin, D., Susic, V., Capak, D. & Kos, J. (2001). Dental diseases of dogs: a retrospective study of radiological data. *Acta Veterinaria of Brno*, 70, 203 – 208.
- Calvert, C.A. (1982). Valvular bacterial endocarditis in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 180, 1080-1084.
- Carreira, L.M., Dias, D. & Azevedo, P. (2015). Serum ionized calcium quantification for staging canine periodontal disease: a preliminary study. *Topics in Companion Animal Medicine*, 30, 48-50.
- Cavaguchi, D.K., Pincelli, V.A., Bochio, M.M., Ribeiro, R.L., Bracarense, A.P. & Pereira, P.M. (2010). Aspectos clínico-patológicos e epidemiológicos da endocardite bacteriana em cães: 28 casos (2003-2008). *Ciências agrárias, Londrina*, 31(1), 194-199.
- Chantarawaratit, P., Sangvanich, P., Banlunara, W., Soontornvipart, K. & Thunyakitpisal, P. (2014). Acemannan sponges stimulate alveolar bone, cementum and periodontal ligament regeneration in a canine class II furcation defect model. *Journal of Periodontal Research*, 49(2), 164-78.
- Cianciolo, R.E., Mohr, F.C., Aresu, L., Brown, C.A., James, C., Jansen, J.H., Spangler, W.L., van der Lugt, J.J., Kass, P.H., Brovida, C., Cowgill, L.D., Heiene, R., Polzin, D.J., Syme, H., Vaden, S.L., van Dongen, A.M. & Lees, G.E. (2015). World Small Animal Veterinary Association Renal Pathology Initiative: classification of glomerular diseases in dogs. *Veterinary Pathology*, 1-23.
- Cianciolo, R., Hokamp, J. & Nabity, M. (2016). Advances in the evaluation in the canine renal disease. *The Veterinary Journal*, 215, 21-29.
- Cockwill, K.R., Taylor, S.M., Philibet, H.M., Breitschwerdt, E.B. & Maggi, R.G. (2007). *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhofii* endocarditis in a dog from Saskatchewan. *Canadian Veterinary Journal*, 48, 839-844.
- Crivellenti, L.Z., Silva, G.E.B., Borin-Crivellenti, S., Cianciolo, R., Adin, C.A., Dantas, M., Denner, S.A., Tinucci-Costa, M. & Santana, A.E. (2016). Prevalence of glomerulopathies in canine mammary carcinoma. *PLoS ONE*, 11 (10).
- Cullen, J.M. & Brown, D.L. (2011). Hepatobiliary system and exocrine pancreas, In: *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, eds. McGavin, M.D., Zachary, J.F., Fifth edition. St Louis: Mosby Elsevier.
- Cunha, E., Trovão, T., Santos, R., Santos, J.D., Moreira da Silva, J., São Braz, B., Veiga, A.S., Tavares, L. & Oliveira M. (2017). Canine periodontal disease and its systemic implications – a review. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 113, 12-22.
- Davé, S. & Van Dyke, T. (2008). The link between periodontal disease and cardiovascular diseases probably inflammation. *Oral diseases*, 14, 95-101.
- Davies, M. (2016). Veterinary clinical nutrition: success stories: an overview. *Proceedings of the Nutrition Society*, 75(3), 1-6.
- Davis, I.J., Wallis, C., Deusch, O., Colyer, A., Milella, L., Loman, N. & Harris, S. (2013). A cross-sectional survey of bacterial species in plaque from client owned dogs with healthy gingiva, gingivitis or mild periodontitis. *PLoS ONE*, 8 (12), e83158.
- Day, M.J. (2010). Ageing, immunosenescence and inflammageing in the dog and cat. *Journal of Comparative Pathology*, 142, 60 – 69.

- DeBowes, L.J., Mosier, D., Logan, E., Harvey, C.E., Lowry, S. & Richardson, D.C. (1996). Association of periodontal disease and histologic lesions in multiple organs of 45 dogs. *American Veterinary Dental Society*, 13 (2).
- DiBartola, S.P. & Westropp, J.L. (2014). Glomerular disease, In: *Small Animal Internal Medicine*, Nelson, R.W., Couto, C.G (eds), Fifth edition. St. Louis: Mosby Elsevier.
- Dunn, M.E., Blond, L., Letard, D. & DiFruscia, R. (2007). Hypertrophic osteopathy associated to infective endocarditis in an adult boxer dog. *Journal of Small Animal Practice*, 48, 99-103.
- Favier, R.P., Poldervaart, J.H., Van den Ingh, T.S.G.A.M., Penning, L.C. & Rothuizen, J. (2013). A retrospective study of oral prednisolone treatment in canine chronic hepatitis. *Veterinary Quarterly*, 33, 113-120.
- Feeney, D.A., Anderson, K.L., Ziegler, L.E., Jessen, C.R., Daubs, B.M. & Hardy, R.M. (2008). Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*, 69(2), 212-221.
- Fernandes, N.A., Borges, A.P., Reis, E.C., Sepúlveda, R.V. & Pontes, K.C. (2012). Prevalence of periodontal disease in dogs and owners' level of awareness - a prospective clinical trial. *Revista Ceres*, 59 (4), 446 – 451.
- Ferreira, F., Rabang, H., Pinheiro, E., Gadê-Neto, C., Zaia, A., Ferraz, C., Sousa-Filho, F. & Gomes, B. (2006). Root canal microbiota of dogs teeth with periapical lesions induced by two different methods. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 102, 564-70.
- Fournier, D., Mouton, C., Lapierre, P., Kato, T., Okuda, K. & Ménard, C. (2001). *Porphyromonas gulae* sp. Nov., an anaerobic, gram-negative coccobacillus from the gingival sulcus of various animal hosts. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 51, 1179-1189.
- Fry, W., Lester, C., Etedali, N.M., Shaw, S., DeLaforcade, A. & Webster, C.R.L. (2017). Thromboelastography in dogs with chronic hepatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31, 419-426.
- Glickman, L., Glickman, N., Moore, G., Goldstein, G. & Lewis, H. (2009). Evaluation of the risk of endocarditis and other cardiovascular events on the basis of the severity of periodontal disease in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 234 (4).
- Glickman, L., Glickman, N., Moore, G., Lund, E., Lantz, G. & Pressler, B. (2011). Association between chronic azotemic kidney disease and the severity of periodontal disease in dogs. *Preventive Veterinary Medicine*, 99, 193-200.
- Gomaa, N., Glogauer, M., Tenenbaum, H., Siddiqi, A. & Quiñonez, C. (2016). Social-biological interactions in oral disease: a 'cells to society' view. *PLoS ONE*, 11(1), 1-19.
- Gouveia, A.I.E.A. (2009). Doença periodontal no cão. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.
- Greeley, E.H., Kealy, R.D., Ballam, J.M., Lawler, D.F. & Segre, M. (1996). The influence of age on the canine immune system. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 55, 1 – 10.

- Gu, X., Li, Y., Guo, J., Zhang, L., Li, D. & Gai, X. (2014). Effect of low intensity pulsed ultrasound on repairing the periodontal bone of beagle canines. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7 (4), 325-328.
- Guo, T., Chang, L., Xiao, Y. & Liu, Q. (2015). S-Adenosyl-L-Methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-Analysis. *PLoS ONE*, 10 (3).
- Hamp, S.E., Olsson, S.E., Farsø – Madsen, K., Viklands, P. & Fornell, J. (1984). A Macroscopic and radiologic investigation of dental diseases of the dog. *Swedish Medical Research Council*, 2, 86 – 92.
- Harley, L. & Langston, C. (2012). Proteinuria in dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal*, 53, 631-638.
- Hirose, N., Uchida, K., Kanemoto, H., Ohno, K., Chambers, J.K. & Nakayama, H. (2014). A retrospective histopathological survey on canine and feline liver diseases at the University of Tokyo between 2006 and 2012. *Journal of Veterinary Medical Science*, 76(7), 1015-1020.
- Holmstrom, S.E., Bellows, J., Juriga, S., Knutson, K., Niemiec, B.A. & Perrone, J. (2013). 2013 AAHA Dental Care Guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49, 75-82.
- Honeckman, A. (2003). Current concepts in the treatment of canine chronic hepatitis. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(4), 239-244.
- Khosla, S. (2010). Update in male osteoporosis, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95 (1), 3 – 10.
- Kim, S., Kim, S., Jeong, M., Lee, Y., Ahn, J., Park, Y., Ahn, J., Lee, E., Ryu, D. & Seo, K. (2013). Experimental determination of a subantimicrobial dosage of doxycycline hyclate for treatment of periodontitis in Beagles. *American Journal of Veterinary Research*, 74(1), 130-135.
- Kyllar, M. & Witter, K. (2005). Prevalence of dental disorders in pet dogs, *Veterinárni Medicina – Czech*, 50 (11), 496 – 505.
- Kortegaard, H., Eriksen, T. & Baelum, V. (2008). Periodontal disease in research beagle dogs – an epidemiological study. *Journal of Small Animal Practice*, 49, 610 – 616.
- Kortegaard, H., Eriksen, T. & Baelum, V. (2014). Screening for periodontal disease in research dogs – a methodology study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 56(77), 1-8.
- Lawrence, Y.A. & Steiner, J.M. (2017). Laboratory Evaluation of the Liver. *Veterinary Clinics: Small Animal practice*.
- Lee, B., Lee, C., Lin, H., Shih, W., Hsieh, W., Lai, C., Takeuchi, Y. & Chen, Y. (2016a). A functional chitosan membrane with grafted epigallocatechin-3-gallate and lovastatin enhances periodontal tissue regeneration in dogs. *Carbohydrate Polymers*, 151, 790-802.
- Lee, B., Lee, C., Wang, Y., Chen, H., Lai, C., Hsieh, W. & Chen, Y. (2016b). Controlled-release of tetracycline and lovastatin by poly(D,L-lactide-co-glycolide acid)-chitosan nanoparticles enhances periodontal regeneration in dogs. *Internal Journal of Nanomedicine*, 18 (11), 285-297.
- Lees, G.E., Cianciolo, R.E. & Clubb Jr, F.J. (2011). Renal biopsy and pathologic evaluation of glomerular disease. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(3), 143-153.
- Lemmons, M. (2009). Canine periodontal disease and systemic health. *Advances in small animal medicine and surgery*, 22 (5), 1-3.

- Lidbury, J.A. (2017). General principles in the treatment of liver disease, In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger S.J., Feldman E.C., Cote E. (eds), eighth edition. Saunders Elsevier.
- Lindhe, J., Hamp, S.E. & Löe, H. (1975). Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study. Journal of Periodontal Research, 10 (5), 243 - 55.
- Littman, M.P., Daminet, S., Grauer, G.F., Lees, G.E., van Dongen, A.M. (2013). Consensus recommendations for the diagnostic investigation of dogs with suspected glomerular disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, 27, 19-26.
- Lorenzo, M.A., Bello, L.F., Rothstein, J.M. & Santos, A.C. (2014). Incidência de cálculo dentário e doença periodontal por grupo dentário, arcada dentária e faixa etária em cães de raça Beagle. Revista de Ciências Agroveterinárias, 13 (3), 275 – 283.
- MacDonald, K. (2010). Infective endocarditis in dogs: diagnosis and therapy. Veterinary Clinics: Small Animal practice, 40, 665-684.
- MacDonald, K.A., Chomel, B.B., Kittleson, M.D., Kasten, R.W., Thomas, W.P. & Pesavento, P. (2004). A prospective study of canine infective endocarditis in northern California (1999-2001): Emergence of *Bartonella* as a prevalent etiologic agent. Journal of Veterinary Internal Medicine, 18, 56-64.
- Marshall, M., Wallis, C., Milella, L., Colyer, A., Tweedie, A. & Harris, S. (2014). A longitudinal assessment of periodontal disease in 52 miniature schnauzers. BMC Veterinary Research, 10 (166), 1-13.
- Martin, M.J., Boswood, A., Church, D.B., López – Alvarez, J., McGreevy, P.D., O'Neill, D.G., Thomson, P.C. & Bordbelt, D.C. (2015). Prevalence of risk factors for degenerative mitral valve disease in dogs attending primary-care veterinary practices in England. Journal of Veterinary Internal Medicine, 29, 847 – 854.
- Miller, M.W., Fox, P.R., & Saunders, A.B. (2004). Pathologic and clinical features on infectious endocarditis. Journal of Veterinary Cardiology, 6 (2), 35-43.
- Misiorowski, W. (2017). Osteoporosis in men. Przegląd Menopausalny, 16 (2), 70 – 73.
- Momose, T., Miyaji, H., Kato, A., Ogawa, K., Yoshida, T., Nishida, E., Murakami, S., Kosen Y, Sugaya, T. & Kawanami, M. (2016). Collagen hydrogel scaffold and fibroblast growth factor-2 accelerate periodontal healing of class II furcation defects in dog. The Open Dentistry Journal, 10, 347-359.
- Nemec, A., Verstraete, F., Jerin, M., Sentjurc, M., Kass, P., Petelin, M. & Pavlica, Z. (2013). Periodontal disease, periodontal treatment and systemic nitric oxide in dogs. Research in Veterinary Science, 94, 542-544.
- Newman, S.J. (2011). The Urinary System, In: Pathologic Basis of Veterinary Disease, McGavin, M.D., Zachary, J.F. (eds), Fifth edition. St Louis: Mosby Elsevier.
- Niemiec, B. (2008a). Periodontal disease. Topics in Companion Animal Medicine, 23 (2), 72-80.
- Niemiec, B. (2008b). Periodontal treatment. Topics in Companion Animal Medicine, 23 (2), 81-90.
- Oh, C., Lee, K., Cheong, Y., Lee, S., Park, S., Song, C., Choi, I. & Lee, J. (2015). Comparison of the oral microbiomes of canines and their owners using next-generation sequencing. PLoS ONE, 10 (7), 1-15.

- Ohad, D.G., Morick, D., Avidor, B., Harrus, S. (2009). Molecular detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella koehlerae* from aortic valves of Boxer dogs with infective endocarditis. *Veterinary Microbiology*, 141, 182-185.
- Oliveira, M., Tavares, M., Gomes, D., Touret, T., São Braz, B., Tavares, L., Semedo-Lemsaddek, T. (2015). Virulence traits and antibiotic resistance among enterococci isolated from dogs with periodontal disease. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*, 46, 27-31.
- Pacheco, M. (2011). Endocardite bacteriana: revisão de literatura. Monografia para obtenção do título de especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais. Paraná: Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Departamento de Ciências Animais.
- Palerme, J.S., Jones, A.E., Ward, J.L., Balakrishnan, N., Linder, K.E., Breitschwerdt, E.B. & Keene, B.W. (2016). Infective endocarditis in 13 cats. *Journal of veterinary cardiology*, Elsevier.
- Parker, H.G. & Kilroy – Glynn, P. (2012). Myxomatous valve disease in dogs: Does size matter?. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14 (1), 19 – 29.
- Patel, N., Colyer, A., Harris, S., Holcombe, L. & Andrew, P. (2016). The prevalence of canine oral protozoa and their association with periodontal disease. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 64(3), 286-292.
- Pavlica, Z., Petelin, M., Juntos, P., Erzen, D., Crossley, D. & Skaleric, U. (2008). Periodontal disease burden and pathologic changes in organs of dogs. *Journal of Veterinary Dentistry*, 25 (2), 97-105.
- Peddle, G. & Sleeper, M.M. (2007). Canine bacterial endocarditis: A review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43, 258-263.
- Peddle, G.D., Drobatz, K.J., Harvey, C.E., Adams, A. & Sleeper, M.M. (2009). Association of periodontal disease, oral procedures, and other clinical findings with bacterial endocarditis in dogs. *Journal of the American Veterinary Association*, 237, 100-107.
- Pesavento, P.A., Chomel, B.B., Kasten, R.W., McDonald, K.A. & Mohr, F.C. (2005). Pathology of *Bartonella* endocarditis in six dogs. *Veterinary Pathology*, 42, 370-373.
- Polkowska, I., Sobczynska-rak, A., Golynska, P. (2014). Analysis of gingival pocket microflora and biochemical blood parameters in dogs suffering from periodontal disease. *In Vivo*, 28(6), 1-6.
- Poldervaart, J.H., Favier, R.P., Penning, L.C., van den Ingh, T.S.G.A.M. & Rothuizen, J. (2009). Primary hepatitis in dogs: a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 72-80.
- Raffan, E., McCallum, A., Scase, T.J. & Watson, P.J. (2009). Ascites is a negative prognostic indicator in chronic hepatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 63-66.
- Rawlinson, J.E., Goldstein, R.E., Reiter, A.M., Attwater, D.Z. & Harvey, C.E. (2011). Association of periodontal disease with systemic health indices in dogs and the systemic response to treatment of periodontal disease. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 238 (5), 601-609.
- Ray, J. & Eubanks, D. (2009). Dental homecare: teaching your clients to care for their pet's teeth. *Journal of Veterinary Dentistry*, 26 (1), 57-60.
- Schenkein, H.A. & Loos, B.G. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 40 (14), S51 – S69.

- Schneider, S.M., Cianciolo, R.E., Nabity, M.B., Clubb Jr, F.J., Brown, C.A. & Less, G.E. (2013). Prevalence of immune-complex glomerulonephritides in dogs biopsed for suspected glomerular disease: 501 cases (2007 – 2012). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, S67-S75.
- Selgas, A.G., Bexfield, N., Scase, T.J., Holmes, M.A. & Watson, P. (2014). Total serum bilirubin as a negative prognostic factor in idiopathic canine chronic hepatitis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigating*, 26 (2), 246-251.
- Semedo-Lemsaddek, T., Tavares, M., São Braz, B., Tavares, L. & Oliveira, M. (2016). Enterococcal infective endocarditis following periodontal disease in dogs. *PLoS ONE*, 11(1), 1-6.
- Shih, J.L., Keating, J.H., Freeman, L.M. & Webster, C.R.L. (2007). Chronic hepatitis in Labrador Retrievers: clinical presentation and prognostic factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 33-39.
- Shirai, M., Nomura, R., Kato, Y., Murakami, M., Kondo, C., Takahashi, S., Yamasaki, Y., Matsumoto-Nakano, M., Arai, N., Yasuda, H., Nakano, K. & Asai, F. (2015). Distribution of *Porphyromonas gulae fimA* genotypes in oral specimens from dogs with mitral regurgitation. *Research in Veterinary Science*, 102, 49-52.
- Shoukry, M., Ali, L.B., Naby, M.A. & Soliman, A. (2007). Repair of experimental plaque – induced periodontal disease in dogs. *Journal of veterinary Dentistry*, 24 (3), 152 -165.
- Soukup, J. (2010). Periodontitis. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (eds.), 7th edition, St Louis: Saunders Elsevier.
- Spagnol, C., Loretto, A., Oliveira, E., Oliveira, R. & Driemeier, D. (2006). Aspectos epidemiológicos da endocardite bacteriana em cães: 54 casos (2000-2005). *Acta Scientiae Veterinariae*, 34(3), 255-260.
- Stepaniuk, K. & Gingerich, W. (2015). Evaluation of an osseous allograft membrane for guided tissue regeneration in the dog. *Journal of Veterinary Dentistry*, 32 (4), 226-232.
- Sykes, J.E., Kittleson, M.D., Chomel, B.B., MacDonald, K.A. & Pesavento, P.A. (2006a). Clinicopathologic findings and outcome in dogs with infective endocarditis: 71 cases (1992-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228 (11), 1723-1734.
- Sykes, J.E., Kittleson, M.D., Pesavento, P.A., Byrne, B.A., MacDonald, K.A. & Chomel, B.B. (2006b). Evaluation of the relationship between causative organisms and clinical characteristics of infective endocarditis in dogs: 71 cases (1992-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228 (11), 1723-1734.
- Tamborini, A., Jahns, H., McAllister, H., Kent, A., Harris, B., Procoli, F., Allenspach, K., Hall, E.J., Day, M.J., Watson, P.J. & O'Neill, E.J. (2016). Bacterial cholangitis, cholecystitis, or both in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30, 1046-1055.
- Tatakis, D.N. & Kumar, P.S. (2005). Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dental Clinics of North America*, 49 (3), 491 – 516.
- Tou, S.P., Adin, D.B. & Castleman, W.L. (2005). Mitral valve endocarditis after dental profilaxis in dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 268-270.
- Vaden, S.V. (2005). Renal biopsy of dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 20, 11-22.
- Vaden, S.V. (2011). *Glomerular disease*, Elsevier.

- Vaden, S.V. (2017). Glomerular disease. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Côté, E. eds.), eighth edition. Saunders Elsevier.
- Van den Ingh T., Van Winkle T., Cullen J., Charles J. & Desmet V. (2006). Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver: 2. Hepatocellular death, hepatitis and cirrhosis. Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Disease. Philadelphia: Saunders.
- Van der Laan, L.J.W., de Ruiter, P.E., van Gils, I.M., Fieten, H., Spee, B., Pan, O., Rothuizen, J. & Penning, L.C. (2014). Canine hepatitis virus and idiopathic hepatitis in dogs from a dutch cohort. Journal of Viral Hepatitis, 21, 894-896.
- Ventura, F.V.C. & Oliveira, S.T. (2011). Etiologia e terapia das endocardites bacterianas em cães – Revisão. Arquivo de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR, 14 (2), 145-150.
- Wagner, K.A., Hartmann, F.A. & Trepanier, L.A. (2007). Culture results from liver, gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998-2003. Journal of Veterinary Internal Medicine, 21, 417-424.
- Wallis, C., Marshall, M., Colyer, A., O'Flynn, C., Deusch, O. & Harris, S. (2015). A longitudinal assessment of changes in bacterial community composition associated with the development of periodontal disease in dogs. Veterinary Microbiology, 181, 271-282.
- Warren-Smith, C.M.R., Andrew, S., Mantis, P. & Lamb, C.R. (2012). Lack of associations between ultrasonographic appearance of parenchymal lesion of the canine liver and histological diagnosis. Journal of Small Animal Practice, 53, 168-173.
- Watson, P.J. (2014a). Chronic hepatitis therapy. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XV, Bonagura, J.D., Twedt, D.C. (eds.), Fifteenth edition, St Louis: Saunders Elsevier.
- Watson, P.J. (2014b). Hepatobiliary diseases in the dog. In: Small Animal Internal Medicine, Nelson, R.W., Couto, C.G. (eds.), Fifth edition. St. Louis: Mosby Elsevier.
- Webb, C.B. (2017). Canine inflammatory/infectious hepatic disease. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Côté, E. (eds.), eight edition. Saunders Elsevier.
- Whyte, A., Bonastre, C., Monteagudo, L., Les, F., Obon, J., Whyte, J. & Tejedor, M. (2014). Canine stage 1 periodontal disease: a latent pathology. Veterinary Journal, 201, 118-120.
- Willard, M.D. (2010). Inflammatory canine hepatic disease, In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (eds.), eight edition. Saunders Elsevier.
- Wisniewska – Sychala, B., Sokalski, J., Grajek, S., Jemielity, M., Trojnariska, O., Choroszy – Krol, I., Sojka, A. & Maksymiuk, T. (2012). Dentigenous infectious foci – a risk factor of infective endocarditis, Medical Science Monitor, 18 (2), 93 – 94.
- Withers, S.S., Johnson, E.G., Culp, W.T.N., Rodriguez Jr, C.O., Skorupski, K.A. & Rebhun, R.B. (2013). Paraneoplastic hypertrophic osteopathy in 30 dogs. Veterinary and comparative oncology, 13(3), 157-165.
- Zeaiter, Z., Fournier, P.E., Greub, G. & Raoult, D. (2003). Diagnosis of *Bartonella* endocarditis by a Real-Time Nested PCR assay using serum. Journal of Clinical Microbiology, 41(3), 919-925.

## V Anexos

RPCV (2017) 113 (601-602) 12-22

REVISTA PORTUGUESA  
DE  
CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

Canine periodontal disease and its systemic implications - a review

Doença Periodontal canina e as suas implicações sistémicas – revisão  
bibliográfica

Cunha E<sup>1</sup>, Trovão T<sup>1</sup>, Santos R<sup>1,2</sup>, Santos JD<sup>1</sup>, Moreira da Silva J<sup>3</sup>, São Braz B<sup>1</sup>, Veiga AS<sup>2</sup>,  
Tavares L<sup>1</sup>, Oliveira M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre for Interdisciplinary Research in Animal Health (CIISA) / Faculty of Veterinary  
Medicine, University of Lisbon, Avenida da Universidade Técnica, 1300-477, Lisboa,  
Portugal

<sup>2</sup>Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa,  
Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Vibac Portugal