

**AVALIAÇÃO DE LESÕES GÁSTRICAS INDUZIDAS POR ANTIINFLAMATÓRIOS
NÃO ESTERÓIDES (AINES) ATRAVÉS DA GASTROSCOPIA EM CÃES
(*Canis familiaris*)**

Frederico Augusto Guimarães da Costa Weber
Mário Antonio Pinto Romão
Marília de Oliveira Chaudon
Cosme Vanderlei da Silva Carvalho

WEBER¹, F.A.G.C.; ROMÃO², M.A.P.; CHAUDON³, M.O.; CARVALHO⁴, C.V.S. Avaliação de lesões gástricas induzidas por antiinflamatórios não esteróides (AINES) através da gastroscopia em cães (*Canis familiaris*). *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 7(1): p. 11-17, 2004.

RESUMO: Os AINEs são drogas amplamente utilizadas para o alívio da dor de origem musculoesquelética e em procedimentos cirúrgicos, principalmente ortopédicos, no pré, trans e pós-operatório. Os efeitos colaterais dos AINEs resultam de sua ação inibitória sobre a cicloxigenase, destacando sua atuação sobre o aparelho digestório, tornando o exame gastroscópico de grande valia para uma avaliação intraluminal direta. Foram utilizados seis cães, sendo um mantido como controle, sem raça definida, três machos e três fêmeas e idades variadas onde se dividiu o experimento em três módulos: Módulo 1: flunixin meglumine na dosagem de 1,0 mg/kg a cada 24 horas por 5 dias; Módulo 2: piroxicam na dosagem de 0,3 mg/kg a cada 48 horas, perfazendo um total de 3 aplicações; e, Módulo 3: cetoprofeno na dosagem de 1,0 mg/kg com intervalo de 24 horas durante 5 dias. Os pacientes foram submetidos a exame endoscópico no 1º, 4º, 6º, 8º, 10º dia. Nas três drogas testadas foram observadas lesões gástricas que variaram de gastrite leve até ulceração, sendo o piroxicam o que demonstrou maior potencial ulcerogênico. Clinicamente não foi observada qualquer alteração. O exame endoscópico se mostrou eficaz, preciso e com grande acuidade para o diagnóstico das alterações gástricas provocadas pelas drogas testadas.

PALAVRA-CHAVE: AINEs, cão, endoscopia digestiva, gastroscopia

**EVALUTION OF GASTRIC LESIONS CAUSED BY NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY
(NSAIDS) IN DOGS (*Canis familiaris*)**

WEBER, F.A.G.C.; ROMÃO, M.A.P.; CHAUDON, M.O.; CARVALHO, C.V.S. Evaluation of gastric lesions caused by nonsteroidal anti-inflammatory (nsaids) in dogs (*Canis familiaris*). *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 7(1): p. 11-17, 2004.

ABSTRAT: The NSAIDs are drugs widely used in muscular and eskeletal pain control as well as in surgical procedures, mainly orthopedic surgeries during preoperative and postoperative. The side effects of NSAIDs are due to the cicloxygenase inhibition action, with on outstanding action on G.I. tract, with makes the gastroscopic examination essential to the direct intraluminal evolution. Six mongrel dogs, of both sex and various ages were used. One was kept as control and the others were separated in three groups. Group 1 received flunixin meglumine, 1.0 mg/kg once daily for 5 days; Group 2 received piroxicam, 0.3 mg/kg every 48 h, whit 3 applications; and Group 3 received ketoprofen, 1.0 mg/kg daily for 5 days. All dogs were endoscopically examined at days 1st, 4th, 6th, 8th and 10th. All dogs showed gastric lesions wich ranged from mild gastritis to ulceration. Piroxicam was the most ulcerogenic drugs. Clinically no alterations were observed. The endoscopy examination showed to be accurate to diagnose gastric alterations due the use of NSAIDs.

KEY WORDS: digestive endoscopy, dog, gastroscopy, NSAIDs

**EVALUACIÓN DE LAS LESIONES GÁSTRICAS PROVOCADAS POR
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTERÓIDES (AINES) A TRAVÉS DE LA GASTROSCOPIA
EN PERROS (*Canis familiaris*)**

WEBER, F.A.G.C.; ROMÃO, M.A.P.; CHAUDON, M.O.; CARVALHO, C.V.S. Evaluación de las lesiones gástricas provocadas por antiinflamatorios no esteróides (AINES) a través de la gastroscopia en perros (*Canis familiaris*). *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 7(1): p. 11-17, 2004.

¹ MV, Ms – Professor Adjunto I de Diagnóstico por Imagem – UNIGRANRIO. Rua Lopes Trovão 294/702-Bloco I. Icaraí. Niterói, Brasil. 24220-070. fredweber@cruiser.com.br

² MV, Dr.- Professor Adjunto IV- Radiologia – Universidade Federal Fluminense. Rua Vital Brazil Filho, 64- Bairro Vital Brazil. 24230-360. E-mail: mapromao@bol.com.br

³ MV, Dra. - Professora Adjunto IV – Patologia e Clínica Cirúrgica- Universidade Federal Fluminense

⁴ MV, Dr. – Professor Titular - Patologia e Clínica Cirúrgica - Universidade Federal Fluminense.

RESUMEN: Los AINEs son drogas ampliamente utilizadas para aliviar el dolor de origen músculo esquelética y en procedimientos quirúrgicos, principalmente ortopédicos en el pre, trans y posoperatorio, como control per-operatorio del dolor. Los efectos colaterales de los AINES resultan de su acción inhibitoria sobre las ciclooxigenasas, destacándose su actuación sobre el tracto gastrointestinal, haciendo el examen gastroscópico imprescindible para una evaluación intraluminal directa. Se utilizó 6 perros, siendo uno de ellos conservado como control; los perros eran sin raza definida, machos y hembras y edades variadas. El experimento fue dividido en tres partes: Parte 1: flunixin meglumine en dosis de 1,0 mg/kg a cada 24 horas durante 5 días; Parte 2: piroxicam en dosis de 0,3 mg/kg a cada 48 horas, totalizando 3 aplicaciones; y, Parte 3: cetoprofeno en dosis de 1,0 mg/kg con intervalos de 24 horas durante 5 días. Los pacientes fueron sometidos a un examen endoscópico en los 1^o, 4^o, 6^o, 8^o y 10^o días. Con las tres drogas experimentadas fueron observadas lesiones gástricas, variando desde gastritis leve hasta una ulceración, siendo que el Piroxicam fue quien presentó mayor potencial ulcerogénico. Clínicamente, no fue observado alteración. El examen endoscópico fue eficaz, preciso y con gran acuidad para el diagnóstico de las lesiones gástricas causadas por las drogas utilizadas.

PALABRAS-CLAVE: AINE, endoscopia digestiva, gastroscopia, perro

Introdução

O surgimento de alteração gastrointestinal em pequenos animais, traduzido por inapetência, regurgitação ou vômito, hemorragias e melena ou hematoquezia, tem sido causado pela utilização de medicamentos ministrados por profissionais ou, amiúde, pelo livre arbítrio de proprietários, sem que haja indicação baseada em terapêutica veterinária (CORREA *et al.*, 1997).

Dentre as drogas capazes de provocar tais efeitos, destacam-se os antiinflamatórios não esteróides (AINEs), reconhecidamente com potencial ulcerogênico sobre o trato gastrointestinal. Estas drogas antiinflamatórias são amplamente indicadas e utilizadas no alívio da dor, sem causar inconsciência, e são úteis no alívio de dor discreta e moderada, tais como a proveniente de artrite, artrose, osteocondrite, tendinite, miosite, espondilite e outros distúrbios músculo-esqueléticos.

Atualmente, além desse emprego tradicional, os AINEs têm sido amplamente recomendados em procedimentos cirúrgicos ortopédicos no pré, trans e pós-operatório. Esta nova abordagem, conforme relatam Matsuda *et al.* (1999), baseia-se no conceito de que a dor aguda causa sofrimento e contribui para a ocorrência de complicações pós-operatórias que podem variar desde uma maior resposta ao estresse, recuperação prolongada, maior morbidade, e até automutilação e traumatismo do sítio operado.

A mucosa gástrica normalmente contém grandes quantidades de prostaglandinas que regulam o fluxo sanguíneo e secreção ácida, exercendo assim, função citoprotetora. Acredita-se que estas estimulam a produção de muco, preservam a função celular e aumentam a circulação sanguínea, reforçando a barreira da mucosa.

Da ação inibitória dos AINEs sobre a ciclooxigenase resulta o seu potencial de efeitos colaterais, estando envolvidos em diversos processos patológicos, destacando-se sua ação sobre o trato gastrointestinal, onde são responsabilizados pelo surgimento de gastrite ou até mesmo úlceras.

A endoscopia digestiva representa significativo avanço no diagnóstico por imagem de enfermidade do trato digestivo alto, possibilitando uma visualização intraluminal direta de forma atraumática e permite recolher amostras para exame histopatológico.

Desse modo a endoscopia digestiva torna-se de grande importância como meio auxiliar de diagnóstico na avaliação esofagogástrica de pacientes submetidos a tratamento com AINEs. O presente estudo objetiva avaliar a

cavidade gástrica em cães submetidos à terapia com três drogas AINEs largamente empregadas tanto na rotina clínica como na cirurgia veterinária.

Revisão de Literatura

Lees & Higgins (1985) relatam que a inibição da via da ciclooxigenase pelos AINEs não pode ser somente considerada em relação a sua ação antiinflamatória, analgésica e antipirética, mas também pelos seus efeitos tóxicos. A ação ulcerogênica desses agentes no trato gastrointestinal pode resultar da inibição das prostaglandinas E₂, a qual parece agir localmente regulando o fluxo sanguíneo da mucosa. A inibição pelos AINEs pode levar a vasoconstrição local, hipoxia e necrose.

Stegelmeyer *et al.* (1988) afirmam que o flunixin é um AINE potencialmente funcional e talvez livre de muitas toxinas.

Vane (1987) confirma existirem vários mediadores que contribuem para o processo inflamatório tais como: histamina, serotonina, peptídeos longos e curtos (ex.: bradicinina e interleucina), prostaglandina, enzimas que liberam células migratórias e o sistema complemento. A importância relativa de cada mediador deve ser considerada, dependendo da natureza da reação inflamatória. Deste processo fazem parte, por exemplo, a cascata de ácido aracônico, a partir do qual ocorre a síntese das prostaglandinas, que contribuem para o processo inflamatório e que são inibidos pela ação de antiinflamatórios. Os AINEs têm efeitos colaterais, tais como, propensão a irritação gástrica e nefrotoxicidade. Sugere-se que estes efeitos colaterais são causados pela inibição da síntese de prostaglandina de proteção. O efeito antiplaquetário da aspirina não é bem explicado pela inibição da síntese de prostaglandina E₁ e F₂ alfa. Entretanto, em 1975 foi descoberto que o ácido aracônico plaquetário é metabolizado pelo fator plaquetário tromboxane A₂. A aspirina inibe a formação de endoperoxidase que é intermediária do processo. Logo após a descoberta do tromboxane A₂, outra prostaglandina é descoberta com a capacidade de oposição a atividade do tromboxane A₂. Prostaciclina, tem função posterior, com relaxamento dos vasos sanguíneos e inibição plaquetária.

Descrivendo sobre o mecanismo de ação dos AINEs, Boothe (1989) os classifica de acordo com sua estrutura química: salicilatos (ex.: aspirina); indol (ex.: indometacide); derivados do ácido propiônico (ex.: ibuprofeno e naproxeno); fenamatos (ex.: flunixin meglumine); e, pirazolona (ex.: fenilbutazona e aspirina). Boothe (1989) e Jenkins *et al* (1991)

informam que as propriedades analgésicas, antipirética e antiinflamatória dos AINEs resultam de seu mecanismo de ação: inibição da síntese de prostaglandinas. As prostaglandinas e leucotrienos são eicosanóides que são formados "in situ" nas células. A série de eventos que formam estes eicosanóides começa com um estímulo (mecânico, químico ou por mudança térmica), imunomediado ou sinal hormonal. Este estímulo ou sinal afeta a membrana celular e ativa as fosfolipases (particularmente A₂ e C), as quais hidrolisam os fosfolípidios da membrana celular, liberando ácidos graxos dentro da célula. O mais importante desses ácidos graxos é o araquidônico, que quando liberado move-se para dentro da célula onde serve de substrato para a lipoxigenase e cicloxigenase e forma eicosanóides como produto final. Cicloxigenases, as quais localizam-se em todas as células exceto hemácias maduras, catalizam a formação do ciclo das peroxidases (PGC₂ e PGH₂) a partir do ácido araquidônico. A formação desses intermediários instáveis é acompanhada pela produção de radicais oxigênio livre tóxicos, o qual é provavelmente responsável por alguma destruição tecidual que acompanha a inflamação. Dentro da célula, isomerases ou sintetases formam PGI₂ (prostaciclina) e TXA₂ (tromboxano). As prostaglandinas exercem uma variedade de efeitos fisiológicos tais como controle regional de fluxo sanguíneo e atividade não vascular do músculo liso. Também exercem ação modulando os efeitos hormonais. Sua taxa normal é particularmente importante no sistema renal, cardiovascular, gastrointestinal e reprodutivo. As prostaglandinas exercem uma variedade de efeitos no trato gastrointestinal. Modula secreção e motilidade gastrointestinal e uma das funções melhor descritas é a citoprotetora no trato gastrointestinal. As PGE e PGI inibem a secreção de ácido gástrico e a PGE potencializa a secreção de muco e bicarbonato. A perda desta prostaglandina protetora pode predispor o paciente a erosão e úlcera gástrica. Como grupo, os AINEs inibem a atividade da cicloxigenase, a qual impede a formação de todos os produtos intermediários e finais das prostaglandinas. Muitos AINEs, tais como aspirina, também inibem isomerases e sintetases específicas e deste modo, prostaglandinas específicas. Se os AINEs têm efeito sobre a síntese de leucotrienos permanece controverso. Enquanto parte da literatura sugere que eles não têm efeito na atividade da lipoxigenase, a maior parte sugere que eles, de fato, podem causar alguma inibição na atividade da lipoxigenase e desse modo a formação de leucotrienos. Os efeitos tóxicos mais comuns são ulcerações gastrointestinais, discrasia hemorrágica e nefropatia analgésica. Ulcerações gastrointestinais resultam da inibição das prostaglandinas que normalmente são responsáveis pela modulação da secreção de gastrina (PGE₂), ácido clorídrico (PGI₂) e estímulo à secreção de muco e bicarbonato. Disfunção da barreira da mucosa gastrointestinal e difusão de íons H⁺ para dentro da mucosa gástrica também podem contribuir para a patogênese da erosão gástrica ou ulceração.

Matsuda *et al.* (1999), estudando o tratamento da dor pós-operatória de cães submetidos à cirurgia ortopédica relatam ser o cetoprofeno desprovido de efeitos deletérios e que, além das propriedades antiinflamatória e antipirética, destaca-se pelo alto poder analgésico que apresenta; referem-se ao flunixin meglumine também como um agente antiinflamatório não esteróide e que seu poder analgésico é

maior que aqueles apresentados pela fenilbutazona, meperidina e codeína. A propriedade do cetoprofeno em promover bloqueio mínimo da produção de alguns endoprodutos da via lipoxigenase tem sido considerada como uma possível causa para o mínimo poder ulcerativo que este antiinflamatório possui.

McCarthy (1989) cita que lesões associadas com AINEs incluem eritema, edema, vários tipos de hemorragia da mucosa (petéquias, hemorragia subepitelial, intramucosa, equimose), erosões (grande, pequena, profunda) e finalmente úlceras que podem ser agudas ou crônicas. Relata que muitos acreditam ser a avaliação endoscópica do edema e do eritema tão subjetiva que sistemas de medida podem levar a sérios riscos.

A principal vantagem da endoscopia é uma observação direta das anormalidades da mucosa gástrica. A principal desvantagem é que requer anestesia geral para segurança do paciente e se evitar danos ao aparelho (SULLIVAN & MILLER, 1985; CARSON & STROM, 1988).

Thomson (1983) define ulceração como uma "escavação" da mucosa que se origina de uma necrose de coagulação. A necrose de coagulação focal produz escavação apenas numa parte da espessura da mucosa e é denominada erosão. As úlceras podem ser redondas, estreladas ou de forma linear; as úlceras agudas de estresse são rasas, possuem margens hiperêmicas e freqüentemente ocorrem numa mucosa difusamente congesta e hiperêmica. Para Vonderhaar & Salisbury (1993), podem apresentar-se de forma linear ou de crateras localizadas na mucosa do antro pilórico ou na junção pilórico – duodenal.

Simpson (1993) relata que todos os procedimentos com endoscópio flexível são realizados sob anestesia geral. A investigação de vômito crônico (intermitente ou persistente), hematemesa e melena são as principais indicações para gastroscopia.

Material e Métodos

No presente trabalho foram utilizados seis cães com massa corpórea entre 12,0 a 22,5 Kg e idade estimada variando de 2 a 6 anos. Estes animais, provenientes do Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) do Município de Niterói, ao chegar nas dependências da Policlínica da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense (UFF) foram numerados de um a três, as fêmeas e de quatro a seis, os machos, mantidos em canis individuais e alimentados com ração comercial e água *ad libitum*.

Antes de iniciar o experimento, todos os animais foram submetidos aos meios de exploração clínica (inspeção, percussão, palpação e termometria clínica retal) e à exames complementares laboratoriais (hemograma, dosagem sérica de transaminase glutâmico pirúvica-TGP e transaminase glutâmico oxalacético-TGO, pesquisa de hemocitozoário, coproparasitológico e urinálise).

Dividiu-se o experimento em três módulos de acordo com a droga utilizada, sendo obedecido um intervalo de no mínimo 30 dias entre os módulos, com a manutenção da mesma população.

Nos três módulos foi seguido o mesmo protocolo: exame físico e laboratorial prévio para constatar a higidez dos animais. Os pacientes foram submetidos ao exame

endoscópico no 1^o, 4^o, 6^o, 8^o e 10^o dia, após o início da administração dos fármacos. Após realizado o primeiro exame endoscópico, os animais, três fêmeas e dois machos, foram submetidos ao protocolo do uso da droga de escolha, sendo feito acompanhamento clínico diário por 10 dias para se observar o surgimento de sinais, tais como: vômito, apatia, melena, diarreia e emagrecimento. Os módulos seguiram o seguinte protocolo:

Módulo 1- empregou-se flunixin meglumine¹ na dosagem de 1,0 mg/kg a cada 24 horas por cinco dias consecutivos, tendo como via de administração, a subcutânea, conforme TOURTAIN *et al.* (1996).

Módulo 2 – administrou-se piroxicam² na dosagem de 0,3 mg/kg a cada 48 horas, perfazendo um total de 3 aplicações, por via subcutânea, segundo Sumano & De Vizcaya (1996).

Módulo 3 – utilizou-se cetoprofeno³ na dosagem de 1,0 mg/kg com intervalo de 24 horas, durante 5 dias consecutivos, por via subcutânea, de acordo com Toutain *et al.* (1996). Fonte de luz halógena Micronal LF 277 e possui bomba para instilar líquidos e insuflar

O aparelho endoscópico utilizado foi um gastrofibroscópio da marca Olympus (modelo OGF) com diâmetro distal de 9,8 mm e canal de biópsia de 2,8 mm. Seu tubo de inserção possui 1,3 m de comprimento com extremidade distal apresentando quatro ângulos de deflexão (direita, esquerda, para cima e para baixo). O cordão universal acopla-se à uma fonte de ar. Um aspirador (marca Nevone) foi usado para sucção de fluidos e debris.

O período de jejum alimentar utilizado para o exame endoscópico foi de 24 horas. Os animais foram submetidos à indução anestésica com tiopental sódico⁴ a 2,5% conforme MASSONE (1994). Com o animal em decúbito lateral esquerdo e com o uso de abre-boca, introduziu-se o endoscópio. Após inspeção do esôfago, a extremidade distal do endoscópio foi avançada até o cárdia. Com a passagem pelo cárdia pôde-se visualizar o plano geral do estômago, verificando-se conformação, preenchimento, movimentação e o aspecto da mucosa. Em seguida, avançou-se pela curvatura maior até o esfíncter pilórico. Procedeu-se exame completo do antro pilórico, corpo do estômago, pilar gástrico. A região fúndica e cárdia foram examinadas através de manobras de retroflexão com o endoscópio. Insuflou-se o estômago com ar, para se desfazer as pregas e com isso obter melhor imagem da mucosa.

De modo a facilitar e uniformizar os resultados destes exames, estabeleceu-se escores padronizados para as lesões encontradas: sem alterações (0); gastrite leve (1); gastrite moderada (2); gastrite severa (3); erosão leve (2); erosão moderada (3); erosão severa (4); e, úlcera (5), considerados isoladamente ou somados quando mais de um destes achados estavam presente.

Resultados e Discussão

Utilizou-se para o procedimento anestésico a indução barbitúrica, que se demonstrou segura e eficaz, permitindo a

realização de todos os exames de forma atraumática e não foi observada qualquer intercorrência.

Entretanto, a necessidade de anestesia geral é citada por Sullivan & Miller (1985) e por Simpson (1993) como a principal desvantagem do exame.

O animal posicionado em decúbito lateral esquerdo no momento do exame endoscópico favoreceu o acesso ao antro e piloro como também foi observado por McCarthy, (1992). Possibilitou observar diretamente as anormalidades da mucosa gástrica e desta forma, encontrar evidências objetivas de alterações gástricas tais como mucosa hemorrágica, gastrite, erosões e úlceras e a realização de biópsia, como também observaram Sullivan & Miller (1985), Carson & Strom (1988), Graham (1989), Tweed & Magne, (1992) e Simpson (1993). Os resultados obtidos no presente estudo, permitem concordar também com Nelson, Urrea & Lanza (1976) quanto à eficiência da gastroscopia com possibilidade de biópsia e de diagnosticar lesões gastrintestinais, ao afirmarem que este procedimento pode ser usado tão rotineiramente quanto radiografias, particularmente considerando a pobreza de sinais clínicos demonstrado pelos animais sob tratamento com AINEs e a severidade e frequência das lesões gástricas observadas. Porém, na rotina clínica, tanto a endoscopia como as radiografias são pouco solicitadas, mesmo nos casos em que os animais chegam a exibir sinais clínicos de gastropatia. Por outro lado, o exame endoscópico é ainda pouco disponível na prática da clínica Veterinária de pequenos animais, principalmente por limitações econômicas tanto por parte dos proprietários dos animais quanto pela pouca disponibilização de exames devido ao custo do equipamento.

Endoscopicamente comprovou-se no Módulo1 (flunixin meglumine) que todos os animais submetidos à ação da droga apresentaram alterações gástricas significativas a partir do 4^o dia, conforme também relatam Dow *et al.* (1990) e Vonderhaar & Salisbury (1993). Porém, Stegelmeier *et al.* (1988), Kelly & Benitz (1994) e Matsuda *et al.* (1999) consideram o flunixin meglumine livre de efeitos colaterais tais como: hemorragia e ulceração gástrica, dor abdominal e melena (Quadro 1, Figura 1 e 2).

Quadro 1 - Frequência das alterações gástricas em cães provocadas pela administração de flunixin meglumine diagnosticadas através do exame endoscópico

Flunixin	Dia 1	Dia 4	Dia 6	Dia 8	Dia 10
Animal 1	SA	GL	GM EL	GM EL	GL
Animal 2	SA	GS EL	GM EM	GS ES	GM EM U
Animal 3	SA	GL	GM EM	GM EM	GM
Animal 4	SA	SA	GM EM	GL	GM
Animal 5	SA	SA	SA	SA	SA
Animal 6	SA	SA	GL	GL	GL

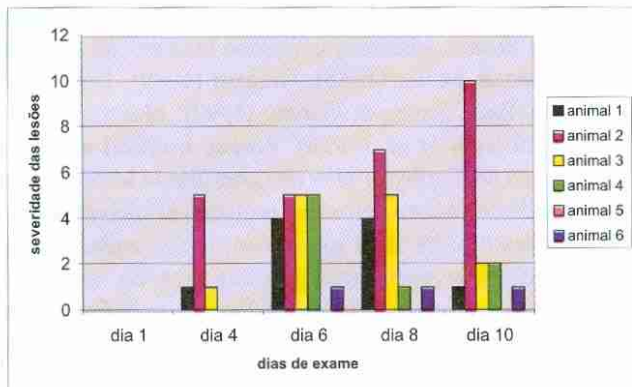
SA - Sem Alterações GS - Gastrite Severa ES - Erosão Severa
GL - Gastrite Leve EL - Erosão Leve U - Úlcera
GM - Gastrite Moderada EM - Erosão Moderada

¹ Banamine- Shering-Plough Veterinária. Rio de Janeiro-RJ

² Feldene - Pfizer - Rio de Janeiro-RJ

³ Profenide - Rhodia Farma - Santo Amaro, S.P.

⁴ Tionembutal - Abott- Rio de Janeiro.RJ



Sem Alterações = 0 Gastrite Severa = 3 Erosão Severa = 4
 Gastrite Leve = 1 Erosão Leve = 2 Úlcera = 5
 Gastrite Moderada = 2 Erosão Moderada = 3

Figura 1 - Histograma representando a severidade das lesões gástricas encontradas em cães, padronizadas a partir do diagnóstico endoscópico, provocadas pela administração de flunixin meglumine

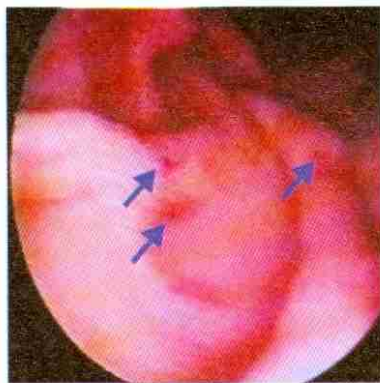


Figura 2 - Animal nº 3, dia 6, módulo 1 (flunixin meglumine): Presença de pelo menos três erosões planas em corpo (setas) e edema e hiperemia das pregas da mucosa denotando gastrite erosiva moderada

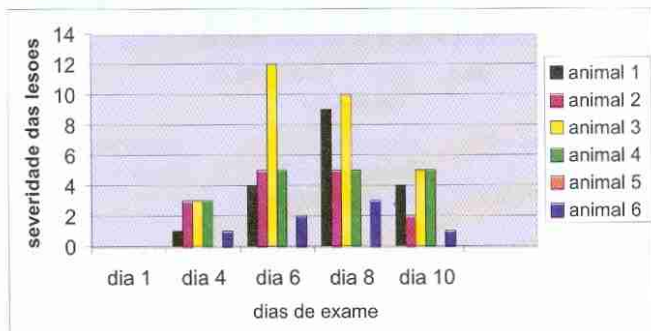
Com as três drogas, a avaliação da mucosa gástrica exibiu lesões que variavam de gastrite leve até úlceras. No 4º dia após a administração de flunixin meglumine (módulo 1), detectou-se gastrite leve em dois cães e moderada em outro, culminando com úlcera em um animal no último dia. No módulo 2 (piroxicam), quatro animais tinham gastrite leve e

em outro severa, enquanto três exibiam erosões leves no 4º dia e as úlceras foram observadas no 6º dia (um animal), 8º dia (um animal) e 10º dia (um animal). No 3º módulo (cetoprofeno) dois cães tinham gastrite leve, enquanto que em três era moderada ao 4º dia e apenas um animal exibiu úlcera no 8º dia. Estes resultados são consonantes com relatos prévios, divergindo ligeiramente de Dow *et al.* (1990) que observaram lesões extremamente brandas ao empregarem o flunixin meglumine na mesma dosagem, porém com maior frequência. Divergem de Matsuda *et al.* (1990) que relatam não terem observado qualquer efeito colateral com o uso do cetoprofeno (2 mg/kg) ou flunixin meglumine (1 mg/kg), para as quais observou-se severos efeitos sobre a mucosa gástrica, mesmo tendo sido usado 50% da dosagem do cetoprofeno indicado por estes autores (Quadro 2, Figura 2b, Figura 3).

Quadro 2 - Frequência das alterações gástricas gerais provocadas pela administração de piroxicam, diagnosticadas através do exame endoscópico

Piroxicam	Dia 1	Dia 4	Dia 6	Dia 8	Dia 10
Animal 1	SA	GL	GM EL	GM EL U	GL EM
Animal 2	SA	GS	GM EM	GM EM	GM
Animal 3	SA	GL EL	GS ES U	GM ES U	GM EM
Animal 4	SA	GL EL	GM EM	GM EM	GL ES
Animal 5	SA	SA	SA	SA	SA
Animal 6	SA	GL	GM	GS	GL

SA - Sem Alterações GS - Gastrite Severa ES - Erosão Severa
 GL - Gastrite Leve EL - Erosão Leve U - Úlcera
 GM - Gastrite Moderada EM - Erosão Moderada



Sem Alterações = 0 Gastrite Severa = 3 Erosão Severa = 4
 Gastrite Leve = 1 Erosão Leve = 2 Úlcera = 5
 Gastrite Moderada = 2 Erosão Moderada = 3

Figura 2b - Histograma representando a severidade das lesões gástricas em cães, padronizadas a partir do diagnóstico endoscópico, provocadas pela administração de piroxicam

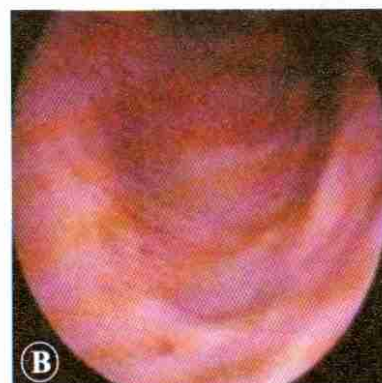
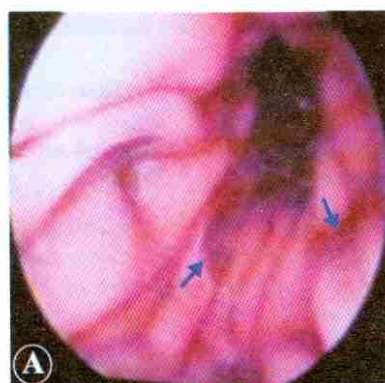


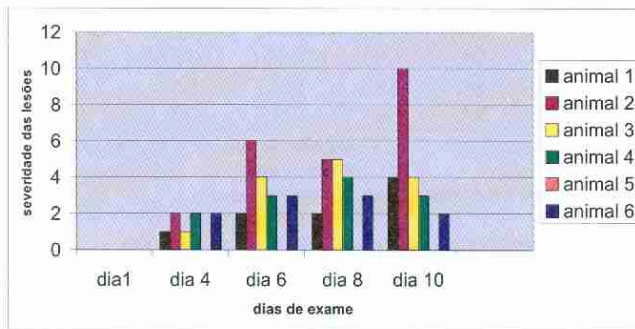
Figura 3 - A) Animal nº 1, dia 8, módulo 2 (piroxicam): presença de erosões planas com pregas da mucosa discretamente edemaciadas (seta larga) e presença de cratera ulcerosa em antro (seta longa), denotando gastrite erosiva média e úlcera. B) Animal nº 2, dia 8, módulo 2 (piroxicam): presença de erosões planas (setas), com moderada hiperemia e edema, denotando gastrite erosiva moderada em antro

Neste estudo experimental, o cetoprofeno (Módulo 3) se mostrou com grande potencial ulcerativo, sendo possível se observar lesões gástricas a partir do segundo exame endoscópico, observação também compartilhada por Wallace *et al.* (1990) e contradizendo Matsuda *et al.* (1999) que não observaram manifestações colaterais provocadas pela droga (Quadro 3, Figura 4 e 5).

Quadro 3 - Frequência das alterações gástricas em cães provocadas pela administração de cetoprofeno, diagnosticadas através do exame endoscópico.

Cetoprofeno	Dia 1	Dia 4	Dia 6	Dia 8	Dia 10
Animal 1	SA	GL	GM	GM	GL EM
Animal 2	SA	GM	GS EM	GM EM	GM EM U
Animal 3	SA	GL	GM EL	GM EM	GM EL
Animal 4	SA	GM	GS	GM EL	GL EL
Animal 5	SA	SA	SA	SA	SA
Animal 6	SA	GM	GS	GS	GM

SA - Sem Alterações GS - Gastrite Severa ES - Erosão Severa
 GL - Gastrite Leve EL - Erosão Leve U - Úlcera
 GM - Gastrite Moderada EM - Erosão Moderada



Sem Alterações = 0 Gastrite Severa = 3 Erosão Severa = 4
 Gastrite Leve = 1 Erosão Leve = 2 Úlcera = 5
 Gastrite Moderada = 2 Erosão Moderada = 3

Figura 4 - Histograma representando a severidade das lesões gástricas em cães, padronizadas a partir do diagnóstico endoscópico, provocadas pela administração de cetoprofeno

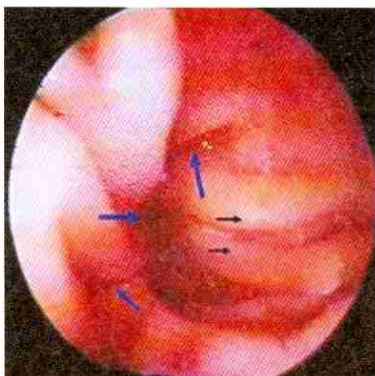


Figura 5 - Animal nº 3, dia 8, módulo 3 (cetoprofeno): presença de erosões planas com pregas da mucosa moderadamente edemaciadas (setas pretas) e hiperemiadas. Hiperemia em faixa (setas azuis) em corpo, denotando gastrite erosiva moderada

A endoscopia como método para o diagnóstico de alterações gástricas, como praticada nos três módulos do experimento, demonstrou sensibilidade e possibilitou

diagnosticar a presença de gastrite, gastrite erosiva de graus variados e úlceras gástricas, conforme também foi relatado por Sullivan & Miller (1985), Graham (1989), Dow *et al.* (1990), Wallace, Zawie & Garvey (1990), Murtaugh *et al.* (1993) e Forsyth *et al.* (1996). Porém, é difícil avaliar a descrição de McCarthy (1989) que considerou lesões de 3 a 4 mm de diâmetro como erosões, enquanto as úlceras seriam consideradas a partir de 5 mm, visto que os endoscópicos não dispõem de equipamentos capazes de mensurar seguramente o diâmetro das lesões. Quanto às definições de gastrite e úlcera neste estudo, considerou-se as de Thomson (1990).

Observa-se que, na distribuição das lesões, o corpo e o antro foram igualmente afetados e predominaram sobre as demais regiões gástricas, o que está de acordo com os achados de Bonneau *et al.* (1972) e Barber (1982) e divergem ligeiramente de Vijaykumar, Singh & Nigam (1983) que encontraram gastrite em fundo e corpo, de Consenza (1984) que observou maior frequência de úlceras em antro e piloro e de Dow *et al.* (1990), que em um grupo encontraram a maioria das lesões em fundo e antro e noutro estas achavam-se predominantemente em antro e piloro. Em nenhum caso a distribuição foi tão ampla como a descrita por Stanton & Brigh (1989) ou gastrite disseminada conforme detectaram Wallace, Zawie & Garvey (1990), porém, deve-se salientar que estes autores empregaram aspirina em dosagens elevadas e/ou associada a outras drogas, além de nenhuma delas coincidir com as que foram empregadas neste experimento.

Conclusão

O flunixin meglumine apresentou menor poder ulcerogênico sobre a mucosa gástrica em relação às outras drogas.

O piroxican se mostrou com grande potencial ulcerogênico, com surgimento de úlceras a partir da 1ª aplicação, constatado ao exame endoscópico no 4º dia após iniciar a utilização da droga.

O exame endoscópico permitiu um diagnóstico eficaz e preciso, com grande acuidade, para as alterações gástricas.

A técnica empregada para a avaliação endoscópica da cavidade gástrica, ofereceu boa visualização de todas as regiões, não havendo dificuldade em acessar qualquer uma delas.

O antro pilórico foi o sítio de localização do maior número de alterações na mucosa gástrica.

Referências

- BARBER, D. L. Radiographic appearance gastric ulcer in dog. *Veterinary Radiology*. Raleigh. v. 23, n. 3, p. 109 - 116, 1982.
- BONNEAU, N. H.; *et al.* Comparison of gastrophotography and contrast radiography for diagnosis of aspirin-induced gastritis in dog. *Journal American Veterinary Medical Association*. Illinois. n. 161, v. 15, p. 190-198, 1972.
- BOOTHE, D. M. Controlling inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Medicine*. Kansas. n. 84, p. 875-883, 1989.
- COZENZA, S. F. Drug induced gastroduodenal ulceration in dog. *Modern Veterinary Practice*. St Barbara-California. n. 65, p. 923-925, 1984.

- CORREA, V. P.; STOPIGLIA, A. J.; MATUSHIMA, E. R. Alterações gastrintestinais em cães com a utilização do diclofenaco sódico. *Clínica Veterinária*. São Paulo. v. 2, n. 6, p. 18-20, 1997.
- CARSON, J.; STROM, B. The gastrointestinal side effects of the nonsteroidal anti-inflammatory. *Journal of Clinical Pharmacology*. New York. n. 28, p. 554-559, 1988.
- CONLON, P. D. Non steroidal drugs used in the treatment of inflammation. *Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice*. Philadelphia. v. 6, n. 18, p. 1115-1131. 1988.
- DOW, S. W.; *et al*. Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrintestinal tract of dogs. *American Journal Veterinary Research*. Illinois. v. 7, n. 51, p. 1131-1138, 1990.
- FORSYTH, S. F.; *et al*. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa after carprofen, maloxicam and ketofen administration in dogs. *New Zealand Veterinary Journal*. Palmerston. v. 5, n. 44, p. 179 - 181, 1996.
- GRAHAM, D. Y. Prevention of gastroduodenal injury induced by chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Gastroenterology*. New York. v. 96, n. 2, p. 675 - 681, 1989.
- JENKINS, C. C.; *et al*. Comparison of the effects of cimetidine and omeprazole on mechanically created gastric ulceration and on aspirin-induced gastritis in dog. *American Journal Veterinary Research*, Illinois. n. 52, p. 658 - 661, 1991.
- KELLY, M. J.; BENITEZ, A. M. O uso de flunixin meglumine em cães: resultados de ensaio clínico. *A Hora Veterinária*. Porto Alegre. n. 78, p. 11-15. 1994.
- KNAPP, D. W; RICHARDSON, R. C.; BOTOMS, G. D.; *et al*. Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. Berlin. v. 3, n. 29, p. 214 - 218, 1994.
- LEES, P.; HIGGINS, A. J. Clinical pharmacology in the horse. *Equine Veterinary Journal*. New Market. v. 17, n. 2, p. 83-96, 1985
- MASSONE, F. *Anestesiologia Veterinária. Farmacologia e Técnica*. Rio de Janeiro. Guanabara. 1988. 252p., cap. 12: Indução e Manutenção Anestésica. p. 117 - 136.
- MATSUDA, E. I. *et al*. Estudo comparativo entre o ketoprofeno e o flunixin meglumine no tratamento da dor pós-operatória de cães submetidos a cirurgia ortopédica. *Clínica Veterinária*. São Paulo. n. 19, p. 19-22. 1999.
- McCARTHY, D. M. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers: management by traditional therapies. *Gastroenterology*. New York. n. 96, p. 662-674. 1989.
- MURTAUGH, R. J; *et al*. Use of synthetic prostaglandin E1 (misoprisol) for prevention of aspirin-induced gastroduodenal ulceration in arthritic dog. *Journal American Veterinary Medical Association*. Illinois. v. 202, n. 2, p. 251 - 256, 1993.
- NELSON, R. S.; URREA, L. H.; LANZA, F. L. Evaluation of gastric ulceration. *American Journal Digestive Disease*. Fort Wayne. v. 6, n. 21, p. 389-392. 1976.
- SIMPSON, K. W. Gastrointestinal endoscopy in the dog. *Journal of Small Animal Practice*. Osney Mead-England. n. 34, p. 180-188. 1993.
- STANTON, M. E.; BRIGHT, R. M.; Gastroduodenal ulceration in dogs. Retrospective study of 45 cases and literature review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia. v.3, n.4 , p.238-244, 1989.
- STEGELMEIER, B. L.; BOTTOMS, G. D. DENICOLA, D. B.; REED, W. M. Effects of flunixin meglumine in dogs following experimentally induced endotoxemia. *Cornell Veterinary*. Ithaca-New York. v.78, p.221-230, 1988.
- SULLIVAN, M.; MILLER, A. Endoscopy of the esophagus and stomach in the dog with presented regurgitation or vomiting. *Journal Small Animal Practice*. Osney Mead-England. n. 26, p. 369-379. 1985.
- SUMANO, H.; De VIZCAYA, A. Tolerance and clinical evaluation of piroxicam in dogs. *Canine Practice*. St. Barbara-California. v. 5, n. 21, p. 16-19. 1996.
- THOMSON, R. G. *Patologia Veterinária Especial*. Rio de Janeiro. I Ed. São Paulo, Manole, p.155,1990.
- TWEDT, D. C.; MAGNE, M. L. Moléstias do Estômago. In: ETTINGER, S. J. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 3ª ed. São Paulo, Manole. 1992. 4v, v. 3, 1799p., cap. 85, p. 1353 - 1386.
- TOURTAINE, P. L; LEFEBVRE, H; ALVINERIE, A. Farmacocinética dos anti-inflamatórios não esteróides nos animais domésticos. In: *Compêndio dos AINEs (anti-inflamatórios não esteróides)*, Schering-Ploughp Veterinária. Rio de Janeiro. 153p, p. 41 - 53, 1996.
- VANE, J. The evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their mechanisms of action. *Drugs* 33.v.18, n.27, p.18-26, 1987.
- VONDERHAAR, M. A.; SALISBURY, S. K. Gastroduodenal ulceration associated with flunixin meglumine administration in three dogs. *Journal American Veterinary Medical Association*, Illinois. v. 203, n. 1, p. 92 - 95, 1993.
- VIJAYKUMAR, D. S.; SINGH, A. P.; NIGAM, J. M. Gastrography in diagnosis of experimental induced gastritis in dog. *Canine Practice*. St. Barbara-California. v. 10, n.5, p. 13-20. 1983.
- WALLACE, M. S.; ZAWIE, D. A.; GARVEY, M. S. Gastric ulceration in the dog secondary to the use of anti-inflammatory drugs. *Journal American Animal Hospital Association*. Illinois. v. 26, n. 5, p. 467-472. 1990.

Recebido para publicação em 18/11/2002.

Received for publication on 18 November 2002.

Recibido para publicación en 18/11/2002.

Aceito para publicação em 01/07/2003.

Accepted for publication on 01 July 2003.

Accepto para publicación en 01/07/2003.