

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E AMBIENTAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSO
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

MANUELLA NEIVA DE MELLO PORTUGAL

**ACHADOS CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS APÓS A
ADMINISTRAÇÃO POR 28 DIAS CONSECUTIVOS DE CARPROFENO E
MELOXICAM EM CÃES.**

*(CLINICS, ENDOSCOPICS AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS AFTER 28
CONSECUTIVE DAYS OF MELOXICAM AND CARPROFEN TREATMENT)*

SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

2012

MANUELLA NEIVA DE MELLO PORTUGAL

**ACHADOS CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS APÓS A
ADMINISTRAÇÃO POR 28 DIAS CONSECUTIVOS DE CARPROFENO E
MELOXICAM EM CÃES**

*(CLINICS, GASTROSCOPICS AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS AFTER 28
CONSECUTIVE DAYS OF MELOXICAM AND CARPROFEN TREATMENT)*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Pós Graduação em Ciência Animal. Área de concentração: Patologia Animal, do setor de Ciências Agrárias e Ambientais da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como avaliação parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Cláudia Turra Pimpão

SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

2012

MANUELLA NEIVA DE MELLO PORTUGAL

**ACHADOS CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS APÓS A
ADMINISTRAÇÃO POR 28 DIAS CONSECUTIVOS DE CARPROFENO E
MELOXICAM EM CÃES.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Pós Graduação em
Ciência Animal da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial
à obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

COMISSÃO EXAMINADORA

Cláudia Turra Pimpão(Orientador)
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Marconi Rodrigues de Farias
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Raimundo Alberto Tostes
Universidade Federal de Palotina

Curitiba, 25 de junho de 2012.

Dedico este trabalho à Mila, companheira que se foi, mas deixou uma grande lição: nunca desistir, mesmo diante de grandes obstáculos e tropeços.

Aqui está querida Mila, concluindo a dissertação, mas o trabalho com a endoscopia está apenas iniciando.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que compartilharam e colaboraram de alguma forma na conclusão deste trabalho. Cito alguns agradecimentos especiais, não por ordem de importância, mas talvez em ordem de acontecimentos:

Agradeço ao meu pai, Ronald de Mello Portugal, por despertar em mim a curiosidade por uma nova área dentro da Medicina Veterinária, a endoscopia. Além disso, facilitou meu acesso aos equipamentos e à iniciação teórica e prática relativa a este exame.

Obrigada mãe, Ana Maria Ribas Neiva Portugal, pelo eterno incentivo, pelo ombro amigo quando mais precisei, por estar ao meu lado quando tudo parecia estar errado e por me mostrar que nem sempre o caminho mais fácil a seguir é o melhor para mim.

Agradeço a professora Cláudia Turra Pimpão, que desde o início se mostrou empenhada e dedicada, mesmo diante de inúmeras tarefas a cumprir.

Deixo meu agradecimento especial ao Hospital Veterinário para Animais de Companhia PUCPR, onde foi realizado o projeto e tive total colaboração dos funcionários: recepcionistas, funcionários da limpeza, alunos, residentes e professores. Não poderia deixar de citar o nome do Sr. Elias, funcionário fundamental na execução prática do projeto, pessoa especial que ama os animais e esteve sempre a disposição com muita boa vontade para me ajudar com os cães.

Não poderia deixar de citar a Ana Paula Camargo Martins, bióloga técnica responsável pelo Laboratório de Patologia Experimental (LPE) da PUCPR. Obrigada a Elizabeth Erthal, aluna da graduação, parceira no desenvolvimento deste projeto, sempre disposta a ajudar e aprender.

Agradeço a Deus, esta força maior que nos incentiva a lutar diariamente por nossos objetivos, por colocar todas estas pessoas em meu caminho, pessoas que cada uma a sua maneira tiveram grande importância em minha formação profissional e pessoal.

Gostaria de finalizar meus agradecimentos citando o melhor amigo do homem: o cão. Ser responsável por minha escolha pela Medicina Veterinária, que me incentiva a evoluir enquanto profissional, e que a cada dia nos deixam uma nova lição de vida.

Divinum est opus sedare dolorem.
(Divine is the work to subdue pain)
(HIPPOCRATES)

SUMÁRIO

RESUMO	08
ABSTRACT.....	09
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	11
CAPÍTULO 1.....	12
PAPEL DOS AINEs NA GASTRITE PRIMÁRIA EM CÃES.....	13
Resumo	13
Abstract	13
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 CAUSAS DE GASTRITE PRIMARIA EM CÃES	14
2.1 Principais AINEs.....	15
2.2.1 Meloxicam	15
2.2.2 Carprofeno	16
2.2.3 Cetoprofeno	17
2.2.4 Salicilatos	18
3 PATOFISIOLOGIA DA GASTRITE SECUNDÁRIA AOS AINES	18
4 DIAGNÓSTICO	21
4.1 Clínico	21
4.2 Laboratorial	21
4.3 Diagnóstico por Imagem	21
4.4 Endoscopia digestiva alta.....	23
4.4.1 Biopsia.....	24
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
6 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	26
CAPÍTULO 2.....	30
ACHADOS CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS APÓS A ADMINISTRAÇÃO POR 28 DIAS CONSECUTIVOS DE CARPROFENO E MELOXICAM EM CÃES.....	31
RESUMO.....	31
ABSTRACT.....	32
1 INTRODUÇÃO.....	33
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
3 RESULTADOS	37
3.1 Clínicos	37
3.2 Laboratoriais.....	38
3.3 Endoscopia Digestiva Alta (EDA)	39
3.4 Histopatológicos.....	43
4 DISCUSSÃO.....	48
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
6 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	54
ANEXOS.....	58

RESUMO

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são amplamente utilizados no tratamento da dor aguda e crônica em pequenos animais. Entretanto, o uso prolongado destes fármacos provoca efeitos deletérios no trato gastrointestinal, células sanguíneas e rins, atribuídos principalmente à inibição da enzima cicloxigenase (COX) e à diminuição na síntese de prostaglandinas protetoras de mucosa gástrica. O objetivo desta pesquisa foi avaliar e comparar os possíveis efeitos adversos após a administração de carprofeno e meloxicam por 28 dias consecutivos em cães clinicamente saudáveis. Foram escolhidos aleatoriamente dezesseis cães clinicamente saudáveis, divididos em três grupos: grupo controle negativo (n=4), grupo tratado com carprofeno (n=6) e grupo tratado com meloxicam (n=6). Os grupos foram tratados e avaliados durante 28 dias. O grupo controle não apresentou alterações nos parâmetros clínicos e laboratoriais. Os cães tratados com carprofeno apresentaram episódios isolados de êmese e diarreia, sem apresentar alterações em células sanguíneas ou na função renal. O grupo tratado com meloxicam apresentou alterações clínicas gastrointestinais significativas ao 15º dia do tratamento, sem apresentar alterações nos parâmetros laboratoriais avaliados. A endoscopia digestiva alta apresentou lesões de mucosa gástrica leve à moderada nos grupos tratados e no grupo controle, antes e após o tratamento. Não foi observada correlação entre os resultados macroscópicos e microscópicos.

PALAVRAS-CHAVE: Anti-inflamatórios Não Esteroidais; Efeitos Deletérios; Endoscopia; Mucosa Gástrica.

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used for the treatment of chronic and acute pain in small animals. However, prolonged use of these drugs can cause deleterious effects in the gastrointestinal tract, blood cells and kidneys, which are mainly attributed to the inhibition of cyclooxygenase enzyme (COX) and also through the decrease in the synthesis of protective prostaglandins in gastric mucosa. The aim of this study was to evaluate and compare the adverse effects after administration of carprofen and meloxicam in healthy dogs. Sixteen dogs were randomly divided into three groups: negative control group (n = 4), carprofen-treated group (n = 6) and meloxicam-treated group (n = 6). The groups were treated and evaluated for 28 days. The control group showed no changes in both clinical and laboratory parameters. The dogs treated with carprofen presented isolated episodes of vomiting and diarrhea, without any changes related to blood cells or kidney function. The group treated with meloxicam showed significant clinical gastrointestinal variations at the 15th day of treatment, with no changes in laboratory parameters. Endoscopy showed gastric mucosal lesions from mild to moderate among the three groups, before and after treatment. It was not observed any correlation between the macroscopic and microscopic results.

KEYWORDS: Non-steroidal Anti-inflammatory; Collateral Effects; Endoscopy; Gastric Mucosa.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO 1	12
Figura 1 – Imagem de úlcera gástrica ao ultrassom	22
Figura 2 – Erosões planas em antro (A) e enantema e pontos hemorrágicos em antro.....	24
CAPÍTULO 2	30
Quadro 1- Sistema Lanza modificado de graduação de lesões macroscópicas de mucosa gástrica	36
Quadro 2 – Escores atribuídos a lesões microscópicas de mucosa gástrica.....	37
Figura 1 - Imagens endoscópicas dos cães do grupo controle no dia 0 e no dia +28.....	40
Figura 2 - Imagens endoscópicas dos cães do grupo carprofeno no dia 0 e no dia +28.....	41
Figura 3-Imagens endoscópicas dos cães do grupo meloxicam no dia 0 e + 28.....	41
Gráfico 1 - Escores inicial e final de macroscopia encontrados na região de antro gástrico nos cães tratados com carprofeno.....	42
Gráfico 2 - Escores inicial e final de macroscopia encontrados na região de piloro nos cães tratados com carprofeno.....	42
Gráfico 3 - Escores inicial e final de macroscopia encontrados na região de antro nos cães tratados com meloxicam	43
Figura 4 – Fotomicrografia de corte histológico de corpo gástrico de cão antes do tratamento com carprofeno.....	44
Figura 5 - Fotomicrografia de corte histológico de incisura angular de cão após o tratamento com carprofeno.....	44
Gráfico 4 - Escores inicial e final de microscopia encontrados na região de corpo nos cães tratados com carprofeno.....	45
Figura 6 - Fotomicrografia de corte histológico de piloro de cão antes do tratamento com meloxicam.....	46
Figura 7 - Fotomicrografia de corte histológico de duodeno de cão após o tratamento com meloxicam	46
Gráfico 5 - Escores encontrados na região de incisura angular comparando os três grupos ao final dos tratamentos	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	- Anti-inflamatórios não esteroidais
COX-1	- Cicloxigenase 1
COX-2	- Cicloxigenase 2
COX-3	- Cicloxigenase 3
EDTA	- Ácido etileno diaminotetracético
NSAID	- Non steroidal anti-inflammatory
PCR	- Polimerase em cadeia
PUCPR	- Pontifícia Universidade Católica do Paraná
HE	- Hematoxilina eosina
WS	- Warthin Starry
VGM	- Volume Globular Médio
C	- Controle
CAR	- Carprofeno
MEL	- Meloxicam

CAPÍTULO 1
O PAPEL DOS AINEs NA GASTRITE PRIMÁRIA EM CÃES
(The Role of AINEs in Dogs Primary Gastritis)

O PAPEL DOS AINEs NA GASTRITE PRIMÁRIA EM CÃES

(The Role of AINEs in Dogs Primary Gastritis - Review)

Manuella Neiva de Mello Portugal¹; Elizabeth Erthal²; Ana Carolina Benevenuto³;
Juliany Quitzan⁴; Cláudia Turra Pimpão⁵.

¹ Mestranda em Ciência Animal – PUCPR, manuportu@hotmail.com

² Aluna da graduação do curso de Medicina Veterinária – PUCPR

³ Mestranda - USP

⁴ Doutora em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais – PUCPR

⁵ Professora Titular da Farmacologia e Toxicologia Veterinária e Coordenadora do Curso de Medicina Veterinária - PUCPR

RESUMO : A presente revisão tem por objetivo discorrer sobre os aspectos patofisiológicos e diagnósticos da gastrite primária em cães, associada ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Os sinais clínicos são inespecíficos e incluem: vômito, anorexia, dor abdominal epigástrica, hematêmese, melena, diarreia e perda de peso. O diagnóstico da gastrite aguda é determinado com base na anamnese, exame físico podendo ser utilizada a gastroduodenoscopia para confirmação diagnóstica por avaliação direta da mucosa gástrica.

PALAVRAS-CHAVE: Diagnóstico; Gastroduodenoscopia; Mucosa Gástrica.

ABSTRACT: This review aims to discuss the pathophysiological and diagnostic aspects of primary gastritis in dogs, associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The clinical signs are nonspecific and include: vomiting, anorexia, epigastric pain, hematemesis, melena, diarrhea and weight loss. The diagnosis of acute gastritis is determined based on history, physical examination and the gastroduodenoscopy for diagnostic confirmation by direct evaluation of the gastric mucosa.

KEYWORDS: Diagnosis; Gastroduodenoscopy; Gastric Mucosa.

1. INTRODUÇÃO

Inflamação crônica ou aguda da mucosa gástrica é considerada um desafio diagnóstico em pequenos animais, já que muitas doenças de origem metabólica, neoplásica, entre outras, também podem ocasionar sinais clínicos de doença gástrica (SUM et al., 2009). A gastrite primária ocorre comumente em cães e gatos, causada por fatores como ingestão de corpo estranho, intolerância ou alergia alimentar, infecções virais, bacterianas ou parasitárias, medicamentos, entre outras causas que resultam em lesão da mucosa gástrica (DeNOVO, 2005; SUM et al., 2009).

O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é uma das causas mais comuns de gastrite e doença gástrica erosivo-ulcerativa em cães (WEBB et al., 2003; DeNOVO, 2005), devido a sua ação deletéria sobre a mucosa do trato gastrointestinal (BOOTHE, 2001; DeNOVO, 2005). Hematêmese e melena são sinais secundários ao sangramento gástrico, em decorrência de doença gástrica erosiva ulcerativa (SULLIVAN et al., 1998; DeNOVO, 2005).

Apesar do conhecimento acerca deste efeito colateral inerente aos anti-inflamatórios, o uso destes medicamentos se faz necessário para o tratamento da dor aguda, tanto de origem traumática como cirúrgica, por apresentarem efeitos antipirético, analgésico e anti-inflamatório. Além disso, são fármacos recomendados para o controle da dor crônica em pacientes com osteoartrose e portadores de neoplasias (LASCELLES et al., 2005).

A presente revisão foi realizada considerando-se a necessidade frequente da recomendação desta classe farmacológica, enfatizando porém sua importância na etiologia e correto diagnóstico de gastrite em cães.

2. CAUSAS DE GASTRITE PRIMARIA EM CÃES

Ingestão de lixo, sobras de alimentos, alimentos crus, estragados, ou de corpos estranhos são causas frequentes de gastrite aguda em cães (WEBB et al., 2003; SUM et al., 2009). Corpos estranhos são observados principalmente em animais jovens (SUM et al., 2009), pois causam dano direto a barreira da mucosa gástrica ou podem se instalar no piloro, resultando em gastrite aguda, ulceração e/ou obstrução gástrica (WEBB et al., 2003).

Helicobacter pylori é um microrganismo conhecido na medicina como agente responsável por gastrite crônica, úlcera péptica, adenocarcinoma e linfoma gástrico (HERMANS et al., 1995; WEBB et al., 2003; TAKEMURA et al., 2007; CARVALHO et al., 2008). Não há relatos de cães naturalmente infectados por *H. pylori* (SOUZA et al., 2004), porém, 80% dos cães saudáveis albergam uma variedade de *Helicobacter* spp (HERMANS et al., 1995; WEBB et al., 2003).

Apesar da associação do *Helicobacter* com a doença clínica no homem, há pouca informação sobre a relação do gênero *Helicobacter* e sua real patogenicidade na enfermidade gástrica nos animais (TAKEMURA et al., 2007; CARVALHO et al., 2008; SUM et al., 2009).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são muito utilizados na medicina veterinária e relacionados a uma das causas mais comuns de gastrite primária e doença gástrica erosivo-ulcerativa (WEBB et al., 2003; DeNOVO, 2005). Essa sensibilidade é atribuída principalmente à inibição da enzima cicloxigenase (COX) e à diminuição na síntese de prostaglandinas protetoras de mucosa (BOOTHE, 2001; WEBB et al., 2003; DeNOVO, 2005).

Além dos anti-inflamatórios não esteroidais, os corticosteróides, antibióticos e quimioterápicos são potenciais causadores de gastrite aguda, anorexia e vômito em cães (WEBB et al., 2003).

2.1 Principais AINEs

2.1.1 Meloxicam

O meloxicam é amplamente utilizado no tratamento da dor crônica como osteoartrites e na dor aguda pós-cirúrgica (ANDRADE et al., 2008) devido a suas propriedades analgésicas, antipirética e anti-inflamatória (PIMPÃO et al. 2009). É um AINEs derivado do ácido enólico com inibição preferencial da COX-2. Sua especificidade para COX-2 foi somente cerca de dez vezes maior que aquela para COX-1, apontada em testes *in vivo* em humanos (CARVALHO et al., 2004). Em cães possui longa meia-vida, com eliminação em torno de 20 horas após a administração, o que permite sua aplicação em dose única diária (BOOTHE, 2001; TASAKA, 2006; ANDRADE et al., 2008), atingindo seu nível ótimo de eficácia em cinco a seis horas após administração oral (TASAKA, 2006; ANDRADE et al., 2008).

Estudos têm demonstrado melhor tolerância dos pacientes ao meloxicam e maior segurança deste fármaco em relação aos seus efeitos adversos (CASTRO et al., 1999; BOOTHE, 2001; COSTA et al., 2007a; ANDRADE et al., 2008). Avaliações de mucosa gástrica por endoscopia demonstraram segurança na administração do meloxicam em cães saudáveis, na dose terapêutica de 0,1 mg/kg por 21 dias, uma vez que os animais tratados apresentaram lesões de baixa gravidade em região de antro e piloro, sem qualquer alteração clínica ou laboratorial durante o experimento (COSTA et al., 2007a). Em outro estudo, porém semelhante, acrescentando análise histopatológica por biopsias de mucosa gástrica, os autores demonstraram a tolerância de cães a doses terapêuticas do meloxicam, revelando lesões de mucosa leve, caracterizadas por discreto infiltrado de células mononucleares em mucosa fúndica (CASTRO et al., 1999).

Por outro lado, o meloxicam apresenta estreita margem de segurança, produzindo efeitos deletérios dose dependentes. Em experimento onde foi avaliado o efeito deletério do fármaco na função renal, os animais que receberam cinco e dez vezes a dose recomendada apresentaram alterações significativas (ALENCAR, 2002). Segundo Alencar et al.(2003) há efeito deletério deste ativo nas células sanguíneas e no sistema gastrintestinal de cães tratados com diferentes doses do fármaco, os animais tratados com a dose de 1,0 mg/kg apresentaram anemia, leucocitose, neutrofilia e linfopenia e 100% dos cães tratados com a dose de 2,0 mg/kg apresentaram alterações hematológicas e gastrointestinais graves. Ambos os grupos apresentaram inapetência, vômitos profusos, diarréia sanguinolenta e ulcerações gastrintestinais, sendo os achados de maior gravidade encontrados nos animais do grupo tratado com 2,0 mg/kg do fármaco (ALENCAR et al., 2003).

2.1.2 Carprofeno

O carprofeno é um anti-inflamatório não esteroide da classe dos ácidos propiônicos, com efeitos antipirético, analgésico e anti-inflamatório (PIMPÃO et al., 2009). É muito utilizado no tratamento de osteoartrites em cães (BOOTHE, 2001) e para analgesia pós-operatória com bons resultados quando administrado no período pré-operatório (BOOTHE, 2001; ANDRADE et al., 2008).

Seu mecanismo de ação não está bem esclarecido, porém é um inibidor relativamente seletivo da COX-2 e inibidor da fosfolipase A₂. Tem metabolismo

hepático e em cães tem um tempo de meia vida de aproximadamente 8 horas após administração oral (REIMER et al., 1999; BOOTHE, 2001). O pico de concentração plasmática é atingido entre uma e três horas após a administração (ANDRADE et al., 2008).

Além de sua eficácia no controle da dor, é um AINEs seguro (BOOTHE, 2001), que provoca menor toxicose renal e gastrointestinal quando comparado a outros AINEs (GUÉRIOS et al., 2002). Cães tratados por 30 dias consecutivos com o carprofeno na dose de 2,2 mg/Kg a cada 12 horas não apresentaram sinal clínico ou gastroscópico de alterações. Neste estudo, apenas 1 cão (14%) apresentou hiperemia leve de fundo gástrico (GUÉRIOS et al., 2002). Em outro estudo comparativo, realizado com cães tratados com etodolaco e carprofeno na dose terapêutica por 28 dias consecutivos, não houve diferença significativa nas lesões gastroduodenais entre os grupos tratados quando comparados com o grupo placebo. Um cão tratado com o carprofeno, na última endoscopia, apresentou erosões e hemorragia petequial em mucosa gástrica, porém sem sinais clínicos de alterações (REIMER et al., 1999).

Reações adversas relacionadas ao carprofeno incluem vômito, diarreia, letargia e inapetência. Efeitos colaterais ocorrem em uma incidência de 0,2%, sendo que 0,02% correspondem a efeitos hepatotóxicos. Pacientes geriátricos têm maior probabilidade de desenvolver hepatopatia secundária ao uso do carprofeno (BOOTHE, 2001). Exerce pouco ou nenhum efeito na agregação plaquetária (ANDRADE et al., 2008).

2.1.3 Cetoprofeno

O cetoprofeno é um potente antiinflamatório, analgésico e antipirético derivado do ácido propiônico (BOOTHE, 2003). É inibidor de dupla ação, atuando tanto sobre a cicloxigenase quanto a lipoxigenase (BOOTHE, 2003).

Em humanos o cetoprofeno é utilizado no tratamento da artrite reumatoide, neoplasias e no controle da dor pós-operatória, com resultado eficaz (BOOTHE, 2003).

Quando administrado via oral, é absorvido rapidamente no trato gastrointestinal. Entretanto pode atingir concentrações plasmáticas mais elevadas em cães, quando administrado via intravenosa (BOOTHE, 2003).

Reações adversas incluem principalmente as alterações em trato gastrointestinal superior. Em humanos existem relatos de cefaleia e vertigens relacionadas ao uso deste AINE e a ocorrência de nefrite (BOOTHE, 2003).

2.1.4 Salicilatos

O ácido acetilsalicílico e o salicilato de sódio foram os medicamentos do grupo dos salicilatos mais utilizados na medicina veterinária no final do século XIX. O ácido acetilsalicílico tornou-se mais aceito devido ao maior potencial terapêutico e menor toxicidade. Têm propriedades analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas além de inibir a agregação plaquetária (TASAKA, 1999).

Nos cães o tempo de meia vida é cerca de 8 horas e nos gatos 38 horas (TASAKA, 1999; BOOTHE, 2003). Devido à variabilidade individual existente na eliminação do fármaco entre os animais, o monitoramento terapêutico é recomendado para assegurar que as concentrações terapêuticas sejam atingidas evitando as concentrações tóxicas (BOOTHE, 2003).

Quando administrado em altas doses, inibe a cicloxigenase e lipoxigenase (TASAKA, 1999). É recomendado no tratamento de dores leves a moderadas, devido a lesões de pele, em dentes ou sistema musculoesquelético (TASAKA, 1999).

A superdosagem tóxica manifesta-se por depressão, vômito, hipertermia e convulsões (BOOTHE, 2003). Além disso, acidose metabólica e distúrbios hemorrágicos podem ser evidentes (BOOTHE, 2003). Os gatos apresentam pequena concentração de glicuronil-transferase, enzima participante na metabolização do ácido acetilsalicílico. Portanto, o uso de dosagem inadequada em felinos resulta em intoxicação manifestada por sinais de depressão, anorexia, hemorragia gástrica, vômitos, anemia, hepatite e hipertermia (TASAKA, 1999; BOOTHE, 2003).

3 PATOFISIOLOGIA DA GASTRITE SECUNDÁRIA AOS AINEs

O estômago pode ser dividido em três regiões: região glandular cárdica, glandular fúndica e pilórica (SAMUELSON, 2007). A porção glandular na região fúndica é mais desenvolvida nos cães, quando comparada a região cárdica a pilórica (SAMUELSON, 2007). São glândulas responsáveis pela secreção de muco,

pertencente a uma barreira de proteção que evita a difusão dos íons hidrogênio presentes no lúmen gástrico, para o tecido (SAMUELSON, 2007). Esta barreira é composta basicamente por quatro fatores que representam a primeira linha de defesa contra agressões à mucosa: alta resistência elétrica de membrana celular, secreção de muco e bicarbonato, ação das prostaglandinas endógenas e o mecanismo de restituição celular (ARGENZIO, 1996; SULLIVAN et al., 1998; WEBB et al., 2003;).

Inflamação pode ocorrer em qualquer tecido vascularizado e manifesta-se basicamente com cinco sinais: calor, hiperemia, dor, edema e perda de função. Em processos inflamatórios acompanhados por hemorragia, vasoconstrição é a primeira resposta a injúria tecidual. Com a evolução do processo, dentro de cinco a dez minutos ocorrem vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular de pequenos vasos. Eritrócitos, leucócitos e plaquetas aderem ao endotélio onde há formação de fibrina (BOOTHE, 2001).

Diante de uma lesão superficial de mucosa, sem injúria vascular, as células adjacentes migram para o foco da lesão e uma densa rede de capilares da submucosa fornece oxigênio e nutrientes para as necessidades metabólicas celulares, secreção de muco e bicarbonato para rápida renovação celular. A prostaglandina E aumenta a secreção de muco e bicarbonato, regula o fluxo sanguíneo da mucosa, estimula o crescimento das células epiteliais e inibe a secreção de ácido (ARGENZIO, 1996; SULLIVAN et al., 1998; DeNOVO, 2005;).

A ocorrência de erosão gastroduodenal e úlcera gástrica em consequência ao uso de AINEs refletem a inibição da COX-1 e prostaglandinas mediadoras da secreção do muco gástrico e do bicarbonato, da epiteliação da mucosa e do aumento do suprimento sanguíneo (BOOTHE, 2001). A deficiência da barreira protetora leva a lesão vascular e consequente difusão do ácido gástrico, pepsina e lipase (BOOTHE, 2001; WEBB et al., 2003). A cascata inflamatória estimula maior secreção ácida e maior dano a mucosa, com aumento da permeabilidade celular, alterando o fluxo sanguíneo microvascular. Estes eventos resultam em erosão, ulceração, hipóxia, hemorragia, edema e necrose (WEBB, 2003).

A maioria dos anti-inflamatórios bloqueia tanto a COX-1 como a COX-2 resultando os efeitos colaterais como gastrites difusas ou localizadas, gastroenterites hemorrágicas e nefrotoxicose (ALENCAR et al., 2003; TASAKA, 2006; ARAUJO et al., 2007).

Fármacos com ação seletiva para a COX-2 têm sido estudados trazendo novas perspectivas na terapia anti-inflamatória em cães, visando minimizar os efeitos colaterais (BOOTHE, 2001; TASAKA, 2006). Contudo, a seletividade para COX-2 é relativa. Fármacos seletivos inibem a COX-2 em concentração menor que a necessária para inibir a COX-1, tornando-se mais seguro (BOOTHE, 2001).

Mesmo os inibidores seletivos de COX-2 já foram associados à doença gástrica erosivo-ulcerativa em cães, embora em menor frequência quando comparado aos AINEs não seletivos (DeNOVO, 2005).

Estudos têm observado que a COX-1 além de estar relacionada à produção de prostaglandinas responsáveis pela homeostase celular, também participa na síntese de prostaglandinas relacionadas ao processo inflamatório. Bem como a COX-2 também intervém em funções fisiológicas importantes (LANDONI, 2005). Recentemente pesquisas têm descrito uma terceira variante da ciclooxigenase denominada COX-3, distribuída principalmente no córtex cerebral, medula espinhal e coração (CARVALHO et al., 2004).

Antro, piloro e curvatura menor são as regiões gástricas mais suscetíveis a lesões induzidas por AINEs, por apresentarem capilares mais finos e menor número de anastomoses entre os vasos (ARAÚJO et al., 2007). O aspecto das lesões pode variar de eritemas superficiais a erosões ou ulcerações (SULLIVAN et al., 1998; WEBB et al., 2003). A gravidade das lesões de mucosa está diretamente relacionada com a gravidade dos sinais clínicos e ocorrência de melena e hematêmese (WEBB et al., 2003).

Costa et al.(2007b) relatam que o uso de anti-inflamatórios não esteroidais em cães portadores de *Helicobacter spp.*, não influencia diretamente na incidência e gravidade das lesões de mucosa gastroduodenal.

Os fatores de risco para ocorrência de erosões e úlceras gástricas induzidas pela terapia com AINEs inclui dosagens elevadas, tempo prolongado de tratamento, aumento na acidez gástrica e administração simultânea com fármacos que potencializam os efeitos deletérios dos AINEs (HALL, 2005; DeNOVO, 2005).

4 DIAGNÓSTICO

4.1 Clínico

O diagnóstico da gastrite aguda é determinado com base na anamnese e exame físico (HALL, 2000). O cão pode apresentar início agudo de vômito, com exacerbação do quadro quando o animal ingere alimento ou água. O vômito pode apresentar conteúdo alimentar, biliar e eventualmente sangue. O exame físico pode apresentar sinais de desidratação e anorexia (GANDOLFI, 1998; HALL, 2000; DeNOVO, 2005).

Por outro lado, pacientes com gastrite erosiva ulcerativa podem apresentar vômito intermitente, hematêmese ou melena. O exame físico em geral está normal, porém pode haver sinais de anemia e epigastralgia (DeNOVO, 2005).

Cães com úlcera gástrica perfurada apresentam início súbito de fraqueza, forte epigastralgia, hipertermia, choque, distensão abdominal e peritonite (HALL, 2000).

4.2 Laboratorial

Os parâmetros laboratoriais, em geral apresentam alterações mínimas (HALL, 2000), embora o leucograma de estresse, hiperalbuminemia secundária a desidratação e alterações eletrolíticas podem ser notadas (HALL, 2000).

Hemogramas completos em geral são normais (SULLIVAN et al., 1998; DeNOVO, 2005). No entanto, podem apresentar anemia regenerativa ou arregenerativa em pacientes com hemorragia gástrica aguda, dependendo do tempo de sangramento (SULLIVAN et al., 1998; DeNOVO, 2005).

Resultados de testes bioquímicos e urinálise normais eliminam a maioria das causas metabólicas de doença gástrica (DeNOVO, 2005).

4.3 Diagnóstico por Imagem

Radiografias abdominais não são significativas, a menos que haja suspeita de corpo estranho ou evidência de ingestão de metal pesado (HALL, 2000). Sinais decorrentes de gastrite aguda e úlcera gástrica raramente são visualizados em

exames radiográficos. Úlceras gástricas profundas podem ser visualizadas em exame radiográfico simples se o estômago estiver preenchido por conteúdo gasoso radioluscente, que provoca um contraste negativo (SULLIVAN et al., 1998; DeNOVO 2005). Porém, um exame radiográfico simples ou contrastado normal não descarta a presença de desordem gástrica (TAMS, 2011).

O aspecto ultrassonográfico da gastrite varia com o tempo de duração do processo, a extensão da lesão e a presença de complicações (FROES, 2004; PENNICK, 2005). A intensidade do processo inflamatório pode ser correlacionada com a severidade das alterações ultrassonográficas (FROES, 2004). Porém, os achados são pouco específicos e coincidem em diferentes doenças (KONDE et al., 2005; PENNICK, 2005).

A úlcera gástrica pode ser caracterizada ao ultrassom pelo espessamento localizado da parede gástrica com ou sem sinal de interrupção da mucosa ou cratera da úlcera (Figura 1). Associado a estes sinais, o estômago pode apresentar acúmulo de fluido e hipomotilidade (PENNICK, 2005). A ultrassonografia é um método diagnóstico útil na avaliação de potenciais complicações de úlceras gástricas como: perfuração, hemorragia e obstrução (FROES, 2004; PENNICK, 2005). Por outro lado, mesmo com equipamentos de alta resolução, tem sido difícil a identificação da úlcera gástrica ao exame ultrassonográfico (FROES, 2004).



Figura 1 – Imagem de uma úlcera gástrica ao ultrassom.
Nota: Úlcera gástrica em topografia de antro gástrico. Na imagem visualiza-se estômago repleto por conteúdo fluido, espessamento localizado da parede gástrica com sinal de interrupção da mucosa (marcadores).

A endoscopia é o método mais sensível para diagnosticar gastrite e úlcera gástrica (HALL, 2000; FROES, 2004).

4.4 Endoscopia digestiva alta

A gastroduodenoscopia ou endoscopia digestiva alta é um método diagnóstico que permite a visualização direta da mucosa gastroduodenal juntamente com a obtenção de amostras teciduais de esôfago, estômago e duodeno (SULLIVAN et al., 1998; SUM et al., 2009; DeNOVO 2005; TAMS, 2011). A importância da endoscopia no diagnóstico das gastrites fundamenta-se que na maioria das vezes o espécime para exame histológico é obtido por esta via, embora exista uma discrepância entre os diagnósticos endoscópicos e histopatológicos (MEIRELLES FILHO et al., 1994; SUM et al., 2009).

A gastroduodenoscopia deve ser indicada em paciente com histórico de vômito agudo que persista por mais de 3 a 4 dias mesmo com tratamento, vômito crônico e intermitente (recorrente por mais de 2 a 3 semanas) ou hematêmese. Este exame é pouco realizado em pacientes com quadros de vômito agudo, a não ser que haja suspeita de corpo estranho ou úlcera gástrica (TAMS, 2011).

A gastrite endoscópica deve ser quantificada como leve, moderada ou intensa, salientando-se sua topografia (antro, corpo, pangastrite). São condições a serem avaliadas por endoscopia: edema, enantema (Figura 2B), friabilidade, exsudato, erosão plana (Figura 2A), erosões elevadas, hiperplasia ou hiperrugosidade das pregas, atrofia, vasos da submucosa, pontos hemorrágicos intraluminais (Figura 3B) e padrão nodular da mucosa (MEIRELLES FILHO et al., 1999).

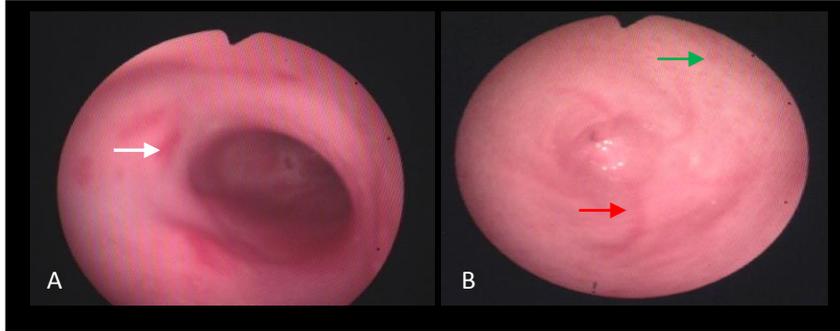


Figura 2 – A) Erosões planas em mucosa de antro pilórico (setas brancas). B) Enantema (seta vermelha) e petéquias (seta verde) em mucosa de antro pilórico.

Enantema de mucosa é a primeira alteração visualizada em cães com gastrite, devido à alteração vascular. Outros achados incluem irregularidade de mucosa (erosões, úlceras), folículos linfóide proeminentes, refluxo biliar pode estar presente no antro gástrico (SUM et al., 2009).

Existem basicamente dois tipos de úlcera gástrica visualizada em cães: úlcera grande e isolada, profunda, com bordos elevados podendo conter fibrina (comparadas a crateras lunares); ou úlceras pequenas, múltiplas e superficiais (SUM et al., 2009). A úlcera pode estar com sangramento ativo durante a endoscopia e pode ter aspecto de borra de café devido à digestão parcial do sangue (SUM et al., 2009). O exame endoscópico é efetivo e de grande valia no monitoramento da resposta do paciente ao tratamento de úlcera gástrica (TAMS, 2011).

4.4.1 Biopsia

Raramente a gastrite aguda justifica confirmação por biopsia e histopatologia (HALL, 2000). Por outro lado, a biopsia por endoscopia é um método menos invasivo de coleta quando comparado a laparotomia exploratória abdominal (TAMS, 2005).

Mesmo que o aspecto macroscópico seja normal, vários fragmentos de mucosa gastroduodenal devem ser obtidos para análise histopatológica com o intuito de melhorar a acurácia diagnóstica (DENOVO 2005; TAMS, 2011). Recomenda-se a coleta de 6 a 8 amostras de diferentes regiões de corpo e fundo gástrico e aproximadamente 8 amostras de duodeno (TAMS,2005; SUM et al., 2009; TAMS, 2011). Amostras coletadas da superfície de pregas gástricas são bem significativas, por outro lado a obtenção de amostras adequadas de antro apresenta maior

dificuldade, quando comparada a outras regiões do estômago (TAMS, 2005; TAMS, 2011).

As biopsias gástricas devem ser coletadas somente após avaliação de toda a mucosa gastroduodenal e após a coleta de biopsias de duodeno (SUM et al., 2009; TAMS, 2011).

Nem sempre as amostras são suficientes para um diagnóstico definitivo, já que as amostras são de tamanho relativamente pequeno. Portanto, múltiplas amostras devem ser coletadas do mesmo local de lesão, fazendo com que a pinça fórceps seja introduzida mais profundamente no tecido a cada coleta (TAMS, 2005). Amostras de regiões ulceradas são mais significativas quando coletadas da região de transição entre o tecido normal e o alterado. Além disso, não é recomendada a coleta de biopsia do centro da lesão para evitar perfuração da parede gástrica (SUM et al., 2009). Pólipos gástricos são seguramente diagnosticados por biopsia endoscópica (TAMS, 2005).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gastrite secundária ao uso de AINEs é uma afecção de comum ocorrência na clínica de pequenos animais e manifesta-se com sinais clínicos inespecíficos. Anamnese e exames clínicos minuciosos são fundamentais no diagnóstico e sucesso terapêutico. Contudo os exames laboratoriais, exames complementares de imagem e endoscopia digestiva alta tem fundamental importância no auxílio diagnóstico, determinação da causa e agente etiológico.

6 REFERÊNCIAS

ALENCAR, M.M.A; PINTO, M.T; OLIVEIRA, D.M; PESSOA, A.W.P; CÂNDIDO, I.A; GOMES, C.V; COELHO, H.S.M; ROCHA, M.F.G. Avaliação da atividade farmacológica do meloxicam sobre a função renal em cães. **Ciência Animal**, v.12, n.1,p.25-33, 2002.

ALENCAR, M.M.A; PINTO, M.T; OLIVEIRA, D.M; PESSOA, A.W.P; CÂNDIDO, I.A; GOMES, C.V; COELHO, H.S.M; ROCHA, M.F.G. Margem de segurança do meloxicam em cães: efeitos deletérios nas células sanguíneas e trato gastrointestinal. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.33, n.3, p.525-532, 2003.

ANDRADE, J.S.D; ALMEIDA, R.M. Carprofeno e meloxicam na analgesia preventiva em cães. **Medvep**, v.6, n.18, p.151-158, 2008.

ARAÚJO, K.P.C; BLAZQUEZ, F.J.H. Anatomia microvascular do estômago canino e lesão gástrica provocada por anti-inflamatório não esteróides. In: **Brazilian Journal of Veterinary Animal Science**, São Paulo, v.44, suplemento, p. 14-18, 2007.

ARGENZIO, R. A. Funções secretórias do trato gastrintestinal. In: SWENSON, M.J; REECE, W.O. **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.319-329.

BOOTHE, D.M. Anti-inflammatory Drugs. In: BOOTHE, D.M. **Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics**. First edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001,p.281-311.

BOOTHE, D.M. Drogas Analgésicas, Antipiréticas e Antiinflamatórias. In:ADAMS, R. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. Oitava edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.361-367.

CARVALHO, G.D; PINTO, P.S.A; VILORIA, M.I.V; NERO, L.A. Aspectos zoonóticos de *Helicobacter* spp. **Bioscience Journal**, v.24, n.4, p.121-130, 2008.

CARVALHO, W.A; CARVALHO, R.D.S; SANTOS, F.R. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxigenase-2 – Avanços Terapêuticos. In: **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n.3, p. 448-464, 2004.

CASTRO, M.B; DEVELLEY, F.F; AZARIAS, R.E.G.R; MOURÃO, G.B; MARCOS, H.R.D; BARBODA, A.M.L; GONÇALVES, P.P; CAETANO, F.A.M; PEREIRA, C.L. Achados Clínicos, Gastroscópicos e Histopatológicos em Cães (*Canis Familiaris*) Tratados com Meloxicam (Metacam®). **ARS Veterinaria – Revista de medicina veterinária e zootecnia UNESP**, v.15, n.3,p.154-159, 1999.

COSTA, P.R.S; ARAUJO,R.B; COSTA,M.C; MAIA,R.E.N. Endoscopia gastroduodenal após administração de nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.4, p.903-909, 2007a.

COSTA, P.R.S; ARAUJO, R.B; COSTA, M.C; MAIA, R.E.N; SILVA, J.C.P; MOREIRA, J.C.L; MORAES, M.P; CASTRO, L.A. Aspectos endoscópicos da mucosa gastroduodenal de cães portadores de *Helicobacter spp.* e submetidos a tratamento com nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam: estudo experimental. **Revista Ceres**, v.54, n. 316, p.526-533, 2007b.

DeNOVO, R. C. Doenças do estômago. In: TAMS, T.R. **Gastroenterologia de Pequenos Animais**. Segunda edição. São Paulo: Roca, 2005. p.155-189.

FROES, T.R. Ultra-sonografia do Trato Gastrointestinal. In: CARVALHO, C.F. **Ultra-sonografia em Pequenos Animais**. Primeira edição. São Paulo: Roca, 2004. p.147-164.

GANDOLFI, W. Testes Diagnósticos para o Trato Alimentar. In: NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Segunda edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 291 – 307.

GUÉRIOS, S.D; SPREA, G; DECONTO, I; OKAR, R.G. Exame Gastroscópico após administração oral de anti-inflamatórios não esteroidais em cães. In: **Archives of Veterinary Science** v.7, n.2, p.53-58, 2002.

HERMANS, W; KREGEL, W; BREUER, W; LECHNER,J. Helicobacter-like Organisms: Histopatological Examination of Gastric Biopsies from Dogs and Cats. **Journal Comparative Pathology**, v.112, p.307-318, 1995.

LANDONI, M.F. Anti-inflamatórios não esteroidais. In: OTERO, P.E. **Dor - Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. Primeira edição. São Paulo: Interbook, 2005. p.112-117.

LASCELLES, B.; Duncan X. Manejo da dor crônica em Pequenos Animais: terapia multimodal. In: OTERO, P.E. **Dor - Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. Primeira edição. São Paulo: Interbook, 2005. p.142-146.

KONDE, L.J; GREEN, P.A; PUGH, C.R. Radiologia e Ultrassonografia do Sistema Digestório. In: TAMS, T.R. **Gastroenterologia de Pequenos Animais**. Segunda edição. São Paulo: Roca, 2005. p.49-91.

MEIRELLES FILHO, J.S; ANDRE, E.A. Gastrites. In: Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. **Endoscopia Digestiva**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1994. p.113-125.

PENNICK, D.G. Trato Gastrintestinal. In: NYLAND, T.G; MATTON, J.S. **Ultra-som diagnóstico em Pequenos Animais**. Segunda edição. São Paulo: Roca, 2005. p.211-234.

PIMPÃO, C.T; MONTANHA, F.P; BUDZIAK, C.B; LIMA, L.A; CAPRIGLIONE, L.G.A; FIGUEIREDO, M; MIKOSZ, P. Avaliação do carprofeno e do meloxicam como antipirético em cães. In: **Revista Acadêmica Ciências Agrárias e Ambientais**, v.7, n.3, p.331-339, 2009.

REIMER, M E; JOHNSTON, S A; LEIB, M S; DUNCAN, R B; REIMER, D C; MARINI, M; GIMBERT, K. The Gastroduodenal Effects of Buffered Aspirin, Carprofen and Etodolac in Healthy Dogs. In: **Veterinary Journal Internal Medicine**, v. 13, p. 472 – 477, 1999.

VAN KRUININGEN, H.J. Sistema Gastrointestinal. In: CARLTON, W.W; McGAVIN, M. D. **Patologia Veterinária Especial de Thomson**. Segunda edição. Porto Alegre: Artmed, 1998. p.39-47.

SOUZA, M.L; KOBAYASI, S; RODRIGUES, M.A.M; SAAD-HOSSNE, R; NARESSE, L.E. Prevalência de Helicobacter em cães oriundos do biotério central da Universidade Estadual de São Paulo (UNESP)- Botucatu. In: **Acta Cirurgica Brasileira**, v.19, n. 5, p.571 – 577, 2004.

SAMUELSON, D. A. **Tratado de Histologia Veterinária**. Primeira edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 293 – 340.

SULLIVAN, M; YOOL, D.A. Gastric Disease in the Dog and Cat. **The Veterinary Journal**, v.156, n.2, p.91-106, 1998.

SUM, S; WARD, C.R. Flexible Endoscopy in Small Animals. **Veterinary Clinics Small Animal**, v.39, n.5, p.881-902, 2009.

TAKEMURA, L.S; AMUDE, A.M; CAMARGO, P.L; BRACARENSE, A.P.F.R.L. Detecção e efeitos de *Helicobacter* spp. em cães sadios e com sinais de gastrite. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.35, n.2, p.480-481, 2007.

TASAKA, A.C. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H.S; GÓRNIAK, S.L; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Segunda edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.212-220.

TAMS, T.R. Endoscopia e Laparoscopia em Gastroenterologia Veterinária. In: TAMS, T.R. **Gastroenterologia de Pequenos Animais**. Segunda edição. São Paulo: Roca, 2005. p. 93-113.

TAMS, T.R. Gastroscopy. In: TAMS, T.R; RAWLINGS, C.A. **Small Animal Endoscopy**. Third edition. Missouri: Elsevier, 2011, p.97-172.

TASAKA, A.C. Anti-inflamatórios Não-Esteroidais. In: SPINOSA, H.S; GÓRNIAK, S.L; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Quarta edição, São Paulo: Guanabara Koogan, 2006, p. 256.

WEBB, C; TWEDT, D. Canine gastritis. **Veterinary Clinics Small Animal**, v.33, p.969-985, 2003.

CAPÍTULO 2

**ACHADOS CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS APÓS A
ADMINISTRAÇÃO POR 28 DIAS CONSECUTIVOS DE CARPROFENO E
MELOXICAM EM CÃES**

*(CLINICS, GASTROSCOPICS AND HISTOPATOLOGICAL FINDINGS AFTER 28
CONSECUTIVE DAYS OF MELOXICAM AND CARPROFEN TREATMENT)*

**ACHADOS CLÍNICOS, GASTROSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS APÓS A
ADMINISTRAÇÃO POR 28 DIAS CONSECUTIVOS DE CARPROFENO E
MELOXICAM EM CÃES**

*(CLINICS, GASTROSCOPICS AND HISTOPATOLOGYCS FINDINGS AFTER 28
CONSECUTIVE DAYS OF MELOXICAM AND CARPROFEN TREATMENT)*

Manuella Neiva de Mello Portugal¹; Elizabeth Erthal²; Corinne Fernandes Alcântara³;
Thaís Knopf⁴; Ana Carolina Benevenuto⁵; Juliany Quitzan⁶; Liv Cristina Miara⁷;
Cláudia Turra Pimpão⁸

¹ Mestranda em Ciência Animal – PUCPR, manuportu@hotmail.com

² Aluna da graduação do curso de Medicina Veterinária – PUCPR

³ Residente da anestesiologia do Hospital Veterinário para animais de companhia – PUCPR

⁴ Residente do laboratório clínico do Hospital Veterinário para animais de companhia – PUCPR

⁵ Mestranda - USP

⁶ Professora Adjunta em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais – PUCPR

⁷ Professora Assistente da Patologia clínica Veterinária - PUCPR

⁸ Professora Titular da Farmacologia e Toxicologia Veterinária – PUCPR

RESUMO: Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são muito utilizados na medicina veterinária no tratamento da dor aguda e crônica, porém seu uso indiscriminado tem sido relacionado à doença gástrica erosiva ulcerativa. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos adversos de AINEs (carprofeno e meloxicam) em cães. Os 16 cães foram divididos aleatoriamente em três grupos: grupo 1 (controle negativo – sem medicação; n=4); grupo 2 (carprofeno 4,4 mg/kg, VO; n=6) e grupo 3 (meloxicam 0,1 mg/kg, VO; n=6). Todos os grupos foram submetidos à mesma rotina de tratamento por 28 dias, alimentação, avaliações clínicas, endoscópicas e laboratoriais. Os dados foram analisados por teste de *t* de student e teste de Kruskal-Wallis seguido de teste de Dunn. Com relação aos exames laboratoriais de função hepática, urinálise e hemograma completo, não houve alterações entre os grupos estudados, bem como a comparação dentro dos grupos antes e depois do tratamento, sendo que todos os valores se mantiveram dentro da normalidade. Os cães tratados com carprofeno apresentaram episódios isolados de vômito e diarreia durante o período de tratamento, enquanto os cães tratados com meloxicam apresentaram diarreia, melena e hematoquezia a partir do 14º dia de tratamento. Os cães dos três grupos avaliados apresentaram alterações macroscópicas e microscópicas de mucosa gástrica consideradas de grau leve a moderado, sem apresentar diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos. Foi possível manter a administração continuada do carprofeno durante 28 dias consecutivos, enquanto o grupo meloxicam apresentou sinais clínicos de gastropatia após o 10º dia de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Endoscopia; Efeitos Adversos: Doença Gástrica Erosivo Ulcerativa.

ABSTRACT: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in veterinary medicine in the treatment of chronic and acute pain; however its indiscriminate use has been linked to *Gastric Erosive-ulcerative Disease*. Therefore, the aim of this study was to evaluate the adverse effects of NSAIDs (carprofen and meloxicam) in dogs. Sixteen dogs were randomly divided into three groups: group 1 (negative control - no medication, n = 4), group 2 (4.4 mg carprofen / kg, PO, n = 6) and group 3 (meloxicam 0.1 mg / kg, PO, n = 6). All groups underwent the same routine of treatment, food, clinical, endoscopic and laboratory for 28 days. Data were analyzed by Student t test, and Kruskal-Wallis test, followed by Dunn test. In relation to laboratory exams of liver function, urinalysis and complete blood count, it is possible to affirm that there were no changes among groups, as well as the comparison values within groups before and after treatment, remained in accordance to the normal limits. Dogs treated with carprofen had isolated episodes of vomiting and diarrhea during the treatment, whereas the dogs treated with meloxicam presented diarrhea, melena, hematochezia, starting by 14th day of treatment. Dogs of the three groups evaluated showed macroscopic and microscopic gastric mucosal variations, from mild to moderate level, without establish significant difference (p> 0.05) between groups. It was possible to maintain the continuous administration of carprofen for 28 consecutive days, while group meloxicam showed clinical signs of gastropathy after the 10th day of treatment.

KEYWORDS: Endoscopy; Collateral Effects; *Gastric Erosive-ulcerative Disease*.

1. INTRODUÇÃO

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são muito utilizados na medicina veterinária no tratamento da dor aguda tanto de origem traumática como cirúrgica, por apresentarem efeitos antipirético, analgésico e anti-inflamatório. São indicados para o tratamento de processos inflamatórios musculoesqueléticos, tratamento de dor visceral, analgesia pré e pós-operatória (LANDONI, 2005). Além disso, são fármacos com ampla aplicação no controle da dor crônica em pacientes com osteoartrose e portadores de neoplasias (LASCELLES, 2005).

Contudo, seu uso indiscriminado, tem sido relacionado como uma das causas mais comuns de erosão e ulceração gástrica, particularmente em cães, devido a sua ação deletéria sobre a mucosa do trato gastrintestinal (DeNOVO, 2005). Essa sensibilidade é atribuída principalmente à inibição da enzima ciclooxigenase (COX) e à diminuição na síntese de prostaglandinas protetoras de mucosa (DeNOVO, 2005).

O principal mecanismo de ação dos AINEs se faz pela inibição das ciclooxigenases (COX1 e COX 2). A COX-1, expressa constitutivamente, está presente nos vasos sanguíneos, plaquetas, estômago e rins em condições fisiológicas. As prostaglandinas produzidas pela COX-1 conferem efeito citoprotetor à mucosa gástrica. A COX-2 indutiva, pode ser induzida na presença de processo inflamatório. Além disso, a COX-2 também é expressa constitutivamente em algumas regiões do encéfalo. Efeitos adversos gastrintestinais dos AINEs estão associados à supressão da expressão constitutiva da COX-1 e à baixa especificidade de inibição da COX-2 indutiva (CARVALHO et al., 2004).

Recentemente estudos *in vitro* têm descrito uma terceira variante da ciclooxigenase denominada COX-3, distribuída principalmente no córtex cerebral, medula espinhal e coração, mais sensível ao acetaminofeno do que a COX-1 e COX-2. Postulou-se que a inibição da COX-3 representaria o principal mecanismo central primário pelo qual os AINEs reduzem dor e febre (CARVALHO et al., 2004).

A maioria dos fármacos AINEs bloqueia tanto a COX-1 como a COX-2. Fármacos com ação seletiva para a COX-2 têm sido estudados trazendo novas perspectivas na terapia anti-inflamatória em cães, visando minimizar os efeitos colaterais, sobretudo relacionados às lesões gastrintestinais e renais (TASAKA, 2006). Como relatam Guérios et al. (2002) ao avaliar por endoscopia digestiva alta, pacientes tratados com AINEs seletivos para COX-2: as lesões gástricas encontradas ao término do tratamento concluíram que são de baixa gravidade ou

cl clinicamente insignificantes. Entretanto, é possível encontrar pesquisas apontando que mesmo os inibidores seletivos de COX-2 já foram associados à erosão e ulceração gástrica em cães, embora com frequência muito menor do que AINEs não seletivos (ALENCAR, 2003; DeNOVO, 2005).

O meloxicam é um fármaco amplamente utilizado no tratamento da dor aguda pós-cirúrgica e crônica como osteoartrites (ANDRADE, 2008). É um AINEs enólico com inibição preferencial da COX-2, porém com especificidade para COX-2 apenas dez vezes maior do que para COX-1 (CARVALHO et al., 2004). Em cães possui longa meia-vida, tendo eliminação em torno de 20 horas após a administração, o que permite sua aplicação em dose única diária, atingindo seu nível ótimo de eficácia em cinco a seis horas após administração oral (TASAKA, 2006; ANDRADE, 2008).

Estudos têm demonstrado melhor tolerância dos pacientes ao meloxicam e maior segurança deste fármaco em relação aos seus efeitos adversos (CASTRO, 1999; COSTA et al., 2007a; ANDRADE, 2008). Por outro lado, é um fármaco com estreita margem de segurança, produzindo efeitos deletérios dose dependentes.

O carprofeno é um AINEs da classe dos ácidos propiônicos, com efeitos antipirético, analgésico e anti-inflamatório. É muito utilizado no tratamento de osteoartrites em cães (BOOTHE, 2001) e para analgesia pós-operatória com bons resultados quando administrado no período pré-operatório (BOOTHE, 2001; ANDRADE, 2008). Seu mecanismo de ação não está bem esclarecido, porém é um inibidor relativamente seletivo da COX-2 e inibidor da fosfolipase A₂. Tem metabolismo hepático e em cães tem um tempo de meia vida de aproximadamente 8 horas após administração oral (REIMER, 1999; BOOTHE, 2001). O pico de concentração plasmática é atingido entre uma e três horas após a administração (ANDRADE, 2008). Além de sua eficácia no controle da dor, é um AINEs seguro (BOOTHE, 2001), que provoca menor toxicose renal e gastrintestinal quando comparado a outros AINEs (GUÉRIOS et al., 2002).

Reações adversas relacionadas ao carprofeno incluem vômito, diarreia, letargia e inapetência. Efeitos colaterais ocorrem em uma incidência de 0,2%, sendo que 0,02% correspondem a efeitos hepatotóxicos. Pacientes geriátricos têm maior probabilidade de desenvolver hepatopatia secundária ao uso do carprofeno

(BOOTHE, 2001). Exerce pouco ou nenhum efeito na agregação plaquetária (ANDRADE, 2008).

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os possíveis efeitos adversos após a administração de carprofeno e meloxicam por 28 dias consecutivos em cães clinicamente saudáveis.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para este estudo foram utilizados aleatoriamente dezesseis cães clinicamente saudáveis, sem raça definida, fêmeas e machos, jovens e adultos, provenientes do canil do curso de Medicina Veterinária da PUCPR. Este estudo teve aprovação do comitê de ética/PUCPR no uso de animais sob número 568.

Todos os animais foram avaliados clínica e laboratorialmente (hemograma completo, coproparasitológico, urinálise, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, uréia e creatinina) antes do início do experimento para selecionar animais sem alterações sugestivas de doença.

Os cães foram divididos aleatoriamente em três grupos: grupo 1 (controle negativo – sem medicação; n=4); grupo 2 (carprofeno 4,4 mg/kg, VO; n=6) e grupo 3 (meloxicam 0,1 mg/kg, VO; n=6). Todos os grupos foram submetidos à mesma rotina de tratamento por 28 dias, avaliações clínicas, endoscópicas e laboratoriais. Durante o experimento, os cães receberam ração comercial Kanina[®] na quantidade recomendada pelo fabricante e foi mantido água a vontade. Para a administração dos medicamentos foi utilizada ração úmida (Pedigree[®] sabor carne) misturada com a ração seca, visando minimizar o estresse da administração forçada dos comprimidos.

Os animais foram submetidos a observações clínicas uma vez ao dia durante todo o período do ensaio por parâmetros de inspeção do sistema digestório (tenesmo, diarreia, vômito, sialorréia, anorexia e hiporexia), sistema neurológico (excitação, prostração, tremores musculares), sistema urinário (disúria, polidipsia e oligodipsia), sistema tegumentar (eritema, prurido, edema e descamação) e sistema cardiorespiratório (dispnéia e cansaço fácil). Quinzenalmente foram realizados exames clínicos completos, incluindo inspeção geral (comportamento, postura, atividade), coloração de mucosas, temperatura retal, peso, avaliação de pele e

anexos, exame neurológico, auscultação cardiopulmonar, palpação abdominal e de linfonodos periféricos.

Foram colhidas amostras de sangue e urina de todos os animais nos dias -7 e +28 do ensaio. As amostras de sangue foram acondicionadas com EDTA (ácido etileno diaminotetracético) para realização de hemograma completo e sem EDTA para os exames bioquímicos do sangue. As análises foram imediatamente realizadas no laboratório de análises clínicas da Unidade Hospitalar para Animais da Companhia da PUCPR.

Nos dias zero e + 28 do início do tratamento, os animais foram submetidos à endoscopia digestiva alta. Para a realização das endoscopias, os animais foram submetidos a jejum alimentar (14 horas) e hídrico (4 horas). Receberam medicação pré-anestésica com associação de acepromazina (1 mg/kg, IM) com tramadol (2 mg/kg, IM) e anestesia geral induzida com propofol (5 mg/kg, IV), foram entubados e submetidos a manutenção de plano anestésico com isoflurano. Foi utilizado o endoscópio da marca Fujinon com uma sonda de 9 mm de diâmetro. O endoscópio foi introduzido, com o animal em decúbito lateral esquerdo, pelo esfíncter esofágico cranial, visualizando-se diretamente o trajeto esofágico até a cárdia. Foram avaliados corpo gástrico e curvatura menor, e por meio da manobra de retroversão foram examinados cárdia e fundo gástrico, seguindo então para antro, piloro e bulbo duodenal. Estes exames foram realizados sempre pelo mesmo médico veterinário, porém o mesmo não tinha conhecimento prévio da rotina dos animais.

As observações endoscópicas de lesões de mucosa foram classificadas pelo sistema Lanza modificado, conforme citam Shah et al. (2001), e foram atribuídos escores de zero a quatro, conforme a gravidade das lesões (Quadro 1).

Quadro 1: Sistema Lanza modificado de graduação de lesões macroscópicas de mucosa gástrica (SHAH et al. 2001).

Escore	Lesões
0	Ausência de lesões
1	Lesões erosivas ou hemorrágicas únicas
2	2 - 10 erosões ou hemorragias puntiformes
3	> 10 erosões ou hemorragias puntiformes
4	Uma ou mais úlceras de qualquer tamanho

Fragmentos de mucosa gástrica foram colhidos nos dias 0 e + 28 do tratamento, com pinças convencionais de biopsia endoscópica, sendo colhidos pelo menos 3 espécimes do fundo, corpo, incisura, antro, piloro e duodeno. Os fragmentos foram fixados em formalina a 10% e corados pela técnica de Hematoxilina - Eosina (HE), uma técnica clássica, básica, dicrômica e geral. Foram avaliados os seguintes parâmetros: edema, hiperemia, congestão, presença de infiltrado linfoplasmocitário, individualmente, por região analisada e grupo de animais. De acordo com o sistema utilizado por Castro et al. (1999) foram atribuídos escores às lesões que podiam variar de 0 a 3 de acordo com o quadro 2.

Quadro 2: Escores atribuídos às lesões microscópicas de mucosa gástrica (CASTRO et al. 1999).

Escore	Lesões
0	Ausência de lesões
1	Presença de lesão discreta
2	Presença de lesão moderada
3	Presença de lesão intensa

Para a análise estatística dos dados paramétricos dentro dos grupos foi utilizado o teste de *t* de student, com amostra pareada e para dados não paramétricos foi utilizado o teste de Mann Whitney. Para a análise estatística dos dados paramétricos entre dos grupos foi utilizado o teste de ANOVA seguido de Teste de Bonferroni para comparação de médias e para dados não paramétricos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido de teste de Dunn entre os grupos. O nível de significância adotado foi 5% ($\alpha=0,05$). Todos os cálculos foram realizados utilizando o *Software* estatístico *GraphPad Prism* version 3.00 for Windows, San Diego – Califórnia, EUA

3. RESULTADOS

3.1 Clínicos

No dia 0 todos os cães apresentaram-se ativos, normohidratados, normotérmicos, mucosas normocoradas, sem sinais de alterações dermatológicas, neurológica, cardiorespiratória ou intestinal.

Não houve redução de peso em nenhum animal durante o experimento.

O grupo controle mostrou-se sem alterações clínicas durante os 28 dias de observação.

No grupo tratado com carprofeno, todos os cães foram tratados durante os 28 dias consecutivos e destes, três cães (50%) apresentaram episódio isolado de êmese no início e na metade do tratamento, quatro cães (66,6%) apresentaram diarreia na metade do tratamento. Um animal (16,6%) apresentou prostração na metade do tratamento. Dois cães (33,3%) não apresentaram sinais clínicos de alterações neste período. O cão 2, ao 21º dia de tratamento, começou a apresentar hematúria intermitente. Os parâmetros clínicos estavam todos dentro da normalidade. Foi realizado exame ultrassonográfico, na qual se visualizou imagem de rim direito sugestiva de *Diocotophyma renale*, intracapsular, parenquimal e com parasitas soltos na cavidade abdominal, próximos a fossa renal na margem hepática. A confirmação diagnóstica foi realizada com a urinálise pela visualização direta de ovos do parasita. O cão recebeu o tratamento com o carprofeno até o final dos 28 dias. No dia que foi realizada a anestesia para endoscopia digestiva alta, o paciente foi encaminhado diretamente para nefrectomia. Todos os cães do experimento foram novamente submetidos a urinálise e ultrassonografia abdominal para pesquisa de *D. renale*, porém somente este animal foi positivo para o parasita.

No grupo tratado com meloxicam, dois cães (33,3%) foram tratados somente por 18 dias consecutivos, pois aos 14 dias de tratamento um apresentou diarreia, evoluindo para melena aos 15 dias e hematoquezia aos 17 dias do tratamento e outro apresentou diarreia aos 17 dias de tratamento, evoluindo para melena e hiporexia aos 18 dias, e hematoquezia aos 19 dias. Quatro cães (66,6%) dos cães foram tratados durante os 28 dias consecutivos e destes, dois cães (50%) apresentaram episódio isolado de êmese e diarreia na metade do tratamento; um cão (25%) apresentou hiporexia aos 10 e 23 dias de tratamento e um cão (25%) não apresentou sinais clínicos de alterações neste período.

3.2 Laboratoriais (hemograma, bioquímicos e urinálise)

Com relação ao perfil sanguíneo dos animais do experimento, os valores médios do eritograma e leucograma permaneceram dentro dos valores de referência no dia 0 e +28 para os três grupos avaliados (KANEKO, 1997; COWEL, 2009).

No tocante aos exames bioquímicos, os três grupos apresentaram valores dentro dos parâmetros de normalidade para a espécie nos dias 0 e +28 (COWEL, 2009).

3.3 Endoscopia Digestiva Alta (EDA)

No exame endoscópico realizado no dia 0 dos três grupos, foram identificadas lesões macroscópicas de mucosa (Figuras 1, 2 e 3).

No grupo controle 100% dos cães apresentaram alterações macroscópicas de mucosa gástrica como: áreas de discreta a moderada gastrite erosiva, edema e enantema. Um cão (25%) apresentou mucosa duodenal com textura grosseira e granulosa, associada à enantema, edema e conteúdo mucóide.

No grupo carprofeno, três cães (50%) apresentaram discreto enantema de corpo gástrico e alterações inflamatórias discretas que variavam de edema e enantema de corpo, fundo e antro a erosão de antro. Apenas um cão (16,6%) apresentou integridade de mucosa neste momento.

No grupo meloxicam dois cães (33,3%) apresentaram discreta hemorragia petequiral de mucosa. Quatro cães (66,6%) apresentaram enantema de mucosa antral, sendo que em um deles havia uma erosão de mucosa associada. Apenas um cão (16,6%) não apresentou alteração macroscópica de mucosa gastroduodenal neste momento. Um cão (16,6%) apresentou corpo estranho gástrico (pedaços de cobertor) que foram removidos com pinça endoscópica para retirada de corpo estranho. Este cão apresentou lesão macroscópica de mucosa gástrica de escore 2.

No dia +28 a endoscopia nos cães do grupo controle revelou involução total de lesões de mucosa em um cão (25%). Dois cães (50%) apresentaram melhora da lesão erosiva de corpo e antro, porém apresentaram moderado enantema de corpo, fundo e antro gástrico, associada à presença de dois focos erosivos em antro e hemorragia petequiral em piloro. Em um cão (16,6%) a endoscopia revelou involução completa das lesões duodenais visualizadas no primeiro exame, e a presença de um foco erosivo em piloro.

Ao final do tratamento com carprofeno quatro cães (66,6%) apresentaram erosões em antro gástrico, quatro cães (66,6%) apresentaram erosão em piloro, cinco cães (83%) apresentaram lesões em corpo que variam de enantema a petéquias. De acordo com os escores adotados para as lesões macroscópicas, a mucosa de antro e piloro apresentou maior frequência de lesões em relação as

outras regiões. As lesões encontradas em antro e piloro ao final do tratamento foram significativas ($p < 0,05$) quando comparadas as lesões presentes antes do tratamento com carprofeno (Gráficos 1 e 2). Um cão (16,6%) apresentou corpo estranho gástrico (pedaços da coleira) no dia +28 que foi removido com pinça endoscópica para retirada de corpo estranho. Este cão apresentou lesão macroscópica de mucosa gástrica de escore 1.

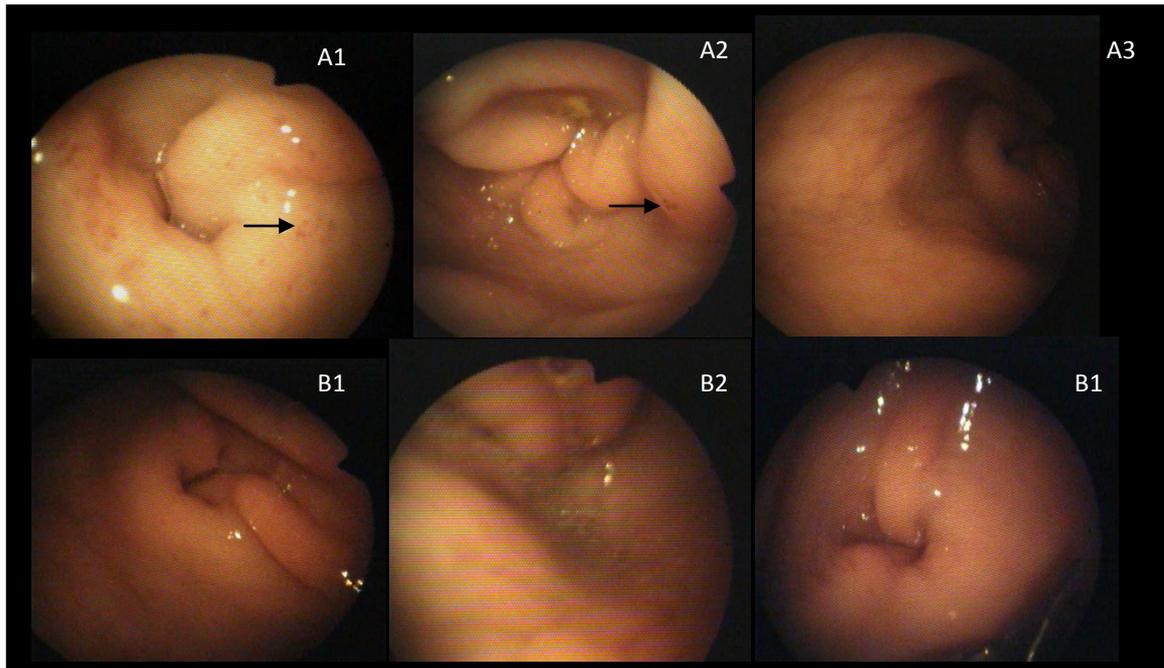


Figura 1 – Imagens endoscópicas representando amostra ($n=3$) de imagens dos cães do grupo controle no dia 0 (A) e no dia +28 (B). A1- Antro apresentando hemorragia petequiral (seta); A2- Antro apresentando discreto foco erosivo (seta); A3- Antro sem alterações. B1- Antro sem alterações; B2 – Antro sem alterações; B3- Antro sem alterações. As imagens A e B são referentes aos mesmos cães (antes e depois).

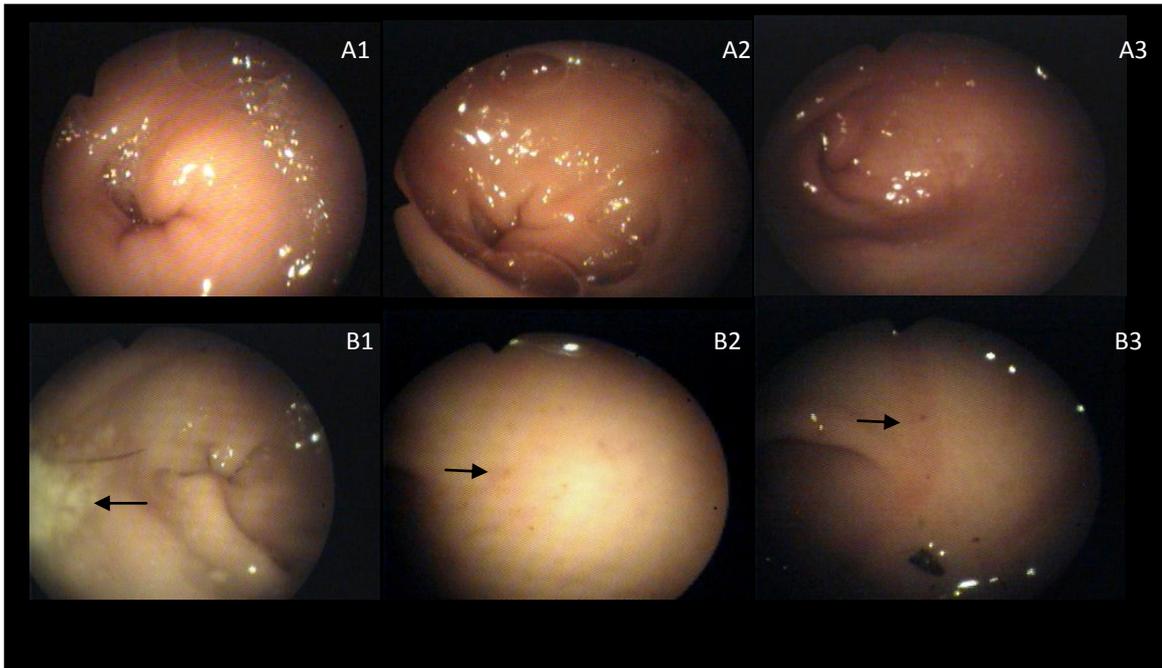


Figura 2 – Imagens endoscópicas representando amostra (n=3) de imagens dos cães do grupo carprofeno no dia 0(A) e no dia +28 (B). A1, A2 e A3 - Antro sem alterações. B1- Antro apresentando conteúdo alimentar (seta); B2 – Antro apresentando discreta hemorragia petequeial (seta); B3 - Antro apresentando enantema (seta). As imagens A e B são referentes aos mesmos cães (antes e depois).

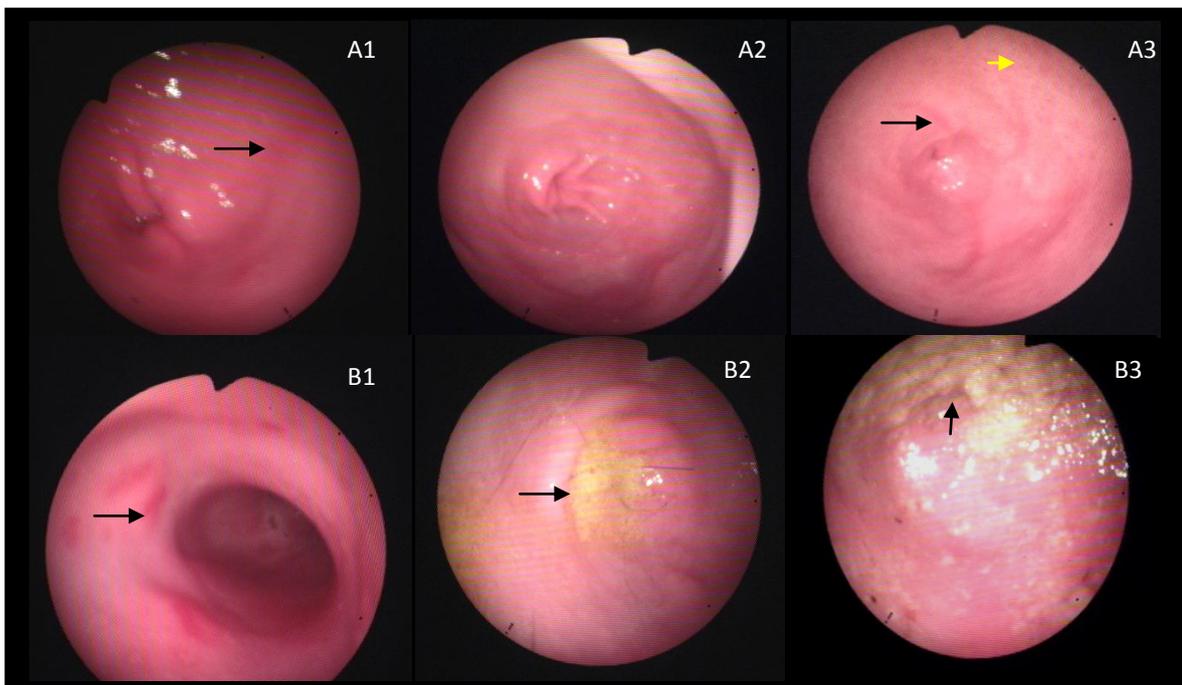


Figura 3 – Imagens endoscópicas representando amostra (n=3) de imagens dos cães do grupo meloxicam no dia 0(A) e no dia +28 (B). A1 - Antro e piloro apresentando discreto enantema; A2 - Antro sem alterações; A3 - Antro apresentando enantema (seta preta) e hemorragia petequeial (seta amarela). B1 - Antro apresentando erosões (seta); B2 - Presença de conteúdo biliar em antro gástrico (seta); B3 - Presença de conteúdo alimentar em antro (seta). As imagens A e B são referentes aos mesmos cães (antes e depois).

Gráfico 1: Escores inicial e final de macroscopia encontrados na região de antro gástrico nos cães tratados com carprofeno. Valores apresentados em medianas.

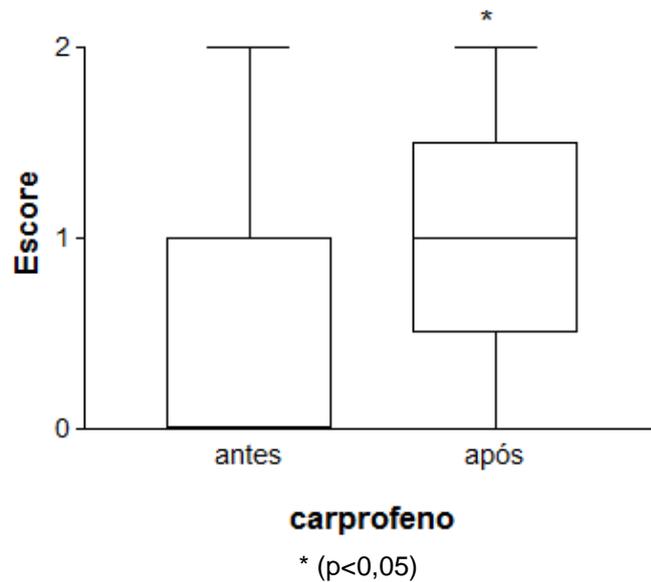
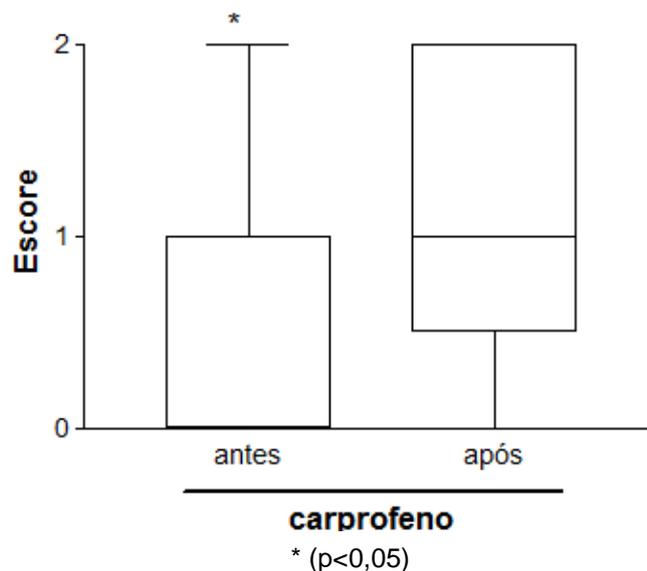


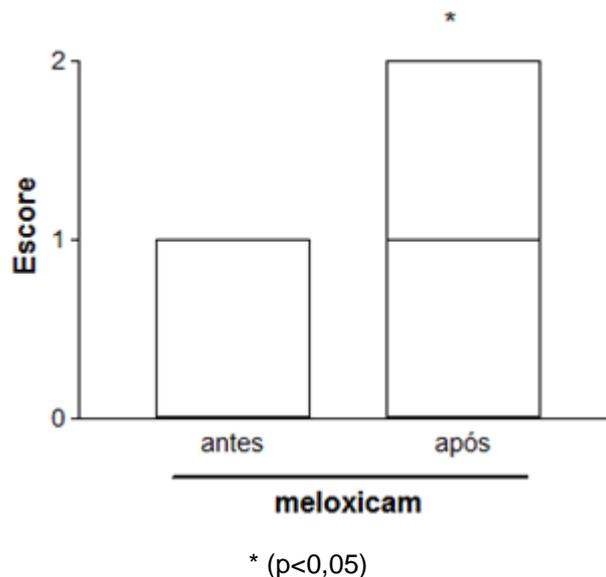
Gráfico 2: Escores inicial e final de macroscopia encontrados na região de piloro nos cães tratados com carprofeno. Valores apresentados em medianas.



Já no grupo meloxicam, a endoscopia revelou lesões como irregularidade e enantema em duodeno, erosões de antro, erosões em bulbo duodenal e edema de duodeno nos dois cães (33,3%) que foram tratados somente por 18 dias. Ao término do tratamento com meloxicam um cão (16,6%) apresentou hemorragia petequeial

difusa em fundo gástrico e piloro, três cães (50%) apresentaram lesões em antro gástrico que variam de enantema a erosões. Em dois cães (33,3%) foi visualizada a presença de conteúdo alimentar intraluminal e um cão (16,6%) apresentou conteúdo biliar associado. A avaliação macroscópica de mucosa gástrica por escores, revelou maior incidência de lesões em mucosa antral após o tratamento, região que apresentou resultados pós tratamento, significativos ($p < 0,05$) quando comparados às lesões presentes antes do início do tratamento com meloxicam (Gráfico 3).

Gráfico 3: Escores inicial e final de macroscopia encontrados na região de antro nos cães tratados com meloxicam. Valores apresentados em medianas.



Ao comparar os resultados entre os grupos, não foi observada diferença significativa ($p < 0,05$) ao final dos três tratamentos.

3.4 Histopatológicos

No grupo controle, apenas um cão (25%) não apresentou lesões microscópicas iniciais de mucosa (escore 0). Três cães (75%) apresentaram lesão de natureza discreta (escore 1) em pelo menos uma região do estômago. No dia +28, dois cães (50%) apresentaram lesões escore 1 em pelo menos uma região de estômago e dois cães (50%) apresentaram lesões escore 2 em pelo menos uma região gástrica.

No grupo carprofeno, os exames histopatológicos revelaram lesões como: edema, hiperemia, congestão e presença de infiltrado linfoplasmocitário. No dia 0, três cães (50%) apresentaram lesão em pelo menos uma região gástrica com escore 1 e três cães (50%) apresentaram lesão escore 2 em pelo menos uma região de estômago. Ao término do tratamento com carprofeno, quatro cães (66,6%) apresentaram lesão escore 2 em pelo menos uma região gástrica, enquanto dois cães (33,3%) apresentaram lesão escore 1 em pelo menos uma região de estômago avaliada (Figuras 4 e 5). Pela avaliação histológica, a mucosa de corpo gástrico apresentou lesões significativas após o tratamento ($p < 0,05$) (Gráfico 4).

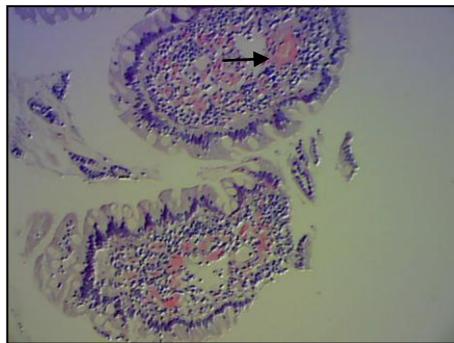


Figura 4 – Fotomicrografia de corte histológico de corpo gástrico de cão antes do tratamento com carprofeno apresentando hiperemia (seta preta). Objetiva de 40x.

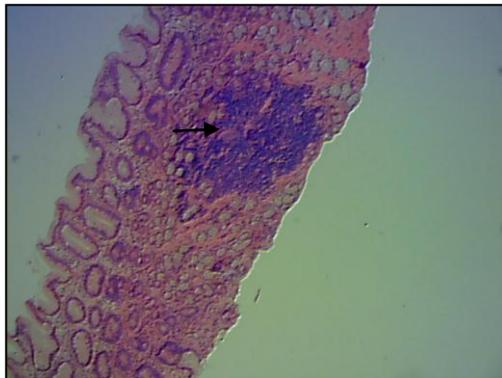
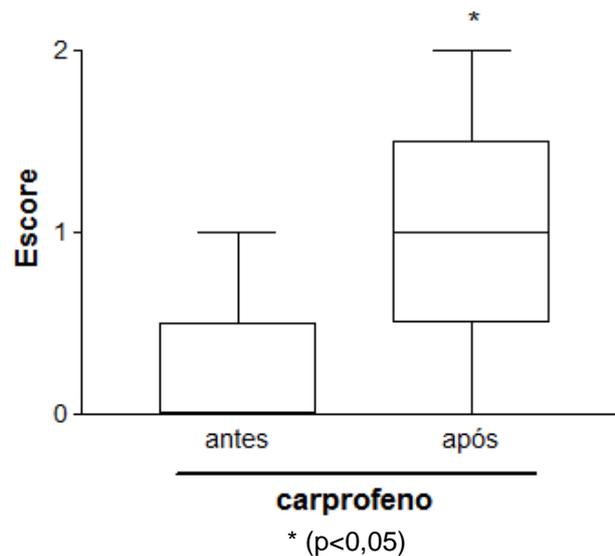


Figura 5 - Fotomicrografia de corte histológico de incisura angular de cão após o tratamento com carprofeno apresentando agregado linfoplasmocitário (seta preta). Objetiva de 40x.

Gráfico 4: Escores inicial e final de microscopia encontrados na região de corpo nos cães tratados com carprofeno. Valores apresentados em medianas.



No grupo meloxicam, os exames histopatológicos realizados no início e ao término do tratamento, revelaram lesões como: edema, hiperemia, congestão e presença de infiltrado linfoplasmocitário. No dia 0, 50% dos cães apresentaram lesão em pelo menos uma região gástrica com escore 1 e 50% dos cães apresentaram lesão escore 2 em pelo menos uma região de estômago. Ao término do tratamento com meloxicam, cinco cães (83,3%) apresentaram escore 2 em pelo menos uma região gástrica avaliada e um cão (16,6%) apresentou lesão escore 1 em pelo menos uma região avaliada (Figuras 6 e 7). De acordo com os escores atribuídos aos achados da microscopia, foi observado maior frequência de lesões em região de incisura angular. Entretanto, não foi observada diferença estatística significativa entre os achados iniciais e finais da microscopia.

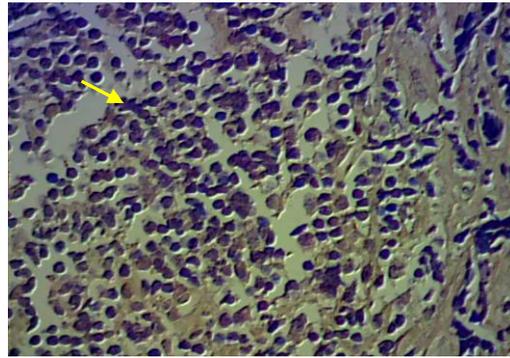


Figura 6 – Fotomicrografia de corte histológico de piloro de cão antes do tratamento com meloxicam apresentando infiltrado inflamatório linfocitário (seta amarela). Objetiva de 400x.

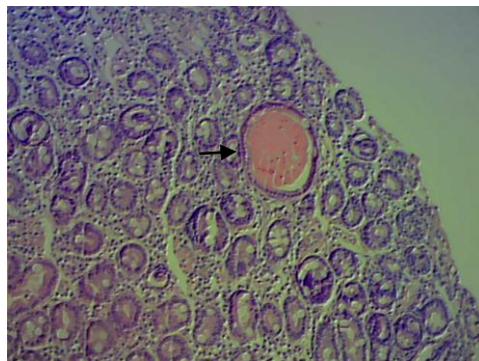
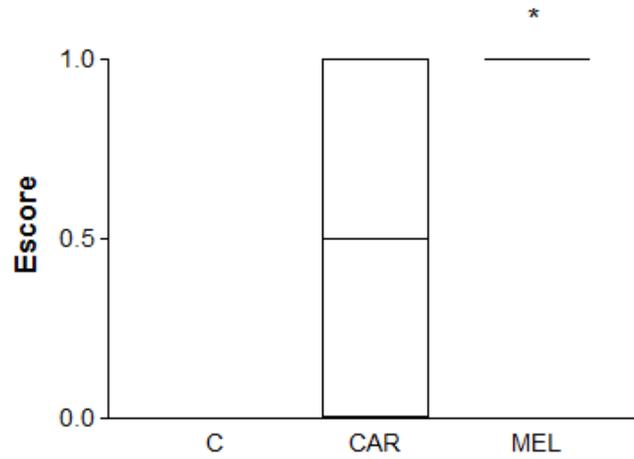


Figura 7 - Fotomicrografia de corte histológico de duodeno de cão após o tratamento com meloxicam apresentando congestão (seta preta). Objetiva de 100x.

Ao comparar os resultados da histopatologia entre os grupos, não foi observada diferença significativa ($p > 0,05$) ao final dos três tratamentos. Porém, no início do tratamento, foi observada diferença significativa entre os grupos para as alterações microscópicas em incisura angular, sendo que os cães do grupo meloxicam apresentaram maior escore de lesão de mucosa nesta região quando comparados com os cães do grupo carprofeno e controle (Gráfico 5). Portanto, é possível justificar a maior frequência de alterações microscópicas em incisura angular no grupo meloxicam, já que os cães apresentavam alterações significativas antes do uso do AINEs.

Gráfico 5: Escores de microscopia encontrados na região de incisura angular comparando os três grupos antes do início dos tratamentos. Valores apresentados em medianas.



* ($p < 0,05$); C: controle; CAR: carprofeno; MEL: meloxicam.

4. DISCUSSÃO

Com o aumento da sobrevida dos animais de companhia e consequente número de atendimentos a pacientes geriátricos é possível notar a maior casuística de doenças crônicas relacionadas à senilidade, como neoplasias e doenças articulares degenerativas. Diante disso, ressalta-se a importância do aperfeiçoamento profissional nesta área, bem como o desenvolvimento de protocolos terapêuticos seguros, por período prolongado, com resultado eficaz, minimizando os efeitos colaterais indesejados. O presente estudo foi conduzido no sentido de avaliar e comparar os possíveis efeitos colaterais do meloxicam e carprofeno em cães, visando determinar um período máximo de tratamento, porém com margem de segurança para administração destes AINEs.

Os resultados apresentados neste estudo apontam efeitos colaterais mais exacerbados para o meloxicam, pois mesmo na dosagem recomendada os cães manifestaram sinais clínicos de alterações gastrintestinais, ou seja, 66,6% dos cães apresentaram diarreia e 50% dos cães tratados apresentaram episódio de vômito. Estes resultados corroboram com os achados obtidos por Alencar et al. (2003), utilizando 0,2 mg/kg do medicamento, onde uma porcentagem ainda maior (80%) dos cães tratados por 16 dias apresentaram episódios de vômito e fezes pastosas. Por outro lado, em oposição aos dados destas pesquisas, Castro et al. (1999) demonstraram não haver alterações clínicas significantes em cães tratados por 21 dias utilizando a dosagem de 0,1 mg/kg.

O meloxicam induziu ainda outros efeitos deletérios no trato digestório dos cães, manifestados por melena, hematoquezia e hiporexia a partir do 15º dia de tratamento aproximadamente. Por outro lado, Alencar et al. (2003), relatam alterações clínicas discretas em cães tratados com meloxicam na dose de 0,2 mg/Kg por 16 dias. Estes autores descrevem efeitos deletérios importantes resultantes da terapia com meloxicam, que corroboram com os resultados desta pesquisa, porém em cães tratados com doses dez e vinte vezes acima da terapêutica.

Comparando os resultados obtidos nos grupos tratados com meloxicam e carprofeno, observou-se que a administração do carprofeno resultou em alterações clinicamente mais brandas, como episódios isolados de vômito, diarreia e prostração. Guérios et al. (2002) observaram discreta hiperemia de mucosa fúndica

de cães após 30 dias de tratamento com carprofeno na dose terapêutica, sem sinais clínicos de gastropatia.

Mesmo seguindo cuidadosamente os critérios de seleção dos animais para o experimento, incluindo a urinálise no dia 0 com resultado negativo para o *Dioctophyma renale* em todos os animais, um dos cães do grupo carprofeno apresentou sinais clínicos, ultrassonográficos e resultados laboratoriais conclusivos para esta parasitose durante o experimento. De acordo com Taylor et al. (2010) a maioria dos casos de parasitismo por *D. renale* são assintomáticos, mesmo quando o parênquima renal foi completamente destruído. O paciente pode eventualmente apresentar dor abdominal, disúria, hematúria e até mesmo peritonite crônica quando os parasitas encontram-se soltos na cavidade abdominal (TAYLOR, et al.,2010). Neste caso, além da hematúria intermitente, o animal não apresentou alterações nos demais parâmetros clínicos, portanto foi mantido no grupo até o término do tratamento com carprofeno.

Com relação ao perfil sanguíneo e bioquímicos, no grupo controle e nos grupos tratados, os valores obtidos permaneceram dentro dos valores de normalidade para a espécie (COWEL, 2009), de acordo com os resultados obtidos por Alencar et al. (2003) e Reimer et al.(1999).

Na endoscopia do presente estudo, cães do grupo tratado com meloxicam apresentaram lesões macroscópicas de mucosa gástrica com no máximo escore 2 de gravidade. Em contraposição ao estudo publicado por Costa et al. (2007a) que demonstraram a segurança da administração do meloxicam em cães saudáveis, na dose terapêutica de 0,1 mg/kg por 21 dias, os animais apresentaram lesões consideradas de baixa gravidade em região de antro e piloro, sem qualquer alteração clínica ou laboratorial durante o experimento. Castro et al. (1999) em experimento semelhante, acrescentando histopatologia por biopsias de mucosa gástrica, demonstraram a tolerância de cães a doses terapêuticas do meloxicam. As biopsias gástricas revelaram discretas lesões de mucosa caracterizadas por discreto infiltrado de células mononucleares em mucosa fúndica. Alencar et al. (2002; 2003) avaliaram as alterações gastrintestinais em cães tratados com diferentes doses do meloxicam, sendo que os cães receberam meloxicam nas doses de 1,0 e 2,0 mg/kg e apresentaram ulcerações gastrintestinais, sendo os achados de maior gravidade encontrados nos animais do grupo tratado com 2,0 mg/kg do fármaco.

Em ambos os grupos tratados, de acordo com o sistema de escore adotado neste estudo (SHAH et al., 2001), apenas um cão apresentou escore 3 ao final do tratamento com carprofeno. Reimer et al. (1999) relataram a presença de alterações leves em mucosa gástrica de cães submetidos ao tratamento com carprofeno por 28 dias na dose terapêutica e sem relevância clínica. Guérios et al. (2002) relataram que cães tratados por 30 dias consecutivos com o carprofeno na dose de 2,2 mg/Kg a cada 12 horas não apresentaram sinal clínico ou gastroscópico de alterações. Neste estudo, apenas 1 cão (14%) apresentou enantema leve de fundo gástrico. Em outro estudo comparativo, realizado com cães tratados com etodolaco e carprofeno na dose terapêutica por 28 dias consecutivos, não houve diferença significativa nas lesões gastroduodenais entre os grupos tratados quando comparados com o grupo placebo (REIMER et al., 1999). Neste estudo não houve diferença estatística significativa ($p > 0,05$) para os achados macroscópicos entre os três grupos e entre as regiões gástricas avaliadas.

Ao exame endoscópico no dia 0, no grupo meloxicam, foi diagnosticado a presença de corpo estranho gástrico em um cão que apresentou lesões macroscópicas com escore 2, porém sem sinais clínicos de gastropatia. Em um dos cães do grupo carprofeno, que apresentou episódio de vômito na metade do tratamento, foi encontrado corpo estranho gástrico na endoscopia final, associado a lesões de mucosa de escore 1. Portanto não é possível afirmar neste cão que a terapia com carprofeno isoladamente foi responsável pela ação deletéria no trato digestório. Mesmo com todos os cuidados de manejo durante o experimento, não foi possível controlar a influencia de fatores relacionados a rotina dos animais, como a ingestão de corpo estranho (fragmentos de jornal e cobertor). É importante ressaltar nestes casos a importância não só diagnóstica da endoscopia mas terapêutica (TAMS et al., 2005), já que em ambos os casos os corpos estranhos foram removidos imediatamente.

A endoscopia no dia +28 revelou a presença de conteúdo alimentar em dois cães tratados com meloxicam e conteúdo biliar em um cão, mesmo após jejum alimentar de 14 horas. De acordo com Tams et al. (2005), o acúmulo de bile, secreção gástrica ou alimento não digerido no estômago de pacientes que foram submetidos a jejum alimentar de 8-10 horas ou mais, são indícios de alterações de motilidade gástrica. O refluxo biliar é responsável pela ocorrência de gastrite de refluxo entero-gástrico, que caracteriza-se por enantema e edema (MEIRELLES et

al., 1994), portanto, o refluxo entero-gástrico nestes cães pode ter colaborado no desenvolvimento de lesões de mucosa gástrica. Considerando o comentário de Tams et al. (2005), não foi possível correlacionar a alteração de motilidade gástrica à administração do meloxicam nestes cães. Porém, pode-se afirmar que o possível retardo do esvaziamento gástrico não foi causado por hipertrofia ou hiperplasia pilórica nestes cães.

Costa et al. (2007a) e Araújo et al. (2007) referem que antro e piloro são as regiões do estômago mais suscetíveis à lesões induzidas por AINEs, estando de acordo com os resultados deste estudo, já que no grupo carprofeno, as regiões de antro e piloro apresentaram resultados significativos após o tratamento. Costa et al. (2007b) verificaram a presença de lesões caracterizadas por pontos hemorrágicos únicos ou múltiplos, frequentemente localizados em antro gástrico em cães tratados com meloxicam por 14 dias, similar a este estudo que demonstrou lesões significativas em antro gástrico do grupo meloxicam. Segundo Araújo et al. (2007), antro e incisura angular são mais suscetíveis a lesões induzidas por AINEs, devido a presença de menor interconexões entre os capilares de mucosa quando comparadas a região de corpo e fundo gástrico, portanto, uma lesão endotelial e oclusão de um capilar nestas regiões, resultaria em uma região isquêmica maior, levando ao aparecimento de pontos hemorrágicos ou erosões e úlceras focais em casos mais graves.

Lesões hemorrágicas puntiformes, enantema e erosões focais foram encontradas em animais de todos os grupos, da mesma maneira que no estudo publicado por Costa et al. (2007a). É pouco provável que os AINEs tenham sido os únicos responsáveis por tais lesões. Vale ressaltar que nos cães do grupo controle foi observada maior incidência de lesões em região de corpo gástrico, portanto é possível afirmar que as alterações gastroscópicas encontradas nos grupos tratados são em parte, decorrentes do tratamento com os AINEs. A causa das lesões pode estar relacionada ao estresse nos indivíduos do grupo controle e no grupo tratado, já que foi uma variável presente em todos os grupos e pode ter contribuído em conjunto com os AINEs para o desenvolvimento das lesões (COSTA et al., 2007a). O confinamento e a manipulação diária destes animais podem ter contribuído para intensificar o estresse durante o estudo.

O emprego de cães clinicamente saudáveis é um fator que ajuda a explicar a baixa intensidade de lesões na mucosa gastroduodenal (COSTA et al., 2007a).

Neste estudo foram utilizados cães clinicamente saudáveis, porém com lesões macroscópicas prévias de mucosa, o que contribuiu para o agravamento das lesões quando submetidos ao tratamento com AINEs.

Pacientes em situações debilitantes estão mais suscetíveis a injúrias devido a maior intensidade de estresse, diminuição do aporte sanguíneo e perda dos mecanismos de proteção da mucosa (COSTA et al., 2007a; ARAÚJO et al., 2007). Contudo, vale ressaltar que os pacientes atendidos nas rotinas hospitalares, que são encaminhados para terapia prolongada ou crônica com AINEs, são justamente pacientes que se encontram em alguma situação debilitante, sendo importante então a avaliação detalhada destes animais.

O exame histopatológico revelou tanto nos cães do grupo controle quanto nos cães do grupo tratado edema, infiltrado linfoplasmocitário, congestão e hiperemia, que não podem, portanto, ser atribuídos somente ao uso dos medicamentos. No grupo tratado com o carprofeno, a microscopia revelou a presença de lesões significativas em mucosa fúndica.

A importância da endoscopia no diagnóstico das gastrites fundamenta-se na obtenção de espécimes para exame histopatológico, embora ainda existam discrepâncias entre os diagnósticos macro e microscópicos (MEIRELLES FILHO, 1994; SUM, 2009). Neste estudo não foi observada correlação direta entre os achados macroscópicos e microscópicos com relação à presença e gravidade da lesão. Nos grupos tratados com meloxicam e carprofeno foram observadas com maior frequência lesões em diferentes regiões de mucosa gástrica quando comparados os métodos macroscópico e microscópico. Esta diferença entre os métodos macroscópico e microscópico pode ser justificada em primeiro lugar pelo tamanho das amostras coletadas por biópsia endoscópica, pois são fragmentos relativamente pequenos e nem sempre são suficientes para um diagnóstico definitivo (TAMS, 2005). Além disso, está descrito em literatura que existe maior dificuldade de obtenção de amostras adequadas de antro pilórico quando comparadas a outras regiões do estômago (TAMS, 2005; TAMS, 2011), o que foi observado neste estudo durante as coletas. Por fim, um exame endoscópico sem alterações macroscópicas não isenta a possibilidade de alterações microscópicas estarem presentes, portanto mesmo que o aspecto macroscópico seja normal, vários fragmentos de mucosa gastroduodenal devem ser obtidos para análise histopatológica com o intuito de melhorar a acurácia diagnóstica (DeNOVO 2005; TAMS, 2011).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os dados obtidos neste estudo, a administração de carprofeno e meloxicam por 28 dias, não ocasionou alterações hematológicas, hepáticas ou renais significativas.

Foi possível manter a administração continuada do carprofeno por 28 dias, na dose terapêutica, porém podem ser observados episódios isolados de diarreia e êmese ao longo do tratamento. A ocorrência destes sinais mostrou ser indivíduo dependente. Por outro lado, foi possível administrar o meloxicam por somente 10 dias consecutivos sem a ocorrência de sinais clínicos de gastropatia.

Cães submetidos a tratamentos prolongados com AINEs devem passar por triagem incluindo: hemograma, bioquímicos, urinálise e EDA. Além disso, devem permanecer em constante observação. Caso apresentem sinais clínicos persistentes de gastropatia decorrente do uso de AINEs, o tratamento deve ser suspenso e o paciente reavaliado.

Neste estudo não foi possível correlacionar a ocorrência de distúrbios de motilidade gástrica ao tratamento com AINEs, sendo necessário a realização de estudo continuado aplicado em amostras maiores e associando exames radiográficos contrastados ou dinâmicos.

Embora exista uma discrepância entre macroscopia e microscopia, a biopsia tem fundamental importância no auxílio diagnóstico das gastrites em cães.

6. REFERÊNCIAS

ALENCAR, M. M.A; PINTO, M. T; OLIVEIRA, D. M; PESSOA, A. W.P; CÂNDIDO, I. A; GOMES, C. V; COELHO, H. S.M; ROCHA, M. F.G. Avaliação da atividade farmacológica do meloxicam sobre a função renal em cães. **Ciência Animal**, v.12, n.1, p.25-33, 2002.

ALENCAR, M. M.A; PINTO, M. T; OLIVEIRA, D. M; PESSOA, A. W.P; CÂNDIDO, I. A; GOMES, C. V; COELHO, H. S.M; ROCHA, M. F.G. Margem de segurança do meloxicam em cães: efeitos deletérios nas células sanguíneas e trato gastrointestinal. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.33, n.3, p.525-532, 2003.

ANDRADE, J. S.D; ALMEIDA, R. M. Carprofeno e meloxicam na analgesia preventiva em cães. **Medvep**, v.6, n.18, p.151-158, 2008.

ARAÚJO, K.P.C; BLAZQUEZ, F.J.H. Anatomia microvascular do estômago canino e lesão gástrica provocada por anti-inflamatório não esteróides. In: **Brazilian Journal of Veterinary Animal Science**, São Paulo, v.44, suplemento, p. 14-18, 2007.

BOOTHE, D. M. Anti-inflammatory Drugs. In: BOOTHE, Dawn M. **Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics**. First edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001,p.281-311.

CASTRO, M.B; DEVELLEY, F.F; AZARIAS, R.E.G.R; MOURÃO, G.B; MARCOS, H.R.D; BARBODA, A.M.L; GONÇALVES, P.P; CAETANO, F.A.M; PEREIRA, C.L. Achados Clínicos, Gastroscópicos e Histopatológicos em Cães (*Canis Familiaris*) Tratados com Meloxicam (Metacam®). **ARS Veterinaria – Revista de medicina veterinária e zootecnia UNESP**, v.15, n.3,p.154-159, 1999.

CARVALHO, W.A; CARVALHO, R.D.S; SANTOS, F.R. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxigenase-2 – Avanços Terapêuticos. In: **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n.3, p. 448-464, 2004.

COSTA, P.R.S; ARAUJO,R.B; COSTA,M.C; MAIA,R.E.N. Endoscopia gastroduodenal após administração de nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam

em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.4, p.903-909, 2007a.

COSTA, P.R.S; ARAUJO, R.B; COSTA, M.C; MAIA, R.E.N. Aspectos endoscópicos da mucosa gastroduodenal de cães portadores de *Helicobacter spp.* e submetidos a tratamento com nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam: estudo experimental. **Revista Ceres**, v.54, n.316, p.526-533, 2007b.

COUTO, C.G. Hematology and immunology, disorders of hemostasis. In: Nelson, R W; COUTO, C G. **Small Animal Internal Medicine**. Third edition. St. Louis: Mosby. p. 1185 – 1199.

COWELL, R. L; TYLER, R. D; MEINKOTH, J. H; DeNICOLA, B. D. **Diagnóstico Citológico e Hematologia de Cães e Gatos**. Terceira edição. Editora MedVet, 2009.

DeNOVO, Robert C. Doenças do estômago. In: TAMS, T.R. **Gastroenterologia de Pequenos Animais**. Segunda edição. São Paulo: Roca, 2005. p. 155-189.

ETTINGER, S. J; FELDMAN, E. C. Sistema Urinário. In: **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. Quarta edição. São Paulo: Manole, 1997. p. 2355 – 2374.

GUÉRIOS, S.D; SPREA, G; DECONTO,I; OKAR, R.G. Exame Gastroscópico após administração oral de anti-inflamatórios não esteroidais em cães. In: **Archives of Veterinary Science** v.7, n.2, p.53-58, 2002.

KANEKO, J J; HARVEY, J W; BRUSS, M L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5th ed. New York: Academic Press, 1997.

LANDONI, M. F. Anti-inflamatórios não esteroidais. In: OTERO, Pablo E. **Dor - Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. Primeira edição. São Paulo: Interbook, 2005. p.112-117.

LASCELLES, B. Duncan X. Manejo da dor crônica em Pequenos Animais: terapia multimodal. In: OTERO, Pablo E. **Dor - Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. Primeira edição. São Paulo: Interbook, 2005. p.142-146.

MATHEWS, K. A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. **The Canadian Veterinary Journal**, v.37, n.9, 539 – 545, 1996.

MEIRELLES FILHO, J.S; ANDRE, E.A. Gastrites. In: Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. **Endoscopia Digestiva**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1994. p.113-125.

REBAR, A H, et al. **Guia de Hematologia para cães e gatos**. Editora Roca, São Paulo, SP, 2003.

REIMER, M E; JOHNSTON, S A; LEIB, M S; DUNCAN, R B; REIMER, D C; MARINI, M; GIMBERT, K. The Gastroduodenal Effects of Buffered Aspirin, Carprofen and Etodolac in Healthy Dogs. In: **Veterinary Journal Internal Medicine**, v. 13, p. 472 – 477, 1999.

SHAH, A.A; THJODLEIFSSON, B.T; MURRAY, F.E; KAY, E; SIGHTORSSON, G; GUDJONSSON, H; ODDSSON,E; PRICE, A.B; FITZGERALD, D.J; BJARNASON,I. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. In: **GUT International Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.48, p. 339 – 346.

SUM, S; WARD, C.R. Flexible Endoscopy in Small Animals. **Veterinary Clinics Small Animal**, v.39, p.881-902, 2009.

TASAKA, A.C. Anti-inflamatórios Não-Esteroidais. In: SPINOSA, H.S; GÓRNIK, S.L; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ªEd. p. 256. São Paulo: Guanabara Koogan, 2006.

TAMS, Todd R. Endoscopia e Laparoscopia em Gastroenterologia Veterinária. In: TAMS, Todd R. **Gastroenterologia de Pequenos Animais**. Segunda edição. São Paulo: Roca, 2005. p. 93-113.

TAMS, Todd R. Gastroscopy. In: TAMS, Todd R; RAWLINGS, Clearence A. **Small Animal Endoscopy**. Third edition. Missouri: Elsevier, 2011, p.97-172.

TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. L. **Parasitologia Veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

**ANEXO A– LESÕES DE MUCOSA GASTRODUODENAL NA ENDOSCOPIA
DIGESTIVA ALTA (EDA) INICIAL E FINAL, ASSOCIADAS AOS SINAIS CLÍNICOS
NOS CÃES DO GRUPO CONTROLE**

ID	EDA Inicial	EDA Final	Alterações clínicas
Cão 1	erosão em corpo gástrico	discreto enantema de corpo discreto enantema de antro	ndn*
Cão 2	erosão em antro	discreto edema de corpo discreto edema de piloro duodeno discretamente espessado e irregular presença de corpo estranho	ndn*
Cão 3	moderado edema de antro erosão em antro	discreto enantema de corpo discreto enantema de antro petéquias em piloro	ndn*
Cão 4	discreto edema de antro discreto enantema e edema de duodeno presença de muco em duodeno	ndn*	ndn*

* ndn: nada digno de nota

**ANEXO B– ESCORES ASSOCIADOS ÀS LESÕES DE MUCOSA
GASTRODUODENAL A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA (EDA) INICIAL E FINAL
NO GRUPO CONTROLE**

ID	Região	Escore inicial	Escore final
Cão 1	Antro	0	0
	Piloro	0	0
	Corpo	1	0
	Incisura	0	0
	Fundo	0	0
	Duodeno	0	0
	Cão 2	Antro	1
Piloro		0	0
Corpo		0	0
Incisura		0	0
Fundo		0	0
Duodeno		0	0
Cão 3		Antro	1
	Piloro	0	2
	Corpo	0	0
	Incisura	0	0
	Fundo	0	0
	Duodeno	(---)	0
	Cão 4	Antro	0
Piloro		0	0
Corpo		0	0
Incisura		0	0
Fundo		0	0
Duodeno		0	0

**ANEXO C– LESÕES MACROSCÓPICAS E MICROSCÓPICAS DE MUCOSA
GASTRODUODENAL AO FINAL DO TRATAMENTO CONTROLE**

ID	REGIÃO	MACROSCOPIA (EDA)	MICROSCOPIA (HE)
Cão			
1	Antro	enanterna leve	ndn*
	Piloro	ndn*	ndn*
	Corpo	enanterna leve	ndn*
	Incisura	ndn*	congestão leve
	Fundo	ndn*	ndn*
	Duodeno	ndn*	hiperemia moderada
Cão			
2	Antro	ndn*	edema leve
	Piloro	edema leve	ndn*
	Corpo	edema leve	ndn*
	Incisura	ndn*	ndn*
	Fundo	ndn*	edema leve
	Duodeno	espessamento e irregularidade	(---)
Cão			
3	Antro	hiperemia leve	ndn*
	Piloro	hemorragia petequial	moderado infiltrado linfoplasmocitário focal
	Corpo	hiperemia leve	ndn*
	Incisura	ndn*	ndn*
	Fundo	ndn*	ndn*
	Duodeno	ndn*	ndn*
Cão			
4	Antro	ndn*	ndn*
	Piloro	ndn*	edema moderado
	Corpo	ndn*	ndn*
	Incisura	ndn*	edema leve, congestão leve
	Fundo	ndn*	edema leve
	Duodeno	ndn*	ndn*

* ndn: nada digno de nota

**ANEXO D– LESÕES DE MUCOSA GASTRODUODENAL NA ENDOSCOPIA
DIGESTIVA ALTA (EDA) INICIAL E FINAL, ASSOCIADAS AOS SINAIS CLÍNICOS
NOS CÃES TRATADOS COM CARPROFENO**

ID	EDA Inicial	EDA Final	Alterações clínicas
Cão 1	discreto enantema de corpo	presença de corpo estranho	vômito aos 2/15/16 dias
	discreto enantema de antro	discreto enantema de antro erosão em antro	diarréia aos 18/19 dias corpo estranho no vômito e fezes
	discreto edema de corpo	presença de corpo estranho em corpo	vômito aos 15/18 dias
Cão 2	discreto edema de piloro duodeno discretamente espessado e irregular	ndn*	diarréia aos 11/13/28 dias prostração aos 16 dias
	presença de corpo estranho		
Cão 3	discreto enantema de corpo e antro	discreto enantema de corpo e incisura	vômito aos 8/9/15/16/17/23/27 dias
	petéquias em piloro	edema, enantema, erosão em antro enantema e petéquias em piloro	diarréia aos 28 dias
Cão 4	ndn*	petequis difusas em corpo erosão em antro e piloro	diarréia aos 17 dias
Cão 5	discreto enantema de corpo e fundo	moderado enantema de corpo	ndn*
	erosões em antro	petéquias em corpo erosões em antro erosão em piloro	
Cão 6	discreto enantema em corpo	erosões em piloro	ndn*

* ndn: nada digno de nota

**ANEXO E- ESCORES ASSOCIADOS ÀS LESÕES DE MUCOSA
GASTRODUODENAL A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA (EDA) INICIAL E FINAL
NO GRUPO TRATADO COM CARPROFENO**

ID	Região	Escore inicial	Escore final
Cão 1	Antro	0	1
	Piloro	0	0
	Corpo	0	0
	Incisura	0	0
	Fundo	0	0
	Duodeno	0	0
	Cão 2	Antro	0
Piloro		0	0
Corpo		0	0
Incisura		0	0
Fundo		0	0
Duodeno		0	0
Cão 3		Antro	0
	Piloro	2	2
	Corpo	0	0
	Incisura	0	0
	Fundo	0	0
	Duodeno	(---)	0
	Cão 4	Antro	0
Piloro		0	1
Corpo		0	3
Incisura		0	0
Fundo		0	0
Duodeno		0	0
Cão 5		Antro	2
	Piloro	0	1
	Corpo	0	2
	Incisura	0	0
	Fundo	0	0
	Duodeno	0	0
	Cão 6	Antro	0
Piloro		0	2
Corpo		0	0
Incisura		0	0
Fundo		0	0
Duodeno		0	0

**ANEXO F– LESÕES MACROSCÓPICAS E MICROSCÓPICAS DE MUCOSA
GASTRODUODENAL APÓS O TRATAMENTO COM CARPROFENO**

ID	REGIÃO	MACROSCOPIA (EDA)	MICROSCOPIA (HE)
Cão 1	Antro	leve hiperemia e erosão	edema leve
	Piloro	ndn*	edema leve
	Corpo	ndn*	edema moderado
	Incisura	ndn*	leve congestão, leve infiltrado inflamatório
	Fundo	ndn*	edema moderado, congestão leve
	Duodeno	ndn*	congestão
	Cão 2	Antro	ndn*
Piloro		ndn*	ndn*
Corpo		ndn*	edema leve
Incisura		ndn*	ndn*
Fundo		ndn*	edema leve
Duodeno		ndn*	ndn*
Cão 3		Antro	Enantema, edema, erosão
	Piloro	leve enantema, petequias	amostra insuficiente
	Corpo	leve enantema	amostra insuficiente
	Incisura	leve enantema	ndn*
	Fundo	ndn*	edema leve
	Duodeno	leve enantema	ndn*
	Cão 4	Antro	erosão
Piloro		erosão	moderado infiltrado linfoplasmocitário multifocal, macrófagos e hiperemia leve
Corpo		Petéquias difusas	ndn*
Incisura		ndn*	ndn*
Fundo		ndn*	ndn*
Duodeno		ndn*	ndn*
Cão 5		Antro	erosões
	Piloro	erosão	edema leve
	Corpo	moderada hiperemia e peté- quias	edema leve
	Incisura	ndn*	congestão leve
	Fundo	ndn*	ndn*
	Duodeno	ndn*	hiperemia moderada e edema leve
	Cão 6	Antro	ndn*
Piloro		erosões	ndn*
Corpo		ndn*	edema leve; infiltrado linfoplasmocitário multifocal leve
Incisura		ndn*	infiltrado linfoplasmocitário moderado focal, macrófagos, hiperemia
Fundo		ndn*	ndn*
Duodeno		ndn*	ndn*

* ndn: nada digno de nota

**ANEXO G– LESÕES DE MUCOSA GASTRODUODENAL NA ENDOSCOPIA
DIGESTIVA ALTA (EDA) INICIAL E FINAL, ASSOCIADAS AOS SINAIS CLÍNICOS
NOS CÃES TRATADOS COM MELOXICAM**

ID	EDA Inicial	EDA Final	Alterações clínicas
	petéquias em incisura	estômago não visualizado	diarréia 14 dias
Cão 1	presença de corpo estranho	enentema e irregularidade de de duodeno presença de alimento em estômago	melena 15 dias estrias de sangue 16 dias hematoquezia 17/18/19 dias
Cão 2	petéquias em antro erosão em antro enentema de antro presença de grama	moderado enantema de antro erosões em antro erosões em bulbo duodenal edema duodenal	diarréia 17 dias melena e hiporexia 18 dias estrias de sangue e hiporexia 19 dias
Cão 3	discreto enantema de antro	petéquias difusas em fundo moderado enantema em antro petéquias em piloro enantema de duodeno	êmese aos 8/16 dias
Cão 4	discreto enantema de antro	enantema de antro erosões em antro	hiporexia 10 dias êmese aos 17 dias hiporexia aos 23 e 24 dias diarréia aos 28 dias
Cão 5	discreto enantema de antro	discreto enantema de antro presença de erosão em antro presença de alimento em estômago	ndn*
Cão 6	ndn*	moderado enantema de antro presença de bile em estômago enantema de piloro	diarréia aos 13 dias êmese biliar aos 27 dias

* ndn: nada digno de nota

**ANEXO H- ESCORES ASSOCIADOS ÀS LESÕES DE MUCOSA
GASTRODUODENAL A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA (EDA) INICIAL E FINAL
NO GRUPO TRATADO COM MELOXICAM**

ID	Região	Escore inicial	Escore final
Cão 1	Antro	0	(---)
	Piloro	0	(---)
	Corpo	0	(---)
	Incisura	2	(---)
	Fundo	0	(---)
	Duodeno	0	0
Cão 2	Antro	1	2
	Piloro	0	0
	Corpo	0	0
	Incisura	0	0
	Fundo	0	0
	Duodeno	0	2
Cão 3	Antro	0	0
	Piloro	2	2
	Corpo	0	0
	Incisura	0	0
	Fundo	0	3
	Duodeno	0	0
Cão 4	Antro	0	0
	Piloro	0	0
	Corpo	0	0
	Incisura	0	0
	Fundo	0	0
	Duodeno	0	0
Cão 5	Antro	1	2
	Piloro	0	0
	Corpo	0	0
	Incisura	0	0
	Fundo	0	0
	Duodeno	0	0
Cão 6	Antro	0	1
	Piloro	0	0
	Corpo	0	0
	Incisura	0	0
	Fundo	0	0
	Duodeno	0	0

**ANEXO I– LESÕES MACROSCÓPICAS E MICROSCÓPICAS DE MUCOSA
GASTRODUODENAL APÓS O TRATAMENTO COM MELOXICAM**

ID	REGIÃO	MACROSCOPIA (EDA)	MICROSCOPIA (HE)
Cão 1	Fundo	Presença de conteúdo alimentar	sem amostra
	Corpo	Presença de conteúdo alimentar	congestão moderada
	Incisura	Presença de conteúdo alimentar	infiltrado linfoplasmocitário multifocal
	Antro	Presença de conteúdo alimentar	ndn*
	Piloro	Presença de conteúdo alimentar	ndn*
	Duodeno	Hiperemia leve	congestão leve
Cão 2	Fundo	ndn*	edema moderado; infiltrado neutrofilico e linfoplasmocitário focal
	Corpo	ndn*	edema leve
	Incisura	ndn*	infiltrado linfoplasmocitário multifocal
	Antro	Enantema e erosões	ndn*
	Piloro	ndn*	edema leve; hiperemia moderada; infiltrado linfoplasmocitário focal;
	Duodeno	Edema e erosões	edema moderado; presença de tecido conjuntivo
Cão 3	Fundo	Hemorragia petequeal difusa	edema leve
	Corpo	ndn*	edema leve
	Incisura	ndn*	infiltrado linfoplasmocitário focal
	Antro	Enantema moderado	ndn*
	Piloro	Hemorragia petequeal	infiltrado linfoplasmocitário difuso;
	Duodeno	Hiperemia	ndn*
Cão 4	Fundo	ndn*	edema moderado; infiltrado linfoplasmocitário focal;
	Corpo	ndn*	ndn*
	Incisura	ndn*	infiltrado linfoplasmocitário focal
	Antro	Enantema moderado e bile	infiltrado linfoplasmocitário focal
	Piloro	Hiperemia	infiltrado linfoplasmocitário difusa leve
	Duodeno	ndn*	edema leve ; congestão leve
Cão 5	Fundo	ndn*	ndn*
	Corpo	ndn*	ndn*
	Incisura	ndn*	infiltrado linfoplasmocitário e neutrofilico multifocal; edema
	Antro	Enantema; erosões (5)	hiperemia leve
	Piloro	ndn*	infiltrado linfoplasmocitário moderado difuso
	Duodeno	ndn*	ndn*
Cão 6	Fundo	ndn*	hiperemia moderada; infiltrado linfoplasmocitário multifocal;
	Corpo	ndn*	edema moderado;
	Incisura	ndn*	infiltrado linfoplasmocitário focal
	Antro	Discreto enantema e uma erosão	ndn*
	Piloro	ndn*	ndn*
	Duodeno	Presença de conteúdo alimentar	ndn*

* ndn: nada digno de nota

