

LUCIANE BEHLE

**AVALIAÇÃO VIDEOENDOSCÓPICA E HISTOLÓGICA DA MUCOSA
GÁSTRICA DE CÃES DA RAÇA POODLE TOY E SEM RAÇA DEFINIDA
SUBMETIDOS AO TRATAMENTO EXPERIMENTAL COM MELOXICAM**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2008

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

B419a
2008

Behle, Luciane, 1971-
Avaliação videoendoscópica e histológica da mucosa gástrica de cães da raça Poodle Toy e sem raça definida submetidos ao tratamento experimental com meloxicam / Luciane Behle. – Viçosa, MG, 2008.
xiv, 76f.: il. (algumas col.) ; 29cm.

Orientador: Paulo Renato dos Santos Costa.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 63-76.

1. Poodle (Cão) - Estômago - Ferimentos e lesões.
2. Mucosa gástrica - Ferimentos e lesões. 3. Agentes antiinflamatórios. 4. Gastropatia. 5. Endoscopia.
6. Histologia. I. Universidade Federal de Viçosa. II. Título.

CDD 22.ed. 636.728

LUCIANE BEHLE

**AVALIAÇÃO VIDEOENDOSCÓPICA E HISTOLÓGICA DA MUCOSA
GÁSTRICA DE CÃES DA RAÇA POODLE TOY E SEM RAÇA DEFINIDA
SUBMETIDOS AO TRATAMENTO EXPERIMENTAL COM MELOXICAM**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 27 de fevereiro de 2008.

Prof. Laércio dos Anjos Benjamin
(Co-orientador)

Prof^a. Maria Cristina F. N. Soares Hage
(Co-orientadora)

Prof^a. Marlene Isabel Vargas Vitoria

Prof^a. Amélia C. Mendes de Magalhães

Prof. Paulo Renato dos Santos Costa
(Orientador)

Aos meus pais, Gisela e Rudolf, pelo apoio incondicional e infinito amor durante toda minha caminhada.

À minha filha Ana Clara, pelo amor, compreensão e sacrifício em participar e tudo. Você trouxe luz e alegria para minha vida.

“Felicidade é ter algo o que fazer, ter algo o que amar e ter algo o que esperar”

Aristóteles.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Viçosa (UFV), pela oportunidade concedida para a realização deste aperfeiçoamento profissional.

Ao Departamento de Veterinária (DVT) da UFV, por permitir e proporcionar infraestrutura para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Paulo Renato dos Santos Costa, pela orientação e dedicação na condução das minhas atividades e atribuições durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Lissandro Gonçalves Conceição, por aceitar orientar-me inicialmente neste trabalho.

Ao Prof. Laércio dos Anjos Benjamin, pela co-orientação, amizade, exemplo e empenho profissional na realização deste trabalho, tornando meu caminho mais agradável de trilhar. E por sua esposa Tereza Cristina e filhos Clarice, Anita e Estevão pelas reuniões gastronômicas e conversas divertidas.

Ao Prof. Marco Aurélio Ferreira Lopes, pelo exemplo profissional e pelas poucas, mas sábias e decisivas palavras no momento certo, que foram relevantes para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Fabyano Fonseca e Silva do Departamento de Informática da UFV, pela enorme colaboração na análise estatística dos dados.

À Profa. Rilene Ferreira Diniz Valadares, pelo grande incentivo e por acreditar em mim.

À Profa. Marlene Isabel Vargas Vilória, pelo exemplo profissional que nos estimula a buscar sempre mais e melhor o conhecimento.

Ao Prof. José Antônio Viana, por sempre ter-me escutado e acreditado em mim.

Ao Médico Patologista José do Carmo Lopes Moreira, por colocar à disposição a infraestrutura de seu laboratório para a confecção das lâminas de histopatologia e de seu tempo dispendido na leitura das mesmas, o que muito me ensinou. Obrigada pelas fotos.

Ao Eduardo Guimarães Morato Abreu, estudante de iniciação científica sob orientação do Prof. Paulo Renato dos Santos Costa, pela ajuda na realização do experimento.

À Rosi, secretária do programa de Pós-graduação do DVT-UFV pela dedicação, pelo carinho e pelo exemplo profissional. Sem sua participação, este trabalho não existiria.

À Eloísa, gerente da minha Clínica Veterinária Quatro Patas, pela dedicação inigualável, amizade verdadeira, confiança, respeito, companheirismo ao longo de oito anos e como não poderia deixar de ser, agora também. Este trabalho não existiria sem sua colaboração.

À Regimar, tosadora da Clínica Veterinária Quatro Patas, pela amizade, força, pelo companheirismo e confiança em mim. Pelos banhos e tosas feitos nos cães usados neste trabalho.

À Patrícia Paiva Lima, pela inestimável colaboração, fundamental para a realização deste estudo e pela amizade de sempre.

À Luciana Mafra, pelo apoio e amizade.

Ao Guilherme Roncetti Raft, pela colaboração e amizade.

À Maria Helena, pela amizade irretocável e enorme colaboração em momento decisivo.

Aos meus pais, Gisela Behle e Rudolf Ewald Behle, pelo amor sem fim que tudo transforma e remedia, por sempre acreditarem em mim, quando nem mesmo eu acreditava. Nunca deixaram que eu desistisse de viver. Obrigada pelo exemplo de vocês.

À minha filha Ana Clara por trazer luz e alegria para minha vida. Com você eu aprendi a amar de verdade e, agora sou completa.

Aos meus irmãos Edgar e Eduardo, por acreditarem em mim, pelo incentivo e pelo amor, apesar de todas nossas diferenças.

A todos os amigos e colegas do Programa de Pós-graduação, pela troca de informações e experiências profissionais e de vida.

A todos os cães usados para a realização deste experimento: Hara, Sandy, Penélope, Nina, Kika, Mel, Perebinha, Bob, Blue, Fred, Mutley e João. O sacrifício

do bem-estar físico e psíquico de vocês não foi em vão. Obrigada pelo amor de vocês.

À Clínica Veterinária Quatro Patas, pelo financiamento deste trabalho do início ao fim.

À Duprat, por fornecer o fármaco testado neste experimento.

A todos aqueles que, de alguma forma, deixaram sua marca neste trabalho, obrigada.

SUMÁRIO

| | Pág. |
|--|------|
| LISTA DE QUADROS | ix |
| LISTA DE FIGURAS | x |
| LISTA DE ABREVIATURAS | xii |
| RESUMO | xiii |
| ABSTRACT | xv |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 3 |
| 2.1. Patofisiologia da inflamação e AINEs..... | 3 |
| 2.2. Mecanismo de ação dos AINEs..... | 8 |
| 2.2.1. Indicações e contra-indicações do uso de AINEs..... | 11 |
| 2.2.2. AINEs x perfil hematológico..... | 12 |
| 2.2.3. AINEs x perfil bioquímico renal..... | 12 |
| 2.2.4. AINEs x perfil bioquímico hepático..... | 13 |
| 2.3. Classificação dos AINEs..... | 14 |
| 2.3.1. Meloxicam..... | 17 |
| 2.4. Mecanismos citoprotetores da mucosa gástrica..... | 18 |
| 2.5. Gastropatia e ulceração..... | 19 |
| 2.6. Estresse e ulceração..... | 21 |
| 2.7. Omeprazol..... | 22 |
| 2.8. Endoscopia | 23 |
| 2.8.1. Princípios da endoscopia digestiva..... | 23 |

| | |
|--|-----------|
| 2.8.1.1. Técnicas para a realização da endoscopia..... | 24 |
| 2.8.1.2. Exame endoscópico do esôfago..... | 25 |
| 2.8.1.3. Exame endoscópico do estômago..... | 26 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS..... | 26 |
| 3.1. Seleção dos cães e delineamento experimental..... | 26 |
| 3.2. Avaliações clínicas e laboratoriais..... | 30 |
| 3.3. Avaliações endoscópicas..... | 31 |
| 3.4. Análises histopatológicas..... | 32 |
| 3.5. Análises Estatísticas..... | 33 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 35 |
| 4.1. Avaliações clínicas e laboratoriais..... | 35 |
| 4.2. Avaliações endoscópicas..... | 37 |
| 4.3. Análises histopatológicas..... | 52 |
| 5. CONCLUSÕES..... | 62 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 63 |

LISTA DE QUADROS

| | Pág. |
|---|------|
| Quadro 1. Mediadores químicos do processo inflamatório e suas propriedades. | 3 |
| Quadro 2. Principais efeitos terapêuticos e/ou tóxicos dos AINEs | 9 |
| Quadro 3. Classificação dos fármacos antiinflamatórios..... | 15 |
| Quadro 4. AINEs e algumas especialidades farmacêuticas..... | 16 |
| Quadro 5. Escala de lesões sobre a mucosa gástrica..... | 32 |
| Quadro 6. Valores médios para as variáveis hemácia, hemoglobina e hematócrito do eritrograma dos cães dos grupos 1 e 2 ao início do tratamento controle (T ₃₈) e ao final do tratamento com meloxicam (T ₁₀₅). | 35 |
| Quadro 7. Valores médios do leucograma e contagem de plaquetas dos cães dos grupos 1 e 2 ao início do tratamento controle (T ₃₈) e ao final do tratamento com meloxicam (T ₁₀₅). | 36 |
| Quadro 8. Valores médios da bioquímica sérica renal, hepática e glicose de jejum encontrados nos cães dos grupos 1 e 2 ao início do tratamento controle (T ₃₈) e ao final do tratamento com meloxicam (T ₁₀₅). | 36 |
| Quadro 9. Escore de lesões macroscópicas da mucosa gástrica de cães pelo uso de meloxicam..... | 38 |
| Quadro 10. Escore de lesões microscópicas da mucosa gástrica de cães pelo uso de meloxicam para edema, congestão e hemorragia. | 60 |
| Quadro 11. Escore de lesões microscópicas da mucosa gástrica de cães pelo uso de meloxicam para infiltrado celular. | 61 |

LISTA DE FIGURAS

| | Pág. |
|---|------|
| Figura 1. Geração de metabólitos do ácido araquidônico e seus principais papéis na inflamação | 6 |
| Figura 2. Estrutura química do meloxicam..... | 17 |
| Figura 3. Cronograma demonstrando os tratamentos e procedimentos realizados durante o estudo experimental..... | 29 |
| Figura 4. Lesões macroscópicas visualizadas na mucosa gástrica de cães do grupo 1 ao início do tratamento controle (T ₃₈)..... | 40 |
| Figura 5. Lesões macroscópicas visualizadas na mucosa gástrica de cães do grupo 2 ao início do tratamento controle (T ₃₈)..... | 41 |
| Figura 6. Lesões macroscópicas visualizadas na mucosa gástrica de cães do grupo 1 ao início do tratamento com meloxicam (T ₇₇)..... | 43 |
| Figura 7. Lesões macroscópicas visualizadas na mucosa gástrica de cães dos grupos 1 e 2 ao início do tratamento com meloxicam (T ₇₇)..... | 44 |
| Figura 8. Lesões macroscópicas visualizadas na mucosa gástrica de cães do grupo 1 durante o tratamento com meloxicam (T ₉₃)..... | 45 |
| Figura 9. Lesões macroscópicas visualizadas na mucosa gástrica de cães do grupo 2 durante o tratamento com meloxicam (T ₉₃)..... | 46 |
| Figura 10. Lesões macroscópicas visualizadas na mucosa gástrica de cães do grupo 1 ao final do tratamento com meloxicam (T ₁₀₅)..... | 48 |
| Figura 11. Lesões macroscópicas visualizadas na mucosa gástrica de cães dos grupos 1 e 2 ao final do tratamento com meloxicam (T ₁₀₅)..... | 49 |
| Figura 12. Lesões macroscópicas visualizadas na mucosa gástrica de cães do grupo 2 ao final do tratamento com meloxicam (T ₁₀₅)..... | 50 |

| | |
|---|----|
| Figura 13. Lesões microscópicas visualizadas na análise histopatológica das biópsias coletadas do cão 2 do grupo 1 da região de corpo gástrico ao início do tratamento com meloxicam (T ₃₈) e do cão 1 do grupo 1 da região de antro gástrico ao final do tratamento com meloxicam (T ₁₀₅). Aumento de 100X..... | 53 |
| Figura 14. Lesões microscópicas visualizadas na análise histopatológica das biópsias coletadas da região de corpo gástrico do cão 2 do grupo 1 ao início (T ₃₈) e ao final do tratamento com meloxicam (T ₁₀₅). Aumento de 400X..... | 54 |
| Figura 15. Lesões microscópicas visualizadas na análise histopatológica das biópsias coletadas do cão 5 do grupo 2 da região de antro gástrico ao início do tratamento com meloxicam (T ₃₈) e da região de corpo gástrico ao final do tratamento com meloxicam (T ₁₀₅). Aumento de 100X..... | 55 |
| Figura 16. Lesões microscópicas visualizadas na análise histopatológica das biópsias coletadas do cão 6 do grupo 2 da região de corpo gástrico ao início (T ₃₈) e ao final (T ₁₀₅) do tratamento com meloxicam Aumento de 100X..... | 56 |
| Figura 17. Lesões microscópicas visualizadas na análise histopatológica das biópsias coletadas do cão 5 do grupo 2 da região do antro gástrico ao início do tratamento com meloxicam (T ₃₈) e da região de corpo gástrico ao final do tratamento com meloxicam (T ₁₀₅). Aumento de 400X..... | 57 |
| Figura 18. Lesões microscópicas visualizadas na análise histopatológica das biópsias coletadas do cão 6 do grupo 2 da região de corpo gástrico ao início do tratamento com meloxicam (T ₃₈). Aumento de 400X..... | 58 |
| Figura 19. Lesões microscópicas visualizadas na análise histopatológica das biópsias coletadas do cão 6 do grupo 2 da região de corpo gástrico ao final do tratamento com meloxicam (T ₁₀₅). Aumento de 400X..... | 59 |

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs: Antinflamatórios não esteróides
ALT: Alanina aminotransferase
AMPc: Monofosfato de adenosina cíclico
AST: Aspartato aminotransferase
ATP: Adenosina trifosfato
CHCM: Concentração de hemoglobina globular média
COX: Cicloxigenase
EDTA: Etilenodiaminatetracetato de sódio
FA: Fosfatase alcalina
HCL: Ácido clorídrico
HE: Hematoxilina-Eosina
HETE: Ácido hidroxieicosatetraenóico
HGM: Hemoglobina globular média
HPETE: Ácido hidroperoxieicosatetraenóico
IC₅₀: Concentração de inibição
IV: Intravenoso
LOX: Lipoxigenase
LT: Leucotrienos
LX: Lipoxina
OSH: Ovariosalpingohisterectomia
PAF: Fator de agregação plaquetária
PG: Prostaglandinas
PGI₂: Prostaciclina
PLA₂: Fosfolipase A₂
SRD: Sem Raça Definida
SNC: Sistema nervoso central
SNP: Sistema nervoso periférico
TGI: Trato gastrointestinal
TX: Tromboxano
VGM: Volume globular médio

RESUMO

BEHLE, Luciane. M Sc, Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2008.

Avaliação videoendoscópica e histológica da mucosa gástrica de cães da raça Poodle Toy e sem raça definida submetidos ao tratamento experimental com meloxicam. Orientador: Paulo Renato dos Santos Costa. Co-orientadores: Laércio dos Anjos Benjamin e Maria Cristina F. N. Soares Hage.

O presente trabalho teve por objetivo avaliar os achados macro e microscópicos na mucosa gástrica de cães da raça Poodle Toy e sem raça definida submetidos ao tratamento experimental com o antiinflamatório não-esteróide meloxicam, por via oral, por um período de 28 dias com a finalidade de avaliar o grau de segurança do fármaco. Foram selecionados doze animais clinicamente saudáveis com peso médio de $6,25\text{Kg} \pm 1,03\text{Kg}$, idade entre 1 e 6 anos, de ambos os sexos e castrados. Os cães foram separados em dois grupos, sendo o grupo 1 constituído por cinco cães da raça Poodle Toy e o grupo 2 por seis cães sem raça definida. A seguir, todos os cães receberam tratamento com omeprazol na dose de 1mg Kg^{-1} a cada 24 hs durante 21 dias. Permaneceram 15 dias em período de adaptação e, na segunda fase do estudo, receberam uma cápsula com veículo inerte por via oral, uma vez ao dia, durante 28 dias como parte do tratamento controle. Finalmente, iniciou-se o tratamento com meloxicam, quando todos os animais receberam a medicação na dose de $0,2\text{mg Kg}^{-1}$ no primeiro dia, e $0,1\text{ mg Kg}^{-1}$ a cada 24 hs durante os 27 dias seguintes. Os parâmetros hematológicos e bioquímicos séricos foram avaliados no primeiro dia do tratamento controle (T_{38}) e no último dia do tratamento com meloxicam (T_{105}). Tanto no início quanto no final do estudo, todos os valores laboratoriais permaneceram dentro dos parâmetros normais. Endoscopias foram realizadas no primeiro dia do tratamento controle (T_{38}), no primeiro dia do tratamento com meloxicam (T_{77}), no décimo sexto (T_{93}) e no vigésimo oitavo dia (T_{105}) após o início do tratamento com o meloxicam. As biópsias da mucosa gástrica para avaliação histopatológica foram colhidas na primeira (T_{38}) e na última endoscopia (T_{105}). Em relação à incidência e gravidade das lesões macroscópicas, observou-se predominantemente lesões de grau discreto na mucosa gástrica dos cães do grupo 1, e lesões de grau moderado na mucosa gástrica de cães do grupo 2 ao final do tratamento com meloxicam. As lesões microscópicas da

mucosa gástrica foram de grau discreto em ambos os grupos ao início e final do estudo. Considerando os resultados obtidos no presente trabalho, conclui-se que o meloxicam é um AINE com alto índice terapêutico para cães da raça Poodle Toy e cães sem raça definida e observou-se diferenças significativas entre os cães da raça Poodle Toy e sem raça definida, quando a mucosa gástrica dos cães sem raça definida apresentou-se mais sensível a lesões durante o tratamento com meloxicam do que os cães Poodle Toy e que os cães sem raça definida demonstraram-se mais estressados do que os Poodle Toys quando submetidos ao confinamento e a manipulação diária neste estudo.

ABSTRACT

BEHLE, Luciane. M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2008

Videoendoscopic and histologic evaluation of the gastric mucosa of Toy Poodles breed and mongrels dogs submitted to experimental treatment with meloxicam. Adviser: Paulo Renato dos Santos Costa. Co-advisers: Laércio dos Anjos Benjamin and Maria Cristina F. N. Soares Hage.

The aim of this study was to evaluate during twenty eight days the macro and microscopic lesions in the gastric mucosa of poodle toys and mongrels dogs submitted to experimental treatment with meloxicam once a day with the purpose to evaluate the therapeutic level of meloxicam for these dogs. It has been selected eleven dogs clinically and laboratorial healthy, weight by $6,25 \pm 1,03$ Kg, age between one to six years old, males and females and castrated. The dogs were gotten into two groups according to the breed. The group 1 with five poodle toys and the group 2 with six mongrels. The dogs received a commercial dog food twice a day and water "ad libitum". They had a previously treatment of their gastric mucosa with omeprazol in a dose of 1 mg Kg^{-1} once a day for twenty one days. Then, they were in an adaptation period for fifteen days. After that, all them were submitted to a control treatment when they received placebo once a day for twenty eight days. Finally, there was magistrate meloxicam to dogs in the experimental treatment in a single dose of $0,2 \text{ mg Kg}^{-1}$ in the first day and $0,1 \text{ mg Kg}^{-1}$ for the rest of twenty seven days. The hematologic and biochemistry blood' parameters were evaluated in the first day of control treatment (T_{38}) and in the last of experimental with meloxicam (T_{105}) and all the parameters were normal. There were realized endoscopic exams in the first day of control treatment (T_{38}), in the first day of meloxicam treatment (T_{77}), in the sixteenth day of meloxicam treatment (T_{93}) and in the last day of meloxicam treatment (T_{105}). About the number and the severity of the macroscopic lesions in the gastric mucosa, it was observed predominantly discreet lesions in dogs from group 1 and moderate lesions in dogs from group 2 at the end of the study. The microscopic lesions were discreet in all dogs from both groups at the end of the study. It has been concluded that meloxicam is an NSAID with high therapeutic level for poodle toys and mongrels and that mongrels demonstrated more stress when submitted to confinement and daily handle that in poodle toys in this study.

1. INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) são fármacos utilizados em animais e seres humanos visando seus efeitos antipiréticos, antiinflamatórios e analgésicos (Wallace *et al.*,1990). O controle apropriado da dor no paciente é essencial na melhoria de sua qualidade de vida. Contudo, o uso desses fármacos pode levar ao aparecimento de reações adversas, especialmente lesões à mucosa gástrica, que podem ser detectadas clinicamente por emese, hematemesa e melena. Laboratorialmente, podem ocorrer discrasias sangüíneas, como alteração na contagem diferencial de leucócitos, leucopenia e trombocitopenia. Poderá ocorrer, também, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, fatores que limitam sua indicação e a duração da terapia antiinflamatória em animais e seres humanos (Kore, 1990; Lanza *et al.*,1990; Forsyth *et al.*, 1996; Vane *et al.*, 1998 e Slingsby & Waterman-Pearson, 2000).

Alguns fatores,dentre eles idade, raça, estresse, infecções por *Helicobacter spp.*, hipovolemia, desidratação, distúrbios renais e/ou hepáticos, insuficiência cardíaca congestiva, coagulopatias, distúrbios gastrointestinais, distúrbios de disco intervertebral, estado de choque, asma e gestação podem contra-indicar o uso de AINEs (Mathews *et al.*, 2001).

As manifestações clínicas relacionadas ao trato gastrointestinal são muito freqüentes na clínica médica de pequenos animais, principalmente em pacientes submetidos ao tratamento com AINEs, que comprovadamente podem induzir lesões ao TGI (Willard, 1995). Estes pacientes podem apresentar sintomas como emese, hematemesa, melena e dor abdominal que podem levá-los à anorexia e apatia (Forsyth *et al.*,1996). Uma das principais complicações do uso de AINEs sobre o trato gastrointestinal é a ulceração que pode progredir para perfuração do órgão, peritonite, septicemia e morte (Bicalho, 2001).

Nas últimas décadas houve uma grande evolução na formulação de novos fármacos AINEs que, dependendo da sua especificidade na inibição de enzimas cicloxigenases, causam menos efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal que os AINEs não seletivos, anteriormente utilizados na medicina veterinária. Contudo, com a liberação e utilização maciça destes novos AINEs (inibidores seletivos da COX-2) em seres humanos, verificou-se um aumento significativo de distúrbios cardiovasculares, como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, hipertensão e tromboembolismo em pacientes submetidos à terapia prolongada com este novo grupo de fármacos (Drazen, 2005). Devido a estes efeitos adversos e de gravidade indiscutível, alguns fármacos foram retirados do mercado internacional pelo *Food and Drugs Administration (FDA)*.

A mucosa gástrica na espécie canina é considerada mais sensível aos efeitos adversos dos AINEs (Mathews, 2005). Essa maior propensão dos cães pode estar relacionada à alta taxa de absorção gastrointestinal destes fármacos, à meia-vida longa do fármaco no organismo e/ou ao longo ciclo enterohepático desta substância nos cães, quando comparados a outras espécies animais (Guilford & Strombeck, 1996).

A meia-vida dos AINEs no organismo dos cães pode diferir entre as diferentes raças (Guilford & Strombeck, 1996), e assim os efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal podem ter menor ou maior gravidade.

Por este motivo, este estudo inédito foi conduzido com o objetivo de avaliar o grau de segurança do meloxicam para o TGI e avaliar os efeitos macroscópicos, através da videoendoscopia, e os microscópicos, através da histopatologia, sobre a mucosa gástrica de cães Poodle Toy e sem raça definida, quando submetidos ao tratamento experimental com meloxicam por via oral, durante 28 dias. A raça de cães Poodle Toy é muito difundida pelo mundo e, não existem trabalhos sobre gastropatias e meloxicam em cães desta raça.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Patofisiologia da inflamação e AINEs

O processo inflamatório é originado da injúria à membrana celular causada por microorganismos, parasitas, toxinas, agentes químicos endógenos ou exógenos, trauma, calor, frio e choque elétrico (Higgins & Lees, 1984). Este processo envolve um variado número de mediadores químicos como as aminas vasoativas, o fator de ativação plaquetária (PAF), eicosanóides, citocinas, radicais livres superóxidos, óxido nítrico, neuropeptídeos, sistema de coagulação, sistema de complemento e sistema de cininas como listado no quadro 1.

Quadro 1. Mediadores químicos do processo inflamatório e suas propriedades (Tasaka, 2002).

| Mediador | Propriedades inflamatórias |
|-----------------------------|--|
| Aminas Vasoativas | Representadas principalmente pela histamina e serotonina, são liberadas de mastócitos e plaquetas; atuam principalmente na fase inicial da inflamação aguda, sendo responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular dos capilares. |
| PAF | Relacionado com processo inflamatório agudo. É liberado pela maioria das células inflamatórias, sendo o principal responsável pela anafilaxia sistêmica, facilitando a agregação plaquetária e de neutrófilos, além de estimular a liberação de aminas vasoativas, levando à broncoconstrição, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia. |
| Eicosanóides | São os principais alvos dos fármacos antiinflamatórios esteróides e não-esteróides. - PGD ₂ : causa vasodilatação arteriolar. - PGE ₂ : principal PG do processo inflamatório agudo. Causa vasodilatação arteriolar e potencializa a dor e a permeabilidade vascular produzida por outros mediadores químicos. - PGI ₂ : inibe a agregação plaquetária e causa vasodilatação arteriolar. - TXA ₂ e TXB ₂ : são produzidos pelas plaquetas e estão relacionados com a agregação plaquetária, além da ação vasoconstritora e broncodilatadora. - LTA ₄ , LTB ₄ , LTC ₄ e LTD ₄ : presentes em todos os processos inflamatórios, particularmente nos processos anafiláticos a partir da ação das substâncias de reação lenta da anafilaxia (SRS-A). |
| Citocinas | Substâncias glicoproteicas derivadas de células mononucleares, representadas pelas interleucinas (ILs), o fator de necrose tumoral (TNF) com ação pró e antiinflamatória, os interferons (IFN- α e γ) que atuam principalmente contra vírus e células tumorais, e os fatores estimulantes de colônias (CSFs). |
| Radicais Livres Superóxidos | Constituem-se principalmente de H ₂ O ₂ , O ₂ , O ₂ ⁻ , HO [•] . São liberados em grandes quantidades pelos macrófagos na fagocitose, desestabilizando membranas, além de causar aumento de permeabilidade e peroxidação lipídica. |
| Óxido Nítrico | Propriedades pró e antiinflamatórias. Inibe a adesão de leucócitos e |

| | |
|---------------------------|--|
| | plaquetas e relacionado com aumento da permeabilidade vascular e edema induzido pela substância P. |
| Neuropeptídios | Vários são liberados pela estimulação nervosa. O neuropeptídio Y, por exemplo, está relacionado com processos inflamatórios pulmonares, promovendo contração brônquilar. |
| Sistema de Coagulação | É ativado pelo fator de Hageman. O contato do fator de Hageman com superfícies eletronegativas, do sangue para os tecidos, ativa-o. Este ativado, ativa a pré-caliceína, formando a bradicinina entre outras cininas. |
| Sistema do Complemento | A via clássica é ativada quando há formação de complexo antígeno-anticorpo, e a via alternativa é ativada por mecanismos não imunes, como as endotoxinas. Este sistema estimula, através das anafilatoxinas (C3a e C5a), a fagocitose de agentes exógenos, a quimiotaxia de linfócitos e o aumento da permeabilidade vascular. |
| Sistema de Cininas | Polipeptídeos vasoativos, derivados de precursores plasmáticos, cininogênios, que favorecem a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular. Um exemplo é a bradicinina que ativa a PLA ₂ , que por sua vez libera o ácido araquidônico. |
| Enzimas Lisossomais | Correspondem às lisozimas, fosfatases ácidas e proteases ácidas estocadas nos lisossomos. Atuam na inflamação aguda e crônica. |
| Metaloproteinases Neutras | Grupo de enzimas (estromelinas, collagenases e gelatinases teciduais) originárias dos condrócitos e responsáveis pela degradação da matriz cartilaginosa. |

Tasaka (2002)

Os sinais clássicos da inflamação foram descritos por Celsus, entre 25 e 50 DC, como dor, calor, rubor, edema e penúria (perda de função) (Tracy, 2006)

O processo inflamatório pode ser agudo ou crônico, dependendo da persistência da injúria ao tecido e do tipo celular envolvido. O processo inflamatório agudo tem curta duração e apresenta os sinais cardinais da inflamação; o processo inflamatório crônico caracteriza-se por um período de tempo indeterminado e os sinais variam de acordo com os tipos de mediadores celulares e humorais envolvidos (Tasaka, 2002).

O primeiro evento da inflamação após a injúria do tecido, envolve a síntese local de prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores, o pico de dor ocorre em 2 horas (Randall-Sellito, 1957) antes de envolver os vasos sangüíneos e modificação do suprimento sangüíneo local, o pico de extravasamento ocorre em 3 horas (Zanin & Carneiro, 1978). A liberação de aminas vasoativas e fatores de agregação plaquetária causam hiperemia e congestão. Há o relaxamento de esfíncteres pré-capilares, dilatação dos capilares e vênulas e, dilatação de arteríolas e vasos linfáticos (Higgins & Lees, 1984). Os mediadores químicos estimulam a contração das células endoteliais dos capilares, criando fendas intercelulares que promovem aumento na permeabilidade vascular e extravasamento de plasma e proteínas para os tecidos

adjacentes. Este fluido, inicialmente um transudato, passa a ser mais proteináceo com o tempo e, seu acúmulo nos tecidos leva à compressão de nervos periféricos e à dor (Conlon, 1988). Além disso, os fagócitos identificam e utilizam o agente agressor para secretar enzimas, radicais livres e mediadores químicos pró-inflamatórios, que podem contribuir para a geração da dor (Tasaka, 2002).

Pelo exposto, o processo inflamatório envolve uma série de fatores e mediadores. O uso de antiinflamatórios visa inibir a ação de enzimas que degradam o ácido araquidônico, levando à formação de eicosanóides. Os eicosanóides são, há muito tempo, o principal alvo das pesquisas com antiinflamatórios, pois, com a injúria à membrana celular, ocorrem processos biológicos como a ativação de cininas e o aumento do influxo de cálcio para o citoplasma celular que levam à ativação da enzima fosfolipase A₂ (PA₂), que degrada os fosfolipídios da membrana celular em ácido araquidônico. O ácido araquidônico é metabolizado por duas classes de enzimas: a cicloxigenase e a lipoxigenase (Tasaka, 2002).

O ácido araquidônico é um ácido graxo polinsaturado com 20 carbonos em sua cadeia (ácido 5, 8, 11, 14 eicosatetraenóico) e obtido pelo organismo a partir da alimentação, pela metabolização do ácido linoleico através de enzimas alongases e βsaturases. O ácido linoleico é um ácido graxo essencial. Quando o ácido araquidônico é metabolizado pela enzima cicloxigenase são sintetizadas prostaglandinas e tromboxanos, e quando metabolizado pela enzima lipoxigenase, ocorre a síntese de leucotrienos e lipoxinas que são encontradas nas plaquetas, células pulmonares e leucócitos (Kore, 1990). A figura 1, mostra a representação esquemática da geração de metabólitos do ácido araquidônico e os locais de ação dos principais fármacos antiinflamatórios (Kumar *et al.*, 2005).

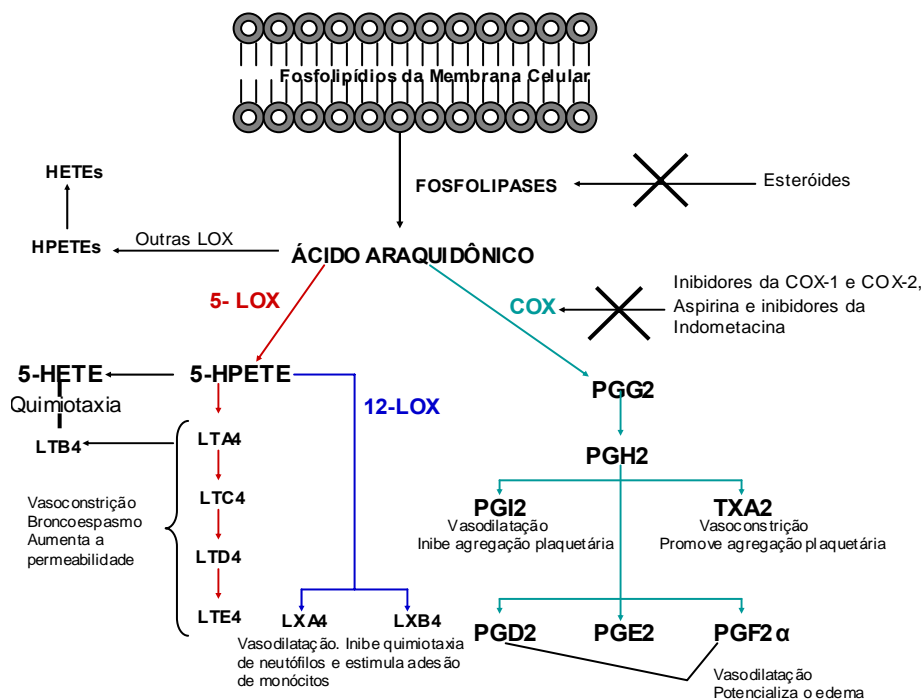


Figura 1: Geração de metabólitos do ácido araquidônico e seus principais papéis na inflamação, modificada de Kumar *et al.*, (2005).

A enzima cicloxigenase possui duas isoformas: isoenzima cicloxigenase-1 (COX-1) e a isoenzima cicloxigenase 2 (COX-2). A COX-1 é considerada por muitos uma enzima constitutiva, está associada a processos fisiológicos do organismo e presente em células e órgãos como estômago, rins, fígado, sistema nervoso e plaquetas (O'Neill & Ford-Hutchinson, 1993). Seus produtos desempenham papel importante na homeostase vascular e proteção da mucosa gástrica. A COX-2 é considerada uma enzima indutiva, está associada a processos inflamatórios e presente em baixíssimas concentrações nos tecidos saudáveis (DuBois *et al.*, 1996; Mathews, 1996; Vane *et al.*, 1998). A indução da segunda isoforma, COX-2, foi demonstrada após a administração de endotoxinas e mitógenos, sem afetar a expressão da isoforma COX-1 (Smith & Manett, 1991 e Smith & Dewitt, 1996), mas artigos demonstram que em alguns sistemas como o renal, o SNC e o reprodutor feminino (Hao *et al.*, 1999) possuem altas concentrações de COX-2 biologicamente ativa em tecidos sadios.

Existe ainda uma isoenzima chamada COX-1b (Kis *et al.*, 1993) que é uma variante da COX-1 e é encontrada em abundância no córtex cerebral de cães, sendo mais sensível ao acetaminofen que as COX-1 e COX-2. Alguns autores a denominam

COX-3, mas ainda não foi descoberto nenhum gene responsável pela formação desse terceiro tipo de COX. Portanto esta última denominação é inapropriada no momento (Chandrasekharan *et al.*, 2002).

A degradação do ácido araquidônico pelas cicloxigenases leva à formação de prostaglandina G₂ (PGG₂) e prostaglandina H₂ (PGH₂), compostos muito instáveis que são rapidamente metabolizados por outras enzimas conhecidas como prostaglandinas sintetases, e indiretamente temos a formação de prostaglandina D₂ (PGD₂), prostaglandina E₂ (PGE₂), prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), além da prostaciclina I₂ (PGI₂) e tromboxano A₂ (TXA₂), que causam vasodilatação e potencializam o edema (Vane, 1997; Tasaka, 2002).

As prostaglandinas usualmente modulam outros mecanismos regulatórios e agem basicamente nas células adjacentes ao sítio onde foram produzidas, por isso, são conhecidas como hormônios locais (Clive & Stoff, 1984). O modo de ação das prostaglandinas já foi bem estudado e envolve níveis alterados de cálcio intracelular, adenilciclase ou AMPc (Kore, 1990). Seu sítio de ação preferencial são receptores metabotrópicos.

As PGE₂ e PGI₂ promovem vasodilatação, aumentam a permeabilidade vascular e agem com a bradicinina reduzindo o limiar de deflagração do impulso nociceptivo. Em adição, a febre é mediada por prostaglandinas liberadas pelo hipotálamo (Kore, 1990).

O controle farmacológico da inflamação pode ser obtido por inibição da síntese de mediadores envolvidos neste processo ou, por ação direta na resposta ou função das células inflamatórias (Conlon, 1988).

Os AINEs são fármacos com atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética, e não apresentam na sua estrutura química o núcleo esteróide. Estes fármacos são geralmente usados no tratamento de disfunções articulares, musculoesqueléticas e desordens ginecológicas na medicina humana e na medicina veterinária (Kore, 1990; Isaacs, 1996). O uso de AINEs leva à diminuição da dor por redução na síntese de prostaglandinas via inibição das enzimas cicloxigenases (Kay-Mugford *et al.*, 2000).

A duração e a eficácia dos AINEs torna-os ideais para o tratamento de dores agudas ou crônicas na medicina veterinária, contudo devido ao seu potencial em

gerar reações adversas, a escolha do AINE a ser usado deve ser criteriosa (Kumar *et al.*, 2005).

2.2. Mecanismo de ação dos AINEs

O mecanismo de ação dos AINEs dá-se pela inibição das enzimas cicloxigenase e lipoxigenase que degradam o ácido araquidônico e levam à produção de eicosanóides (Vane, 1971). Os eicosanóides formados pela degradação do ácido araquidônico pela cicloxigenase são as prostaglandinas (PGE₂, PGD₂, PGH₂, PGG₂, PGF_{2α}), os tromboxanos (TXA₂, TXB₂) e as prostaciclina (PGI₂). Os eicosanóides formados pela lipoxigenase são os leucotrienos (LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) e as lipoxinas (Vane, 1997; Tasaka, 2002).

A diferença entre o poder anti-inflamatório, analgésico e antipirético dos fármacos AINEs deve-se à sua biodisponibilidade, à sua biotransformação e à sua eliminação nas diferentes espécies animais (Tasaka, 2002). Porém, efeitos terapêuticos e tóxicos dos AINEs podem ser observados nas diferentes espécies e tecidos corporais como os que se apresentam no quadro 2 (Fitzpatrick, 2004).

Quadro 2: Principais efeitos terapêuticos e/ou tóxicos dos AINEs.

| SÍTIO DE AÇÃO | AÇÃO TERAPÊUTICA E/OU TÓXICA |
|---|--|
| SNC | Ação Terapêutica Antipirética. Age no centro de controle da temperatura corpórea no hipotálamo. Ação analgésica e antiinflamatória. Mecanismo pouco conhecido. |
| SNP | Antiinflamatória no processo inflamatório agudo e analgésica na inflamação, mas não na dor não inflamatória. Antitrombótica. Aspirina: inibidor irreversível da COX. Antiendotóxica. |
| TGI | Ação Tóxica Ulcerogênico. Hemorrágico. Melena. Emese. |
| Rins | Nefropatias como necrose papilar renal. |
| Fígado | Toxicidade celular colestática e parenquimal. |
| Células sanguíneas e sistema cardiovascular | Várias discrasias como anemia aplástica e hemolítica e agranulocitose. Metahemoglobinemia, hipoprotrombinemia e aumento no tempo de sangramento. Flebite em pequenos vasos. Alteração do equilíbrio ácido-básico e eletrolítico. |
| Pele | Urticária e eritema. |
| Feto | Efeito teratogênico com alguns fármacos. Aborto. |

Fitzpatrick (2004).

Devido aos diferentes mecanismos de ação dos AINEs, temos aqueles que inibem a cicloxigenase, outros que inibem a lipoxigenase, e outros inibem ambas e são chamados de AINEs de dupla ação. Existem, ainda, AINEs que são denominados de removedores, pois atuam sobre os radicais livres formados no processo inflamatório, outros AINEs que têm ação inibitória específica sobre outros mediadores químicos como o fator de agregação plaquetária (PAF), entre outros. Aqueles que atuam através de seus metabólitos são denominados pró-drogas (Tasaka, 2002).

Existem pelo menos dois tipos de cicloxigenase: cicloxigenase 1 (COX-1) e a cicloxigenase 2 (COX-2). O principal produto da metabolização do ácido araquidônico pela COX-1 são os prostanóides (Vane *et al.*, 1998). Uma enzima pode ser considerada constitutiva quando é sintetizada e fisiologicamente ativa em tecidos normais e hígidos. A COX-2 é considerada indutiva, ou seja, sintetizada nos sítios inflamatórios, mas é fisiologicamente ativa em tecidos sadios como descrito anteriormente. A inibição da ação da cicloxigenase pode ser reversível ou

irreversível devido à ausência ou presença de duplas ligações em sua estrutura química (Kore, 1990).

Os prostanóides mais importantes do processo inflamatório são: PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂, TXA₂. A ação das prostaglandinas leva à vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo tecidual e da permeabilidade vascular. Já a prostaciclina está presente no endotélio vascular em altas concentrações levando também a vasodilatação e inibindo a agregação plaquetária. O tromboxano está presente nas plaquetas e sua ação é vasoconstritora e de agregação plaquetária (Costa, 2006).

Segundo Mccarthy (1995), os AINEs produzem lesões gastrointestinais pelas seguintes vias: lesão aguda da mucosa, disfunção das plaquetas e exacerbação de lesões pré-existentes. A injúria aguda é provocada por lesão epitelial direta, com aumento da difusão ácido-péptica para o interior da mucosa, lesão endotelial com redução do fluxo sanguíneo e um grupo de fenômenos ligados à inibição da ciclooxigenase e redução na síntese de prostaglandinas.

Ainda, segundo Mccarthy (1995), a maioria dos AINEs são lipídios polares com grande afinidade por áreas lipofílicas da membrana celular, e seus grupos polares causam desestruturação da membrana celular com perda de fosfolipídios e proteínas estruturais. Isto leva também a uma perda da capacidade hidrofóbica da camada de muco, tornando-a mais permeável a agentes hidrossolúveis como o ácido clorídrico e a pepsina.

Para Bjarnason & Thjodleifsson (1999) e Fenoglio-Preiser *et al.* (1999), os AINEs interferem na produção de energia no processo de fosforilação oxidativa das mitocôndrias, resultando na redução do ATP intracelular e conseqüente aumento da permeabilidade da membrana e junções intercelulares, facilitando a penetração de agentes agressores.

Atualmente, a maioria dos AINEs utilizados ainda são inibidores não seletivos e a ocorrência de efeitos indesejáveis como gastrites difusas, erosões gástricas, ulcerações, gastroenterite hemorrágica letal, lesões renais agudas e crônicas, síndromes necróticas e nefrites, hepatotoxicidade, anormalidades no metabolismo hídrico e desequilíbrios nos níveis de sódio e potássio, além de discrasias sanguíneas são bastante comuns na terapia com AINEs não seletivos. (Mathews, 2002).

Apesar de AINEs inibidores seletivos da COX-2 causarem menos efeitos indesejáveis ao TGI, rins e fígado, há relatos de hepatotoxicidade relacionados ao uso de deracoxib e relatos de perfuração gástrica em cães sob tratamento com meloxicam, (Lascelles, 2005; Enberg *et al.*, 2006).

2.2.1. Indicações e contra-indicações do uso de AINEs

Cães e gatos são mais susceptíveis a efeitos adversos do uso de AINEs do que seres humanos. O estado geral de saúde dos animais deve sempre ser avaliado antes do início da terapia com estes fármacos. Os animais submetidos ao tratamento com AINEs devem ter idade mínima acima de 6 semanas, estarem bem hidratados e com níveis séricos de creatinina e enzimas hepáticas o mais próximo possível da normalidade (Mathews, 2002 e 2005), pois a presença de resíduos da metabolização de AINEs no organismo pode agravar a ocorrência de possíveis reações adversas, piorando ainda mais o estado de saúde do animal.

Os AINEs são indicados para uso em animais submetidos a cirurgias ortopédicas ou cirurgias eletivas de tecidos moles. Um estudo recente conduzido nos EUA na Ontario Veterinary College demonstrou uma boa tolerância orgânica de cães e gatos submetidos ao tratamento com AINEs no pós-operatório de cirurgias ortopédicas e de tecidos moles, além disto, alcançaram no pós-operatório um escore de analgesia variando de muito bom a excelente por 24 hs em 70% dos animais (Mathews, 2005).

AINEs são indicados também em processos inflamatórios como meningites, poliartrites, cistites, otites, dermatites severas e trauma. Há também indicação de seu uso em casos de pirexia, osteoartrite, panosteíte, osteodistrofia hipertrófica, dor causada por neoplasias e desordens odontológicas (Mathews, 2005).

Em animais idosos que sofrem de processos inflamatórios crônicos que envolvem muita dor e que fazem uso diário de AINEs, deve-se monitorar hematoquesia, hematemese, melena, aumento de ingestão diária de água, emese, apetite e também monitorar a saúde do animal quanto aos valores obtidos com a realização de exames laboratoriais como hemograma, dosagens séricas de uréia, creatinina e enzimas hepáticas (Mathews, 2005)..

Pacientes com insuficiência renal aguda, insuficiência hepática, hipotensão, desidratação, choque, ascite, falência cardíaca, coagulopatias, lesões gastrointestinais prévias, uso prévio de outros AINEs ou corticosteróides, gestantes, pacientes com trauma grave recente ou lesão da coluna vertebral não devem ser submetidos ao tratamento com AINEs. Se a terapia com AINEs não puder ser evitada, um monitoramento minucioso do paciente deve ser realizado com frequência (Mathews, 2005).

2.2.2. AINEs x perfil hematológico

Os índices hematológicos do cão podem sofrer alterações por variações fisiológicas como idade, raça, sexo, estado nutricional, sazonal e pelo uso de fármacos.

O efeito inibidor dos AINEs sobre a função plaquetária constitui-se tanto num efeito terapêutico (proteção do endotélio vascular em processos tromboembólicos, cardiomiopatia felina, dirofilariose canina e coagulação intravascular disseminada), quanto num efeito secundário adverso devido ao aumento no tempo de coagulação (Ynaraja *et al.*, 1999).

Discrasias sangüíneas como depressão da medula óssea, anemia aplástica, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia e metahemoglobinemia associadas ao uso de AINEs são raras, mas tem sido observadas com a fenilbutazona em alguns cães. Aspirados de medula óssea apresentaram uma celularidade menor que o normal. Exames histológicos dessas medulas mostram aplasia com substituição por tecido adiposo (Weiss & Klausner, 1990).

2.2.3. AINEs x perfil bioquímico renal

No rim, as prostaglandinas promovem ações reguladoras hemodinâmicas vitais para o órgão, incluindo a auto-regulação do fluxo sangüíneo renal, filtração glomerular, transporte tubular de íons, modulação da liberação de renina e

metabolismo da água (Rubin & Papich, 1990; Ynaraja *et al.*, 1999). No rim a COX-2 é constitutiva (Hao *et al.*, 1999).

A PGE₂ aumenta o fluxo sanguíneo renal e a excreção de sódio, potássio e água. O TXA₂ é um potente agregador plaquetário e causa vasoconstrição renal. A PGI₂ é um potente vasodilatador e tem atividade antiagregatória sobre as plaquetas e a PGF_{2α} é um fraco vasoconstritor.

O tônus vascular intra-renal mantém-se graças ao equilíbrio existente entre o efeito vasoconstritor da angiotensina II e o efeito vasodilatador das prostaglandinas (Bicalho, 2001).

O uso de AINEs pode levar à anulação do efeito vasodilatador renal das prostaglandinas e manter-se apenas o efeito vasoconstritor da angiotensina II, levando à diminuição do fluxo sanguíneo glomerular, diminuição da filtração glomerular e da excreção de sódio e água. Isto leva à diminuição da capacidade funcional dos néfrons e ao comprometimento da função renal (Ynaraja *et al.*, 1999). Estes efeitos podem ser mais severos em animais com volume sanguíneo circulatório diminuído, como nos casos de desidratação, hemorragia, choque séptico, animais que recebem terapia com diuréticos ou em associação com síndrome nefrótica (Papich, 1997).

A administração concomitante de AINEs com outros fármacos que promovem a hipotensão e diminuição da perfusão renal pode causar injúria renal (Mathews *et al.*, 1990). A falência renal causa altas concentrações séricas de gastrina, já que é excretada normalmente pelos rins. A hipergastrinemia promove acidez gástrica e juntamente aos efeitos danosos das toxinas urêmicas à mucosa, contribuem para a ulceração gastrointestinal (Wallace *et al.*, 1990).

2.2.4. AINEs x perfil bioquímico hepático

Um estudo conduzido por Zubaidy (1989) a respeito da toxicidade dos anti-inflamatórios não-esteróides sobre o tecido hepático mostrou necrose centrolobular e flebite da veia centrolobular hepática, lesão esta relacionada com a dose dos fármacos.

McPhail *et al.* (1998) descreveram toxicidade hepática com o uso de diferentes doses de carprofeno. Neste estudo, observou-se necrose hepatocelular extensa caracterizada por degeneração vacuolar, necrose lítica e apoptose em alguns cães. Outros achados incluem discreta a moderada inflamação neutrofílica e linfocítica peri-portal e intra-acinar, fibrose, hiperplasia biliar, agregados densos de macrófagos, acúmulo de pigmento biliar canalicular e hepatocelular, hematopoiese extramedular. A intensidade do dano citotóxico parece não estar relacionada com a dose ou duração do tratamento.

Apesar dos mecanismos de hepatotoxicidade dos AINEs ainda não serem totalmente conhecidos, o estudo de McPhail *et al.* (1998) indica que a interação entre metabólitos glucurônicos reativos dos AINEs com o plasma e proteínas celulares leva à formação de proteínas antigênicas, causando toxicose hepática imunomediada.

2.3. Classificação dos AINEs

Quimicamente os AINES podem ser classificados em dois grupos: o grupo dos derivados dos ácidos carboxílicos e o grupo dos derivados dos ácidos enólicos (Tasaka, 2002). Nos quadros 3 (Fitzpatrick, 2004) e 4 (Tasaka, 2002). Encontra-se uma lista destas substâncias

Quadro 3: Classificação dos fármacos antiinflamatórios.

| CLASSE | EXEMPLO | PROPRIEDADES GERAIS |
|---------------------------------|---|---|
| Antihistamínicos | Difenidramina | Age na fase inicial da inflamação aguda |
| Inibidores da COX | Aspirina, Fenilbutazona, Meloxicam, Carprofeno, Cetoprofeno, Vedaprofeno. | Promove analgesia na dor inflamatória, controlam edema. Pouco ou nenhum efeito na migração leucocitária. Ocasionalmente ocorrem discrasias sangüíneas, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e ulceração gastrointestinal. |
| Inibidores duplos da COX/ 5-LOX | Tepoxalina | Inibem a maioria das mudanças ocorridas na inflamação aguda. Possuem menos efeitos adversos que os inibidores da COX. |
| Corticóides | Hidrocortisona, Prednisona, Dexametasona, Triamcinolona. | Suprimem todos os componentes da inflamação aguda e crônica, mas possuem graves efeitos adversos para uso a médio e longo prazo(atrofia da adrenal, imunossupressão, sintomas da Síndrome de Cushing). |
| Agentes Citotóxicos | Clorambucil | Usado na artrite reumatóide canina. Imunossupressor e efeitos tóxicos. |
| Removedores de radicais Livres | Orgoteína, DMSO | Possuem atividade superóxido dismutase. Removem radicais livres tóxicos. |
| Outros | Glicosaminoglicanos Ácido Hialurônico | Inibem a síntese de prostaglandinas e enzimas proteolíticas. Alguns fármacos requerem injeção intrarticular. |

Fitzpatrick (2004).

Quadro 4: AINEs e algumas especialidades farmacêuticas

| ÁCIDOS CARBOXÍLICOS | |
|---|--|
| Salicilatos | Ác. Acetilsalicílico: AAS, Aspirina, Buferin, Doril, Melhoral. Ác. Salicílico: Sastid, Salisoap, Beldog. Diflunisal: Dlobid, Dorbid. Salicilato de sódio: Pabalato. |
| Ácidos Acéticos | Diclofenaco: Biofenac, Cataflam, Voltaren, Flotac. Indometacina: Indocin, Indocid, Inteban, Agilisin. Sulindaco: Clinoril. |
| Ácidos Propiônicos | Ibuprofeno: Ibuprofeno, Advil, Artril, Brufen. Carprofeno: Rimadyl, Zenecarp. Flurbiprofeno: Anasaid, Cebutid, Ocufer. Cetoprofeno: Ketofen, Orudis, Profenid, Algiprofen. Naproxeno: Anaprox, Flanax, Naprosyn, Naxen. |
| Ácidos Aminonicotínicos | Flunixin Meglumine: Banamine, Banoxine, Finoxaline. |
| Fenamatos | Ácido flufenâmico: Arlef, Mobilisin composto. Ácido meclofenâmico: Arquel. Ácido mefenâmico: Ponstan, Ponstel. Ácido tolfenâmico: Tolfedine. Etofenamato: Bayro gel. Floctafenina: Idarac. |
| Alcalonas | Nabumetona: Relafen, Relifex. |
| ÁCIDOS ENÓLICOS | |
| Pirazolonas | Fenilbutazona: Butazona, Butazolidina, Algess. Metamizol: Dipirona, Novalgina, D-500. Oxifenbutazona: Tandrilax, Oxalid, Tandrex. Isopirina: Tomanol. |
| Oxicans | Piroxicam: Feldene, Inflamene, Piroxicam. Tenoxicam: Tilatil, Tenoxen. Droxicam: Ombolan. Meloxicam: Metacam, Movatec, Mobic, Meloxivet. |
| INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2 | |
| | Celecoxib: Celebra, Celebrex. Rofecoxib: Vioxx. |
| INIBIDOR DA COX COM FRACA AÇÃO ANTINFLAMATÓRIA | |
| Paraminofenol | Paracetamol: Acetofen, Paracetamol, Parador, Tylenol. |
| OUTROS AINEs | |
| | DMSO: Dimesol, Domoso, Ekyflogyl. Nimesulide: Aulin, Nisulid, Scaflan. Glicosaminoglicanos: Artroglycan, Adequan. Superóxido dismutase: Orgoteína, Palosein. |

(Tasaka, 2002).

2.3.1. Meloxicam

O meloxicam (figura 2) é um AINE derivado do ácido enólico e pertencente ao grupo dos oxicans. É um potente inibidor de tromboxanos e prostaglandinas, com excelentes propriedades antipiréticas e analgésicas (Tasaka, 2002). Testes *in vitro* e *in vivo* mostraram que o meloxicam é um AINE inibidor seletivo da COX-2 em concentrações terapêuticas (Hawkey, 1999; Laudanno *et al.*, 2000; Hanft *et al.*, 2001). O seu IC₅₀ é maior do que 1, ou seja, a dose do fármaco que inibe 50% da COX-2 é menor do que a dose que inibe 50% da COX-1. Logo, quanto maior o IC₅₀ do fármaco, menor será sua especificidade pela enzima (Livingston, 2000).

Esta classe de AINE é considerada bastante segura, pois não inibe a síntese de prostaglandinas constitutivas que participam dos mecanismos de citoproteção da mucosa gástrica. O meloxicam tem uma alta atividade intrínseca combinada com baixo potencial ulcerogênico, isto é, tem um alto índice terapêutico (Engelhardt, 1996).

A meia-vida plasmática do meloxicam é alta, cerca de 20hs (variando de 12 a 36 hs) (Mathews *et al.*, 2001) e é a mesma em cães, ratos e seres humanos (Ulrich *et al.*, 1998). A taxa de ligação do meloxicam às proteínas plasmáticas é de 97%. O pico plasmático do meloxicam em cães ocorre 2 a 3 hs após a injeção subcutânea (Gogny, 1999) e devido à sua longa meia-vida, pode ser administrado a cada 24hs (Leece *et al.*, 2005). O meloxicam é eliminado, em sua maior fração via fecal (75%) e, em sua menor fração pelo sistema urinário (25%). Sua fórmula química é C₁₄H₁₃N₃O₄S₂.

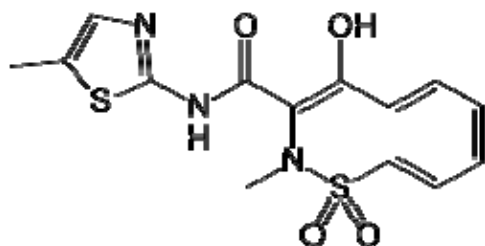


Figura 2: Estrutura química do meloxicam (Drug Bank, 2007).

Apesar de possuir um alto índice terapêutico, tem-se relatos de gastropatias como a perfuração gastrointestinal em cães submetidos ao tratamento com meloxicam (Enberg *et al.*, 2006), e com isso a necessidade de estudos com o uso de meloxicam nas diferentes raças de cães.

2.4. Mecanismos citoprotetores da mucosa gástrica

A mucosa gástrica dos cães é muito sensível aos efeitos adversos do uso de AINEs. Além do efeito tópico, a inibição da síntese de prostaglandinas desempenha um importante papel na gênese das lesões. As prostaglandinas, associadas a outros mecanismos de defesa da mucosa são responsáveis pela citoproteção gástrica (Guilford & Strombeck, 1996).

A citoproteção gástrica é um processo complexo e dinâmico que envolve a interação de uma série de fatores estruturais e funcionais da mucosa, tais como, substâncias endógenas como prostaglandinas, fatores de crescimento celular e o óxido nítrico. Além de características funcionais do estômago como a motilidade, o fluxo sanguíneo local e a capacidade de renovação celular após uma injúria (Szabo & Vattay, 1990).

A produção de PGE₂ e PGI₂ no trato gastrointestinal está relacionada com a proteção da mucosa contra danos causados pelo ácido clorídrico (Masferrer *et al.*, 1996; Papich, 1997). Entretanto, as prostaglandinas podem inibir a secreção de ácido clorídrico por meio da diminuição da síntese de AMPc na célula parietal, quando presente em doses elevadas (Szabo & Vattay, 1990).

As prostaglandinas PGE₂ e PGI₂ parecem ser as grandes responsáveis pelos mecanismos de citoproteção gastrointestinal, diminuindo a secreção ácida, aumentando a produção de muco e bicarbonato, melhorando a perfusão sanguínea, acelerando a renovação celular e estabilizando as membranas celulares de mastócitos, lisossomas e das próprias células da mucosa (Kore, 1990).

A primeira linha de defesa da mucosa gástrica é a camada de muco, produzida pelas células mucosas. O muco é composto por uma glicoproteína formadora de gel que restringe a retrodifusão de H⁺ do lúmen para o interstício e de Na⁺ da mucosa para o lúmen. Ele também impede a difusão de pepsina e H⁺ de volta

para a mucosa (Mertz & Walsh, 1991). Além disso, o gel mistura-se ao bicarbonato (obtido das células parietais gástricas e duodenais, do pâncreas e do sangue), auxiliando na manutenção do pH da mucosa próximo de 7,0, enquanto o da face luminal fica em torno de 2,0 (Pilchman *et al.*, 1991).

A segunda linha de defesa da mucosa gástrica é formada pelas células epiteliais resistentes à acidificação. As prostaglandinas aceleram o processo de divisão celular na mucosa gástrica para uma rápida reparação nos danos à superfície epitelial por meio de mecanismos ainda não bem esclarecidos (Bicalho, 2001).

O epitélio do TGI é um dos tecidos que mais rapidamente se replica no organismo animal. As células recém-formadas migram rapidamente da zona de regeneração para a superfície e se diferenciam em células mucosas do epitélio superficial num período de 2 a 4 dias. Em caso de lesão à mucosa, este reparo pode ocorrer ainda mais rapidamente (Guilford & Strombeck, 1996).

O óxido nítrico também participa da citoproteção da mucosa gástrica. É formado a partir do aminoácido L-Arginina nas células epiteliais e endoteliais da mucosa gástrica e tem ação vasodilatadora por causar relaxamento do tônus da musculatura lisa dos vasos sanguíneos locais (Konturek *et al.*, 1995). Segundo estes mesmos autores, o óxido nítrico beneficia a cicatrização de úlceras crônicas, pois sua ação vasodilatadora aumenta o fluxo sanguíneo na borda da úlcera (Tasaka, 2002).

De todos os mecanismos de citoproteção da mucosa gástrica, o fluxo sanguíneo local parece ser o mais importante, pois, através dele, oxigênio, nutrientes, hormônios e peptídeos gastrointestinais são levados até a mucosa para garantir o seu perfeito funcionamento, propiciando condições adequadas para a replicação celular (Willard, 1995).

2.5. Gastropatia e ulceração

A ulceração gástrica em cães está comumente associada ao uso de anti-inflamatórios, doenças renais ou hepáticas, neoplasias e estresse (Penninck *et al.*, 1997). A presença ou ausência de úlceras é determinada pela delicada interação entre a secreção de ácido clorídrico e a resistência da mucosa gástrica aos efeitos do suco gástrico (Katz, 1991).

O ácido é secretado pelas células parietais e o pepsinogênio pelas células principais na forma de grânulos de zimogênio (Richardson, 1990; Katz, 1991). O estímulo vagal, drogas colinérgicas e a alimentação são estimulantes da secreção de pepsina, já o controle da secreção ácida depende do sistema endócrino (gastrina), neural (vago) e parácrino (histamina) (Katz, 1991; Mertz & Walsh, 1991).

A acetilcolina estimula as células parietais (atuando nos receptores muscarínicos) ou as células G, promovendo a liberação de gastrina (Petroianu *et al.*, 1993). As células G localizam-se na mucosa do antro gástrico e na mucosa duodenal proximal (Fenoglio-Preiser *et al.*, 1999). A gastrina tem como ações principais a estimulação da secreção ácida e a regulação da taxa de renovação celular da mucosa gástrica.

A distensão gástrica e os aminoácidos e peptídeos resultantes da proteólise intragástrica são os principais fatores que estimulam a liberação de gastrina no homem (Richardson, 1990). O pH luminal exerce forte influência na liberação de gastrina. A liberação de gastrina pós-prandial é inibida quando a ingesta atinge pH inferior a 3,0 (Mulholland & Debas, 1988).

A secreção das células parietais é controlada por receptores de membrana para gastrina, histamina e acetilcolina. Quando estes receptores são estimulados, as tubulovesículas presentes na membrana desaparecem, e ocorre uma expansão da superfície canalicular. A membrana dos canálculos é responsável pela bomba de prótons, cuja função é movimentar K^+ e Cl^- e trocar H^+ e K^+ , mediada pela ATPase, o que leva à secreção de HCl (Katz, 1991; Petroianu *et al.*, 1993).

A histamina interage com receptores H_2 da membrana e seu efeito é mediado pela atividade da enzima adenilatociclase (Petroianu *et al.*, 1993). Isto leva à ativação da H^+/K^+ - ATPase, que é a bomba de prótons. A gastrina e a acetilcolina também interagem com seus receptores, há um aumento de cálcio intracitoplasmático, ocorre a fosforilação protéica e a conseqüente ativação da bomba de prótons. A gastrina e a acetilcolina também estimulam a liberação de histamina pelas células localizadas próximas às células parietais (Katz, 1991).

Alterações na microcirculação podem participar na gênese de lesões produzidas inicialmente por AINEs. Na gastropatia por AINEs ocorrem dilatação vascular, edema, hemorragia e pequenos trombos que podem ser observados ao

exame histopatológico (Fenoglio-Preiser *et al.*, 1999). Devido à inibição da formação de TXA₂ nas plaquetas pelos AINEs, o uso destes fármacos pode potencializar hemorragias na mucosa do TGI e o sangramento de lesões prévias (Kore, 1990).

As lesões geradas pelos AINEs na mucosa gástrica de cães ocorrem com maior frequência na mucosa do antro. Isto pode ser explicado pela insatisfatória comunicação horizontal entre os capilares superficiais na região do antro em detrimento de uma irrigação mais eficiente de outras regiões do estômago. A estase ou trombose destes capilares superficiais na região do antro leva à isquemia e à maior susceptibilidade ao aparecimento de lesões (Guilford & Strombeck, 1996).

A gastrite é uma condição inflamatória da mucosa gástrica, constituindo-se num grupo de alterações macro e microscópicas decorrentes de diversas origens e associada a uma resposta inflamatória aguda, crônica ou mista (Castro *et al.*, 1993).

A úlcera péptica é produzida quando o efeito agressivo da associação ácido-pepsina sobrepõe-se aos fatores de proteção da mucosa (Richardson, 1990; Mertz & Walsh, 1991). No cão, as úlceras localizam-se principalmente no antro, piloro e duodeno proximal (Jergens *et al.*, 1992).

O diagnóstico diferencial de ulceração gastrointestinal em cães inclui neoplasias, toxicose químicas, doença inflamatória intestinal, mastocitomas, efeitos adversos do uso de AINEs e de corticóides, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal, insuficiência hepática, isquemia gastrointestinal, choque, trauma e estresse (Walker & Burrows, 1998).

2.6. Estresse e ulceração

Entre os anos de 1950 e 1970, houve uma tendência em se reconhecer o estresse como fator relacionado à injúria gástrica (Pilchman *et al.*, 1991). Apesar de não se conhecer o mecanismo preciso da ulceração gástrica causada pelo estresse, a liberação de corticosteróides endógenos, catecolaminas vasoativas e serotoninas durante a condição estressante é considerada como a possível causa dos efeitos ulcerogênicos (Bicalho, 2001).

A isquemia da mucosa gástrica ocorre devido à vasoconstrição via simpática que leva à estase sangüínea local. A combinação de influências nervosa e hormonal

durante o estresse pode levar à formação de múltiplas erosões. A isquemia da mucosa gástrica pode limitar a habilidade da mucosa em remover ou neutralizar o ácido clorídrico luminal. A difusão de íons H^+ causa acidose intramucosa e a produção e liberação de bicarbonato ficam reduzidas (Bicalho, 2001).

A hipóxia compromete o metabolismo aeróbico, levando à queda de energia e promove a liberação de radicais livres e superóxidos que aumentam o dano celular, resultando em peroxidação lipídica e danos à membrana celular com liberação de enzimas lisossomais (Yabana & Yachi, 1988). Ocorre também a diminuição da regeneração epitelial da mucosa gástrica, o que facilita a ruptura da barreira mucosa.

2.7. Omeprazol

O Omeprazol ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) é um fármaco inibidor da bomba de prótons que suprime a secreção ácida gástrica por inibição específica da H^+/K^+ - ATPase na célula parietal gástrica. Por agir especificamente na bomba de prótons, o omeprazol bloqueia o passo final na produção de ácido clorídrico no estômago.

Este fármaco liga-se a 95% das proteínas plasmáticas e sua meia-vida é de 30 minutos a 1 hora. Sua biotransformação é hepática e sua eliminação é fecal (Larsson *et al.*, 1983). A absorção do omeprazol fica diminuída na presença de alimento no trato gastrointestinal (Vaz-da-Silva *et al.*, 2005).

Inibidores da bomba de prótons como o omeprazol podem interferir na absorção de outros fármacos usados concomitantemente com ele, pois o pH da secreção gástrica aumenta (Blume *et al.*, 2006). O omeprazol pode ainda atenuar o processo inflamatório da mucosa gástrica devido a sua ação modulatória na concentração de cálcio nas células polimorfonucleares neutrófilos e nas células epiteliais gástricas (Handa *et al.*, 2006).

2.8. Endoscopia

O termo endoscopia é de origem grega, formado pelo prefixo *endo* (dentro) e o verbo *skopia* (ver ou observar). A endoscopia digestiva é uma técnica semiológica de inspeção endovisual, pouco invasiva, das superfícies mucosas do esôfago, estômago e porção proximal do duodeno (Gargallo, 1998).

A endoscopia pode ser usada para coleta de material (biópsia e avaliações laboratoriais), retirada de corpos estranhos, endocirurgias e acompanhamento clínico-terapêutico de condições pré-neoplásicas e de lesões malignas tratadas cirurgicamente (Alés & Ruiz, 1998).

As desvantagens da endoscopia na medicina veterinária devem-se ao alto custo de aquisição e manutenção do equipamento, ao risco de contaminação quando não se faz a perfeita esterilização do equipamento utilizado, e a possibilidade de perfuração de órgãos quando da inabilidade do operador do equipamento (Oliveira & Lima Jr., 1998).

2.8.1. Princípios da endoscopia digestiva

A endoscopia é uma técnica anterior à radiologia e à ecografia, tendo sido descoberta em 1806 por Bozzini. Em 1868, Adolf Kussmaul estabelece as bases do que seria o procedimento atual (Gargallo, 1998). Na década de 50, utilizava-se o endoscópio semi-rígido e somente na década de 60 começou-se a utilizar a fibroscopia (Galley, 1991).

Existem dois tipos de endoscópios: o fibroscópio e o videoendoscópio. Na fibroscopia, a condução da luz e da imagem se dá por fibras de vidro ou plástico sem haver distorção de imagem. Na videoendoscopia, uma fonte luminosa emite a luz que percorre fibras ópticas. A imagem é transmitida através de uma microcâmera de vídeo e reproduzida através de um processador de imagem em um monitor (Murray & Fischer Jr., 1993).

Apesar de seu alto custo e do seu transporte ser complexo, o videoendoscópio proporciona uma imagem de alta resolução, podendo-se gravar as imagens obtidas no

exame e assim obter-se um banco de dados que proporcione um melhor acompanhamento da evolução do paciente (Galley, 1991).

2.8.1.1. Técnica para a realização da endoscopia

A endoscopia é indicada em pacientes que apresentam sinais clínicos de anorexia, vômitos, hematemesa, hematoquezia e dor abdominal, para que se esclareça a causa destes sintomas e obtenha-se amostras de tecidos que confirmem o diagnóstico endoscópico por meio de histopatologia das amostras colhidas no exame (Alés & Ruiz, 1998; Oliveira & Lima Jr., 1998). É indicada também antes de cirurgias do trato gastrointestinal alto, com exceção para pacientes que corram o risco de perfuração ou fistulação do órgão a ser examinado (Uson *et al.*, 1992).

A endoscopia de cães e gatos requer equipamentos fibro ou videoendoscópicos de 1,0m de comprimento e aproximadamente 10mm de diâmetro externo, um aspirador, um insuflador, uma fonte de luz, pinças de apreensão e de biópsia de diversos tipos e tamanhos e gel lubrificante (Tams, 1999).

Os animais devem ser submetidos a jejum alimentar prévio de 12 a 24 hs e jejum hídrico prévio de 8 a 12 hs (Tams, 1999). Administra-se metoclopramida 6hs antes do exame endoscópico para obter-se efeito antiemético, pró-cinético e de antagonismo da dopamina. A metoclopramida age inibindo o relaxamento da musculatura lisa do estômago produzido pela dopamina (Williams, 2004).

Recomenda-se também a administração de dimeticona por via oral, em gotas, cinco minutos antes do exame para que haja diminuição da tensão superficial dos gases contidos nos líquidos digestivos e assim obtenha-se uma imagem mais nítida da mucosa gástrica e maior conforto para o paciente na recuperação do exame (Yao *et al.*, 1996).

A anestesia geral do paciente é recomendada e o animal anestesiado e entubado deve ser colocado em decúbito lateral esquerdo, com a cabeça e o pescoço estendidos. O endoscópio é então direcionado centralmente através da orofaringe e guiado dorsalmente ao tubo endotraqueal e laringe. Após a passagem pelo esfíncter esofágico cranial tem-se a visão do esôfago, que deve ser insuflado, e o endoscópio deve avançar até o esôfago distal, chegando à junção esofagogástrica. Nesta junção,

o esôfago passa obliquamente através do diafragma para entrar no estômago (Sherding *et al.*, 1999).

Ao adentrar o estômago, realiza-se a insuflação do órgão para melhor visualização e seguindo a curvatura maior, o aparelho é guiado ao piloro e ao duodeno proximal. No antro pilórico procede-se a retroflexão para a observação do cárdia, da curvatura menor e do fundo cego. Ao final do procedimento é realizada a aspiração do ar e retirada do endoscópio (Tams, 1999).

Ao término do exame, o aparelho deve ser devidamente lavado com água e sabão neutro externa e internamente, realizando-se pequenas e múltiplas aspirações e em seguida, a parte flexível do aparelho deve ser imersa em solução desinfetante de glutaraldeído a 2% por 20 minutos e depois colocado num apoio onde fique pendurado (sem contato com o chão) para secar totalmente (Oliveira & Lima Jr., 1998).

2.8.1.2. Exame endoscópico do esôfago

O esôfago é um órgão tubo-muscular com a função de transportar o alimento da faringe ao estômago. A mucosa esofagiana normal possui coloração branco-acinzentada a ligeiramente rósea, e aspecto brilhante. No esôfago colabado, encontram-se pregas longitudinais que desfazem-se pela insuflação com ar no momento do exame (Green & MacFadden, 1993).

A inflamação do esôfago dá-se pela ingestão de substâncias químicas irritantes, lesões térmicas, vômito persistente ou agudo, obstrução por corpo estranho e refluxo gastro-esofágico (Fenoglio-Preiser *et al.*, 1999) Os achados patológicos característicos ao exame endoscópico do esôfago são enantema, edema, hemorragia, erosões e ulceração podem ocorrer por digestão péptica da mucosa (Green & Macfadden, 1993). A estenose esofágica pode ocorrer quando tem-se uma esofagite severa que acomete a mucosa, submucosa e a túnica muscular que posteriormente cicatriza e resulta em fibrose e estenose do órgão que não se distende quando insuflado (Alés & Ruiz, 1998). A endoscopia esofageana permite-nos ainda observar divertículos, pólipos, neoplasias, ulcerações e corpos estranhos.

2.8.1.3. Exame endoscópico do estômago

O estômago do cão é anatomotopograficamente dividido em cinco regiões: cárdia, fundo, corpo, antro e piloro (Twedt & Magne, 1992). Tem a importante função de estocar, digerir o alimento e controlar a entrada da ingesta no duodeno (Guilford & Strombeck, 1996).

A cor de sua mucosa é rósea, mais escura que a do esôfago. Possui pregas lineares que se desfazem com a insuflação do órgão. A região do antro possui coloração rósea a avermelhada e poucas pregas (Rallis *et al.*, 1998).

A gastroscopia pode ser usada para determinar a prevalência de úlcera gástrica e monitorar a sua evolução. O uso de AINEs é a causa mais comum de úlceras em cães e geralmente ocorrem na região do antro e piloro (Costa, 2006).

A gastroscopia é também utilizada para remoção de corpos estranhos, visualização e retirada de parasitas como os do gênero *Physaloptera*, visualização de pólipos, neoplasias e realização de biópsias e de pequenas cirurgias (Alés & Ruiz, 1998).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Seleção dos cães e delineamento experimental

Para a realização do presente estudo, foram selecionados onze cães, dos quais cinco da raça Poodle Toy e seis sem raça definida (SRD). Os cães foram recebidos como doação, e todos apresentaram-se saudáveis após a realização de exames clínicos e laboratoriais.

Os cães foram separados em dois grupos de acordo com a raça. O Grupo 1 foi composto por cinco cães da raça Poodle Toy, sendo três machos e duas fêmeas e o Grupo 2 composto por cães sem raça definida, sendo dois machos e quatro fêmeas.

A idade dos cães variou entre 1 e 6 anos, e o peso médio foi de $6,2 \pm 2,28\text{Kg}$ no Grupo 1 e $6,3 \pm 2,58\text{Kg}$ no Grupo 2. Antes do início do experimento, todos os

cães foram vermifugados¹, vacinados², tratados contra ectoparasitas³, castrados e submetidos à remoção de cálculos dentários.

Os cães receberam ração comercial⁴ em quantidades recomendadas pelo fabricante, às 8:30 e 18:00, e a água fornecida *ad libitum*. Todos os cães receberam banhos a cada 10 dias para manutenção de sua higiene e bem-estar e foram realizadas tosas a cada 30 dias.

O experimento foi conduzido na Clínica Veterinária Quatro Patas, Vitória-ES, no período de maio a agosto de 2007.

Os cães foram acomodados em canis individuais de 60cm³, azulejados e com grades em alumínio. Os cães foram soltos duas vezes ao dia em área de solário com 12m². A temperatura ambiente média durante a realização do experimento variou entre 25,3 e 29,2°C e a umidade relativa do ar variou entre 75 e 80%, mensurado em termômetro digital externo⁵.

Todos os cães receberam tratamento prévio com omeprazol na dose de 1mg Kg⁻¹ (Viana, 2007; Handa *et al.*, 2006), sendo administrada 01 cápsula por via oral em jejum alimentar a cada 24hs, sempre às 9:00 durante 21 dias.

No presente estudo o omeprazol foi administrado aos cães para corrigir eventuais gastropatias existentes e assim obter-se visualização por videoendoscopia de uma mucosa gástrica hígida apta para a realização do experimento com meloxicam (Cheng *et al.*, 2007).

A seguir, todos os animais permaneceram no período de adaptação de 15 dias, recebendo apenas ração comercial e água *ad libitum*.

O tratamento controle constituiu-se da administração de 01 cápsula contendo veículo inerte (placebo) por via oral a cada 24hs, sempre à 9:00 durante 28 dias a todos os cães de ambos os grupos.

O tratamento com meloxicam iniciou-se quando todos os cães dos grupos 1 e 2 receberam meloxicam⁶ na dose de 0,2mg Kg⁻¹ (Viana, 2007; Mathews, 2002) por via oral no primeiro dia e meloxicam na dose de 0,1mg Kg⁻¹ (Viana, 2007; Mathews,

¹ Dipilex plus – Vetnil

² Vanguard HTLP 5/CV-L e Defensor – Pfizer Animal Health

³ Frontline spray - Merial

⁴ Selection performance – Royal Canin

⁵ Oregon RMR182

⁶ Meloxivet 0,5mg - Duprat

2002) por via oral a cada 24hs, sempre às 9:00 nos dias seguintes, até completarem-se 28 dias de tratamento com este fármaco Na figura 3 encontra-se representado o cronograma realizado neste estudo.

Ao final do estudo, todos os cães foram adotados por lares diferentes.

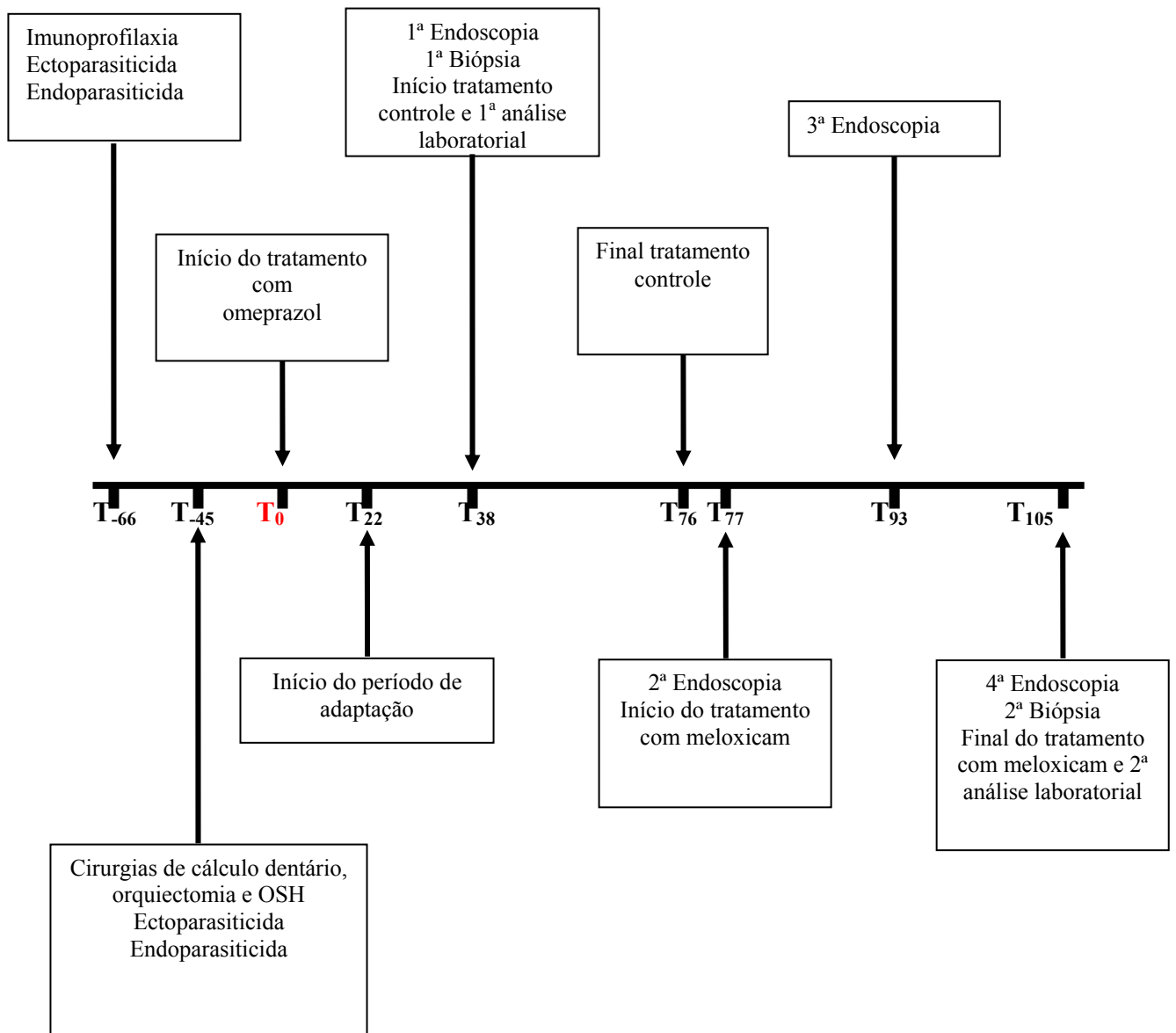


Figura 3: Cronograma demonstrando os tratamentos e procedimentos realizados durante o estudo experimental.

3.2. Avaliações clínicas e laboratoriais

Amostras de sangue foram coletadas para hemograma completo e dosagens séricas de uréia, creatinina, glicose de jejum, ALT, AST, fosfatase alcalina (FA), proteínas totais e albumina no primeiro dia do tratamento controle e no último dia do tratamento com meloxicam. As amostras de sangue foram coletadas com os animais em jejum, por venopunção, em tubos a vácuo com anticoagulante (EDTA) e em tubos sem anticoagulante. Para as dosagens de glicose usou-se tubos a vácuo contendo o anticoagulante fluoreto de sódio.

Foram preparados esfregaços frescos em lâminas para diferenciação de leucócitos e contagem de plaquetas. Logo após a colheita, as amostras de sangue foram enviadas para um laboratório particular - Centro Médico Veterinário do Espírito Santo (CEMEVES). Os exames hematológicos e de bioquímica sérica foram realizados em laboratório particular (CEMEVES). O hemograma constituiu-se do eritrograma, leucograma e contagem de plaquetas. O eritrograma foi realizado por aparelho de contagem de células⁷ após a sua diluição em aparelho diluidor de células⁸. O hematócrito foi determinado por microcentrifugação em tubos capilares.

A dosagem de hemoglobina foi medida em aparelho de espectrofotometria digital⁹ após reação com cianeto de potássio. A contagem de reticulócitos foi realizada em microscopia de imersão. Os índices hematimétricos, volume globular médio (VCM), hemoglobina globular média (HCM) e concentração de hemoglobina globular média (CHCM) foram calculados correlacionando-se os valores de eritócitos, hemoglobina e volume globular obtidos.

O leucograma incluiu a contagem global de leucócitos também realizada pelos aparelhos de contagem⁷ e diluição de células⁸. Esfregaços corados com hematoxilina-eosina foram usados para que se obtivesse a contagem diferencial de leucócitos.

O sangue coletado em tubos a vácuo sem anticoagulante foi centrifugado a 1500 rpm por cinco minutos para obtenção do soro para os testes bioquímicos. As

⁷ CC-510 Celm

⁸ DA-500 Celm

⁹ E 225 Celm

dosagens de uréia, creatinina, glicose de jejum, ALT, AST, FA, sólidos totais e albumina foram realizadas usando-se kits comerciais¹⁰ e sua leitura feita em espectrofotômetro digital⁹.

3.3. Avaliações endoscópicas

Todos os cães foram submetidos a exames endoscópicos do esôfago e estômago em quatro momentos, a saber: no primeiro dia do tratamento controle (T₃₈), no primeiro dia do tratamento com meloxicam⁶ (T₇₇), no décimo sexto dia (T₉₃) e no último dia do tratamento com meloxicam⁶ (T₁₀₅). Na primeira e na última endoscopia foram realizadas biópsias gástricas.

Todos os cães foram submetidos a jejum alimentar prévio de 24hs e jejum hídrico prévio de 08hs. Todos receberam metoclopramida¹¹ na dose de 0,5mg Kg⁻¹ (Viana, 2007; Duval, *et al.*, 1997) por via oral em gotas 06hs antes das endoscopias, assim como dimeticona¹² na dose de 125mg animal⁻¹ em gotas (Viana, 2007; Yao *et al.*, 1996) por via oral cinco minutos antes das endoscopias.

Para a realização dos exames endoscópicos, os cães receberam acepromazina¹³ a 1% endovenosa na dose de 0,05mg Kg⁻¹ (Antunes, 1999) para sedação e, para indução e manutenção da anestesia geral utilizou-se Propofol¹⁴ intravenoso na dose de 6mg Kg⁻¹ e 0,4mg Kg⁻¹ respectivamente (Antunes, 1999).

Os exames endoscópicos foram realizados utilizando-se um videoendoscópio eletrônico¹⁵ de 1m de comprimento por 9mm de diâmetro externo, acoplado a um aspirador cirúrgico.

Com o cão sob efeito de anestesia geral e em decúbito lateral esquerdo com a boca aberta por um abridor de boca e o pescoço estendido, iniciou-se o exame, introduzindo-se o videoendoscópio através do esfíncter esofágico cranial sob visualização direta. Inicialmente, visualizou-se o trajeto esofágico até a região do cárdia e na seqüência, o corpo, o fundo, o antro e o piloro. Todos os resultados foram

¹⁰ Labitest

¹¹ Antiemético gotas – Ouro Fino

¹² Dimeticolim gotas - Hipolabor

¹³ Acepran 1% - Vetnil

¹⁴ Profolen - Blausiegel

¹⁵ Olympus -

anotados e registrados por fotografias digitas. Os exames foram realizados sempre pelo mesmo médico veterinário especialista em videoendoscopia.

Os resultados das visualizações endoscópicas foram classificados pela escala de Lanza modificada (1990) que atribui escores de zero a seis conforme a gravidade das lesões encontradas na mucosa gástrica como pode-se avaliar no quadro 5.

Quadro 5: Escala de lesões sobre a mucosa gástrica.

| Graduação | Alterações macroscópicas |
|-----------|--|
| 0 | Nenhuma lesão visível |
| 1 | Edema e enantema |
| 2 | 1-10 erosões puntiformes ou hemorragia |
| 3 | 11-20 erosões puntiformes ou hemorragia ou erosões lineares |
| 4 | > 20 erosões puntiformes ou hemorragia e 1-5 erosões invasivas |
| 5 | > 5 erosões invasivas ou erosões lineares invasivas |
| 6 | Úlcera |

Escala modificada de Lanza *et al.*, 1990.

Os fragmentos da mucosa gástrica foram coletados com auxílio de pinças de biópsia¹⁶ para endoscopia (7mm quando aberta), sendo colhidas três amostras da região do antro e piloro e duas amostras da região de corpo gástrico. As amostras foram acondicionadas em frascos identificados contendo formalina a 10% tamponada para posterior realização dos exames histopatológicos.

3.4. Análises histopatológicas

Os fragmentos da mucosa gástrica para exame histopatológico fixados em formalina a 10% tamponada, foram desidratados em concentrações crescentes de álcool 70°GL até 100°GL, diafanizados em xilol e incluídos em parafina, seguindo técnicas rotineiras. A seguir, realizaram-se os cortes de 3µm em micrótomo rotativo. Foram preparadas duas lâminas por fragmento. As lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina.

¹⁶ Olympus mod. FK47

A leitura das lâminas foi realizada por um patologista e considerando-se a média dos campos examinados, classificou-se a densidade numérica de infiltrado celular na mucosa gástrica em escores de um a três, sendo o escore um atribuído para a presença de infiltrado inflamatório de grau leve, o escore dois atribuído para a presença moderada de infiltrado inflamatório, e o escore três atribuído para a presença de severo infiltrado inflamatório (Costa, 2006). Classificou-se microscopicamente a presença de edema, congestão e hemorragia nas amostras da mucosa gástrica em escores que variaram de zero a três, sendo atribuído o escore zero para nenhuma lesão, o escore um para discreta presença de lesões focais, o escore dois para moderada presença de lesões focais em vários fragmentos, e o escore três para severa presença de lesões difusas (Costa, 2006).

3.5. Análises estatísticas

Para comparar a gravidade das lesões na mucosa gástrica visualizadas por videoendoscopia entre os cães dos grupos considerados, utilizou-se o método estatístico Bootstrap, que permite, mediante técnicas de reamostragem, a obtenção de distribuições empíricas para as diferenças de médias entre os dois grupos comparados. Tal método foi utilizado devido a dois fatores inerentes ao trabalho em questão: o primeiro fator diz respeito ao pequeno número de repetições referentes a cada grupo, ou seja, apenas cinco cães do grupo 1 e seis cães do grupo 2. O segundo fator está relacionado à natureza dos dados, pois os mesmos são caracterizados por notas ou escores, os quais não satisfazem a pressuposição de normalidade exigida pelo teste t-Student, que geralmente é empregado nestas situações.

Assim, para efetuar estas comparações, foram construídos intervalos Bootstrap com 95% de confiança, os quais apresentam um limite inferior e superior, que são utilizados para verificar se as médias são iguais ou não. Se o valor zero estiver contido neste intervalo, a hipótese de igualdade de médias não é rejeitada, caso contrário assume-se que existe diferença significativa ao nível de 5% de probabilidade.

O teste em questão foi implementado no software estatístico R (R Development Core Team, 2006) por meio da função `boot.ci`, usando um total de

10.000 reamostragens. Esta mesma técnica estatística foi utilizada com sucesso por Lima (2005).

Para analisar as variáveis provenientes de exames laboratoriais, utilizou-se um delineamento inteiramente casualizado em esquema fatorial com dois fatores: grupos (1 e 2) e tempo (T₃₈ e T₁₀₅). Para avaliar os efeitos destes dois fatores e o efeito da interação entre eles, utilizou-se Análise de Variância (ANOVA) por meio do procedimento GLM do software estatístico SAS[®] (SAS, 2002).

Os dados referentes à histopatologia foram analisados de forma descritiva.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Avaliações clínicas e laboratoriais

Todos os cães participantes deste estudo apresentaram-se hígidos durante todas as fases do estudo, sem sinais de anorexia, emese, hematemese, diarreia, hematoquezia ou perda de peso.

A ausência de alterações clínicas pode ser explicada pela boa condição orgânica dos animais usados no estudo, o que lhes confere uma capacidade maior de recuperação frente a possíveis reações adversas causadas pelo uso experimental do meloxicam. Estes resultados são compatíveis com os encontrados por Forsyth *et al.* (1998), em cães sob tratamento com meloxicam por 28 dias.

Os resultados dos exames laboratoriais obtidos para as variáveis hemácias ($p = 0,0004$), hemoglobina ($p = 0,0028$) e hematócrito ($p = 0,0025$) apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2 e ao longo do tempo observado entre o início do tratamento controle (T_{38}) e o final do tratamento com meloxicam (T_{105}), mas os valores médios obtidos para estas variáveis encontram-se dentro dos parâmetros normais para a espécie canina como pode-se observar no quadro 6.

Quadro 6: Valores médios para as variáveis hemácias, hemoglobina e hematócrito do eritrograma dos cães dos grupos 1 e 2 ao início do tratamento controle (T_{38}) e ao final do tratamento com meloxicam (T_{105}).

| GRUPOS | HEMÁCIAS ($\times 10^6$) | | HEMOGLOBINA | | HEMATÓCRITO | |
|--------|----------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | T_{38} | T_{105} | T_{38} | T_{105} | T_{38} | T_{105} |
| 1 | 5,96 \pm 0,73 | 6,66 \pm 0,60 | 13,59 \pm 2,36 | 15,38 \pm 2,0 | 40,01 \pm 6,07 | 44,58 \pm 5,09 |
| 2 | 5,05 \pm 0,95 | 6,83 \pm 0,81 | 13,01 \pm 2,69 | 14,81 \pm 2,33 | 38,31 \pm 7,02 | 42,88 \pm 6,04 |

Valores comparados aos valores-padrão para a espécie canina (Ettinger, 2005).

Os resultados dos exames laboratoriais obtidos para as variáveis leucócitos ($p = 0,3894$), segmentados ($p = 0,1775$), eosinófilos ($p = 0,3859$), monócitos ($p = 0,5938$), linfócitos ($p = 0,3796$), bastonetes e contagem de plaquetas

($p = 0,7257$) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2 e ao longo do tempo observado entre o início do tratamento controle (T_{38}) e o final do tratamento com meloxicam (T_{105}), mas os valores médios obtidos para estas variáveis encontra-se dentro dos parâmetros normais para a espécie canina como pode-se observar no quadro 7.

Quadro 7: Valores médios do leucograma e contagem de plaquetas dos cães dos grupos 1 e 2 ao início do tratamento controle (T_{38}) e ao final do tratamento com meloxicam (T_{105}).

| GRUPOS | PLAQ(x10 ³)* | LEUC TOT(x10 ³)* | SEG* | MON* | EOS* | LINF* | BAST* |
|--------|--------------------------|------------------------------|------------|-----------|-----------|-------------|-------|
| 1 e 2 | 278,68±59,31 | 9,24±3,47 | 62,04±9,09 | 8,86±3,34 | 4,59±2,95 | 23,95±10,20 | 0 |

Valores comparados aos valores-padrão para a espécie canina (Ettinger, 2005). (*)PLAQ = Plaquetas; LEUC TOTAIS = Leucócitos Totais; SEG = Segmentados; MON = Monócitos; EOS = Eosinófilos; LINF = Linfócitos; BAST= Bastonetes.

Estes achados condizem com o estado clínico dos animais. Discrasias sangüíneas foram relatadas por Flower *et al.* (1985) esporadicamente em animais submetidos ao tratamento com fenilbutazona.

Os resultados dos exames laboratoriais de parâmetros bioquímicos séricos obtidos para as variáveis AST ($p = 0,5822$), albumina ($p = 0,0513$), uréia ($p = 0,1500$), creatinina ($p = 0,6323$) e glicemia de jejum ($p = 0,0629$) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2 e ao longo do tempo observado entre o início do tratamento controle (T_{38}) e o final do tratamento com meloxicam (T_{105}), e os valores médios obtidos para estas variáveis encontram-se dentro dos parâmetros normais para a espécie canina, como pode-se observar no quadro 8.

Quadro 8: Valores médios da bioquímica sérica renal, hepática e glicose de jejum encontrados nos cães dos grupos 1 e 2 ao início do tratamento controle (T_{38}) e ao final do tratamento com meloxicam (T_{105}).

| GRUPOS | GLI JEJ* | U* | C* | ALT* | AST* | FA* | SOL TOT* | ALB* |
|--------|------------|------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|
| 1 e 2 | 70,04±8,53 | 35,40±9,68 | 1,05±0,20 | 51,90±16,05 | 51,09±16,60 | 65,45±28,94 | 6,65±0,67 | 3,02±0,37 |

Valores comparados aos valores-padrão para a espécie canina (Ettinger, 2005). (*) GLI JEJ = Glicose de Jejum; U = Uréia; C = Creatinina; ALT = Alanina Aminotransferase; AST = Aspartato Aminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina; SÓL TOT = Sólidos Totais; ALB = Albumina.

Os resultados dos exames laboratoriais de bioquímica sérica obtidos para as variáveis ALT ($p = 0,0205$), FA ($p = 0,0163$) e sólidos totais no plasma ($p = 0,0164$) apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2 e ao longo do tempo observado entre o início do tratamento controle (T_{38}) e o final do tratamento com meloxicam (T_{105}), mas os valores médios obtidos para estas variáveis encontram-se dentro dos parâmetros normais para a espécie canina. Os resultados obtidos são apresentados no quadro 8.

Estes achados sugerem que o meloxicam, na dose e nas condições deste estudo, não provoca hepatotoxicidade aguda nem nefrotoxicidade aguda como relatado por Kore (1990). Este autor relatou nefrotoxicidade aguda desencadeada por AINEs pelo bloqueio da síntese de prostanóides com ação vasodilatadora renal. Sabe-se que o meloxicam é um inibidor seletivo para a COX-2, que é considerada uma enzima constitutiva nos rins, onde pode ser encontrada em altas concentrações e ajuda a manter a homeostase do órgão (Hao *et al.*, 1999).

4.2. Avaliações endoscópicas

Na primeira endoscopia realizada no início do tratamento controle (T_{38}), visualizou-se uma úlcera linear (lesão grau 3) na região de corpo gástrico em uma cadela do grupo 1 e esta foi excluída do estudo e então este grupo foi constituído por cinco cães como relatado anteriormente.

A exclusão deveu-se ao fato de estar-se realizando a primeira endoscopia do tratamento controle e assim sendo, não haveria como avaliar o agravamento desta lesão ou o aparecimento de novas possíveis lesões quando o animal participasse do tratamento com meloxicam. Esta cadela possivelmente apresentou tal lesão, mesmo sendo tratada com omeprazol como todos os cães do estudo, devido ao estresse causado pelo confinamento e manipulação durante o estudo até este dado momento. Num quadro de estresse ocorre a liberação de corticosteróides endógenos, aminas vasoativas e serotoninas, que pressupostamente produzem efeitos ulcerogênicos como aqueles descritos por Bicalho (2001).

Os resultados obtidos pela visualização videoendoscópica da mucosa gástrica dos cães dos grupos 1 e 2 nos tempos: início do tratamento controle (T_{38}), início do

tratamento com meloxicam (T₇₇), aos 16 dias do tratamento com meloxicam (T₉₃) e ao final do tratamento com meloxicam (T₁₀₅) encontram-se no quadro 9.

Quadro 9: Escore de lesões macroscópicas da mucosa gástrica de cães pelo uso de meloxicam.

| GRUPOS | CÃES | GRAU DE LESÃO | | | |
|--------|------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | | ENDO 1 T ₃₈ | ENDO 2 T ₇₇ | ENDO 3 T ₉₃ | ENDO 4 T ₁₀₅ |
| 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | 5 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| | 3 | 2 | 1 | 3 | 3 |
| | 4 | 0 | 3 | 3 | 1 |
| | 5 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| | 6 | 1 | 0 | 0 | 4 |

Escala de Lanza modificada, 1990: **Grau 0** – nenhuma lesão visível; **Grau 1** – edema e enantema; **Grau 2** – 1 à 10 erosões puntiformes ou hemorragia; **Grau 3** – 11 à 20 erosões puntiformes ou hemorragia ou erosões lineares; **Grau 4** - > 20 erosões puntiformes ou hemorragia e 1 à 5 erosões invasivas; **Grau 5** - > 5 erosões invasivas ou erosões lineares invasivas e **Grau 6** – úlcera.

Em T₃₈, momento de realização da primeira endoscopia, visualizou-se de 1 à 10 lesões hemorrágicas (lesão grau 2) em apenas um cão do grupo 1. No grupo 2, visualizou-se de 1 à 10 lesões hemorrágicas em três cães (lesão grau 2) e edema e enantema foram visualizados em dois cães deste grupo (lesão grau 1). As lesões visualizadas não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 com p > 0,05. Algumas imagens da mucosa gástrica destes cães podem ser observadas nas figuras 4 e 5.

A presença em T₃₈ destas lesões na mucosa gástrica dos cães provavelmente deveu-se ao estresse do confinamento e da manipulação diária, ao fator raça, à ingestão de corpos estranhos (os cães mordiam as grades de alumínio dos canis, ingeriam rejunte dos ladrilhos que recobriam os canis e ingeriam pêlos) e às lesões prévias da mucosa gástrica que não resolveram-se adequadamente quando o tratamento prévio da mucosa gástrica foi realizado administrando-se omeprazol na dose 1mg Kg⁻¹, uma vez ao dia, em jejum, antes do período de adaptação.

Como já descrito anteriormente, o estresse leva à liberação de corticosteróides endógenos, aminas vasoativas e serotoninas que têm potencial ulcerogênico, assim como a isquemia sofrida pela mucosa gástrica devido à vasoconstrição via simpática

que leva à estase sangüínea local. Ocorre então diminuição da capacidade da mucosa gástrica em neutralizar o ácido clorídrico luminal, ocorrendo assim múltiplas lesões como descrito por Bicalho (2001). Também Yabana & Yachi (1988) afirmaram que a hipóxia compromete o metabolismo aeróbico, havendo uma queda de energia e liberação de radicais livres e superóxidos que aumentam os danos celulares e diminuem a regeneração epitelial da mucosa gástrica.

Figura 4

Em A fotografia da mucosa gástrica do cão 1 do grupo 1 da região de corpo gástrico com score 2 em T₃₈. A seta indica edema e enantema com lesões hemorrágicas puntiformes.

Em B fotografia da mucosa gástrica do cão 1 do grupo 1 da região de antro gástrico com score 2 em T₃₈. A seta indica uma lesão hemorrágica puntiforme.

Em C fotografia da mucosa gástrica do cão 4 do grupo 1 da região de corpo gástrico com score 0 (nenhuma lesão) em T₃₈.

Em D fotografia da mucosa gástrica do cão 4 do grupo 1 da região de antro gástrico com score 0 (nenhuma lesão) em T₃₈.

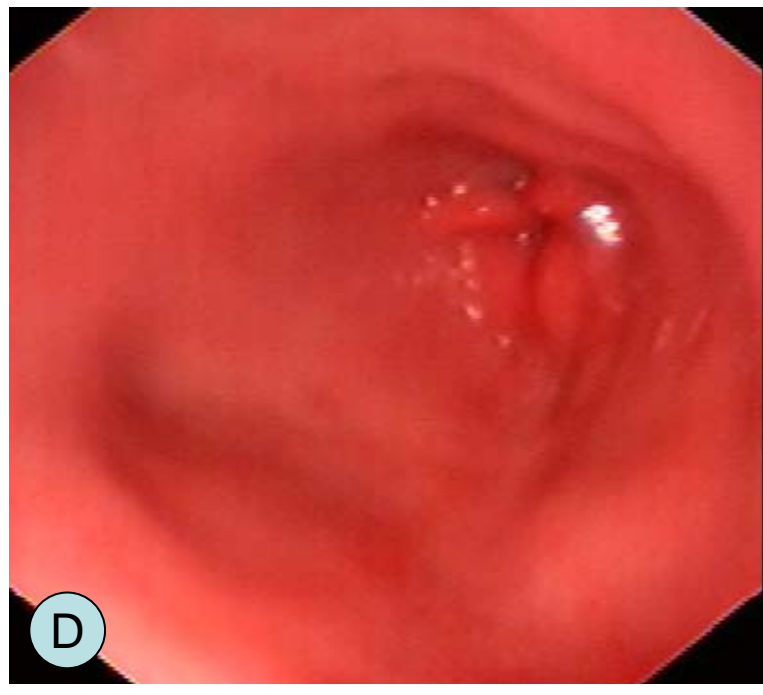
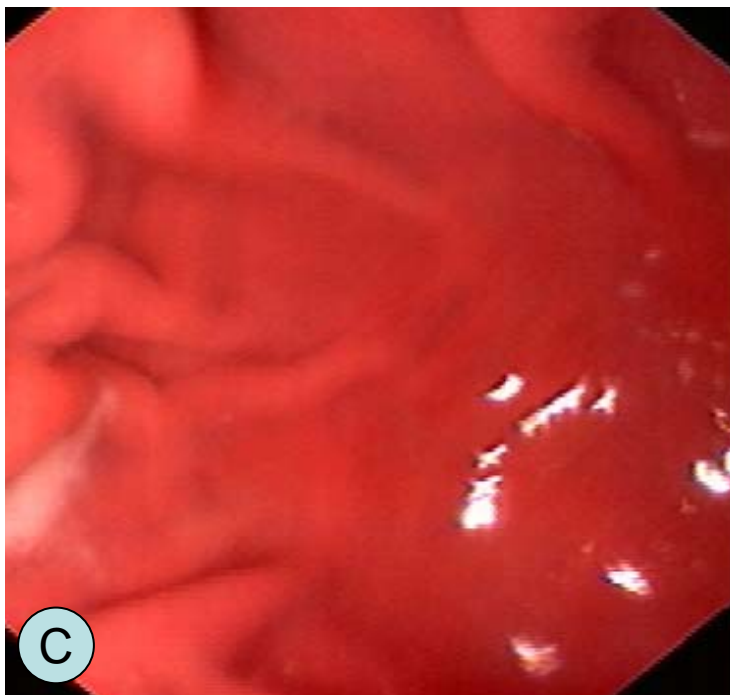
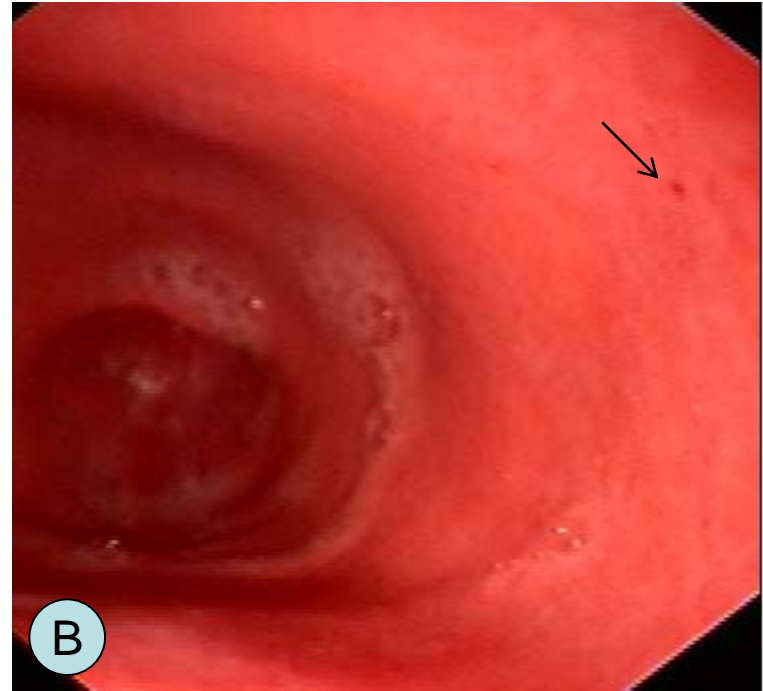
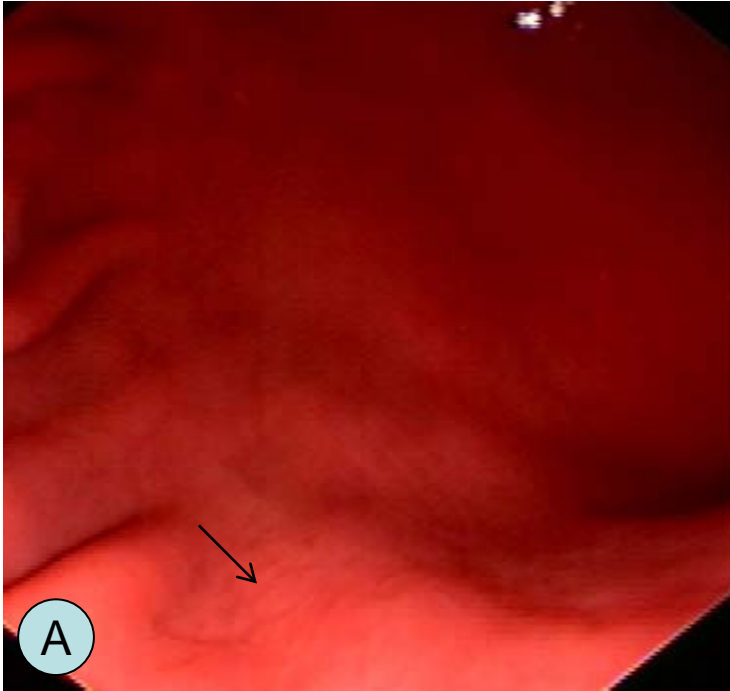


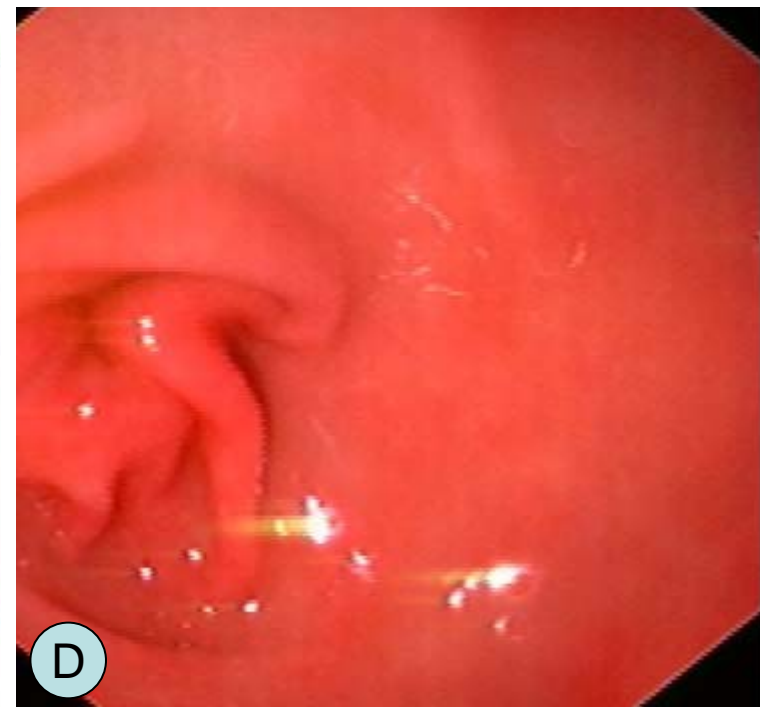
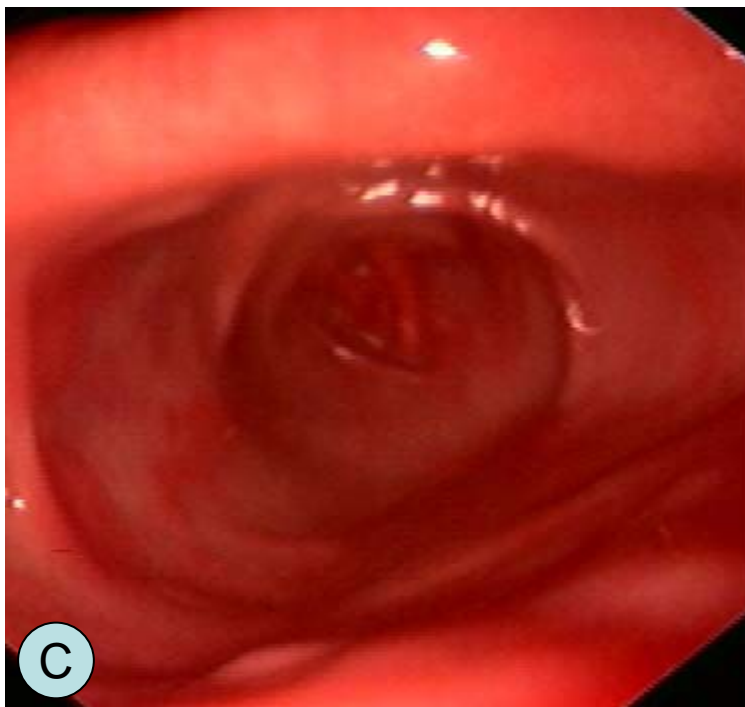
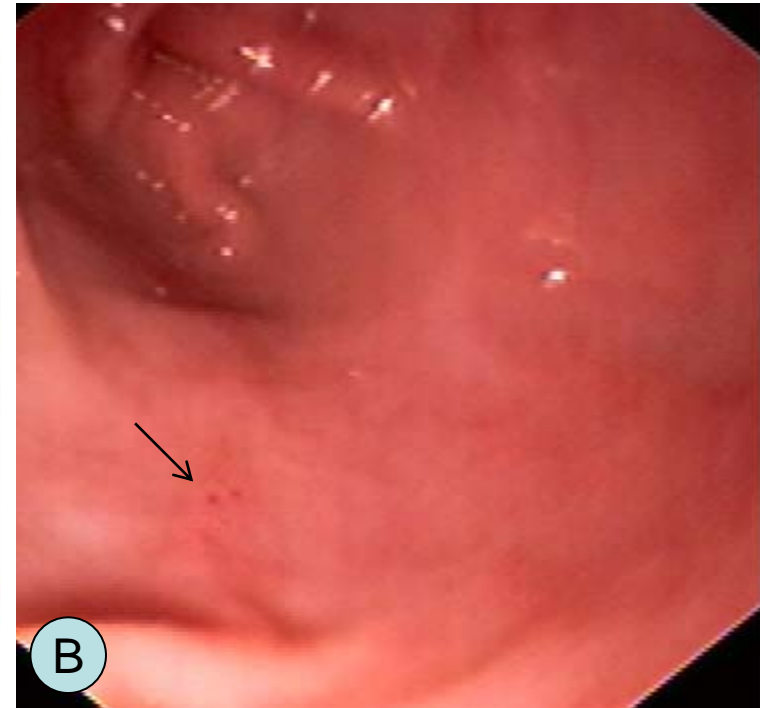
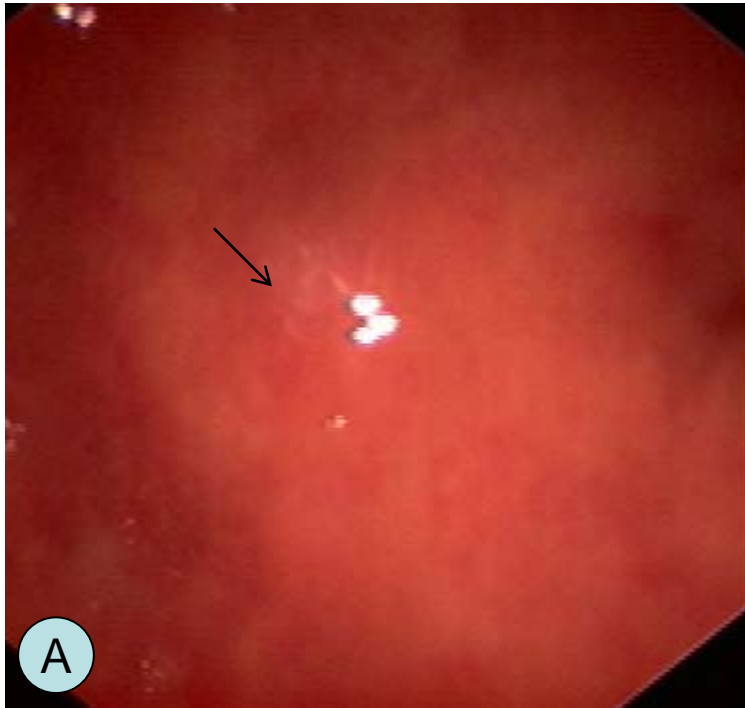
Figura 5

Em A fotografia da mucosa gástrica do cão 2 do grupo 2 da região de corpo gástrico com score 2 em T₃₈. A figura mostra aspecto brilhante da mucosa, indicando edema e observa-se também enantema da mucosa.

Em B fotografia da mucosa gástrica do cão 2 do grupo 2 da região de antro gástrico com score 2 em T₃₈. A seta indica lesão hemorrágica puntiforme. Observa-se edema e enantema da mucosa.

Em C fotografia da mucosa gástrica do cão 5 do grupo 2 da região de antro gástrico com score 1 em T₃₈. A figura mostra aspecto brilhante da mucosa, indicando edema e observa-se também enantema.

Em D fotografia da mucosa gástrica do cão 5 do grupo 2 da região de corpo gástrico com score 1 em T₃₈. Observa-se aspecto brilhante da mucosa gástrica, indicando edema.



Em T₇₇, momento da segunda endoscopia realizada, visualizou-se edema e enantema em dois cães do grupo 1 (lesão grau 1). No grupo 2 visualizou-se edema e enantema em quatro cães (lesão grau 1) e de 11 à 20 lesões hemorrágicas em um cão (lesão de grau 3). As lesões visualizadas neste momento do estudo não mostram diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 e ao longo do tempo com $p > 0,05$. Algumas imagens da mucosa gástrica destes cães podem ser observadas nas figuras 6 e 7.

Apesar de haver diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, as lesões não se converteram em sinais clínicos observáveis e de importância. Mais uma vez, o estresse, a ingestão de corpos estranhos e o fator raça podem explicar as lesões encontradas.

Em T₉₃, momento da terceira endoscopia realizada, visualizou-se edema e enantema em quatro cães (lesão grau 1) do grupo 1. No grupo 2 visualizou-se edema e enantema em três cães (lesão grau 1) e de 11 à 20 lesões hemorrágicas (lesão grau 3) em dois cães. As lesões visualizadas neste momento do estudo não tiveram diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 e ao longo do tempo com $p > 0,05$. Algumas imagens da mucosa gástrica destes cães podem ser observadas nas figuras 8 e 9.

Neste momento do estudo, observou-se uma piora da qualidade da mucosa gástrica dos cães, com o aparecimento de lesões hemorrágicas mais difusas e/ou agravamento de lesões prévias. Apesar de o estresse contribuir para o aparecimento de lesões na mucosa gástrica, o efeito do tratamento com meloxicam aos dezesseis dias de uso do fármaco também contribuiu para o aparecimento de novas lesões e/ou agravamento de lesões prévias, o que está em conformidade com os diversos relatos por diferentes autores (Kore, 1990; McCarthy, 1995 e Guilford & Strombeck, 1996) sobre os distúrbios na função plaquetária encontrados em animais sob tratamento com AINEs. Estes fármacos inibem as enzimas que formam o tromboxano A₂ nas plaquetas e a agregação plaquetária.

Figura 6

Em A fotografia da mucosa gástrica do cão 2 do grupo 1 da região de corpo gástrico com score 1 em T₇₇. Observa-se edema (aspecto brilhante da mucosa) e enantema da mucosa gástrica.

Em B fotografia da mucosa gástrica do cão 2 do grupo 1 da região de antro gástrico com score 1 em T₇₇. Observa-se edema (aspecto brilhante da mucosa) e enantema da mucosa gástrica (seta).

Em C fotografia da mucosa gástrica do cão 5 do grupo 1 da região de corpo gástrico com score 0 (nenhuma lesão) em T₇₇.

Em D fotografia da mucosa gástrica do cão 5 do grupo 1 da região de antro gástrico com score 0 (nenhuma lesão) em T₇₇.

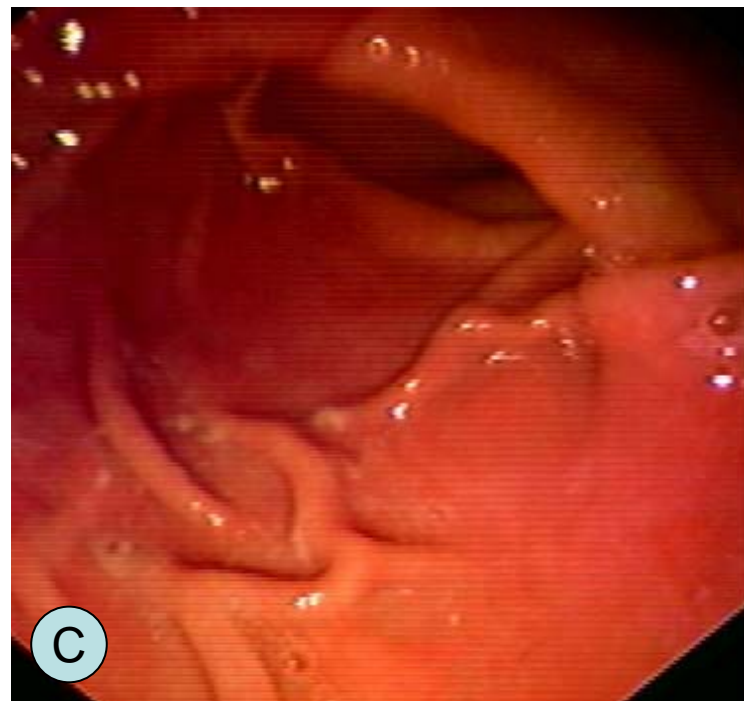
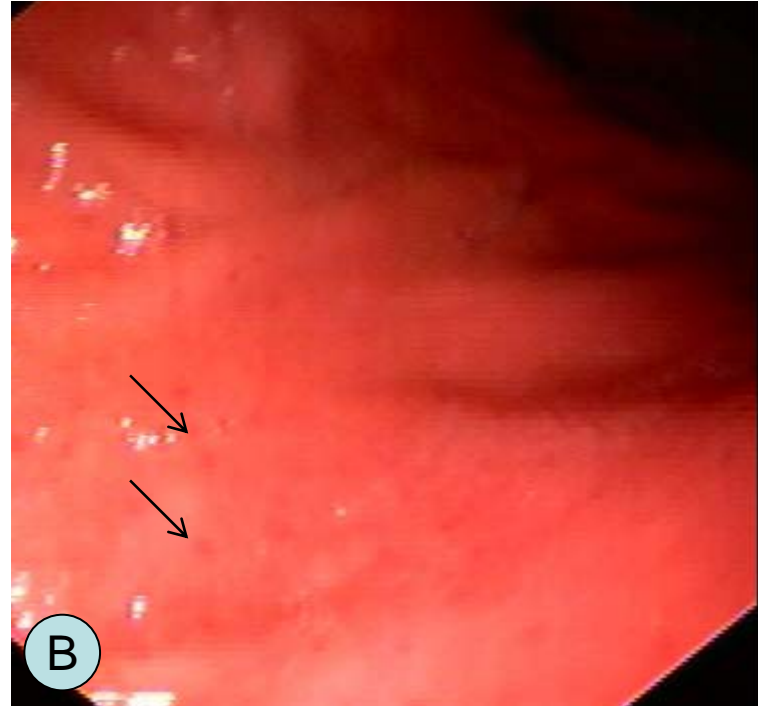
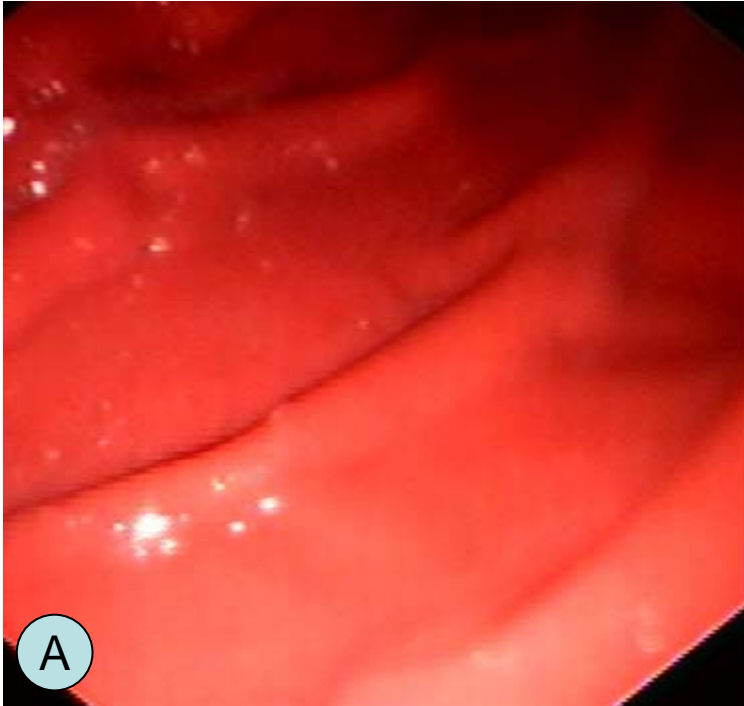


Figura 7

Em A fotografia da mucosa gástrica do cão 4 do grupo 2 da região do cárdia gástrico com score 3 em T₇₇. Observar edema e enantema e várias lesões hemorrágicas puntiformes.

Em B fotografia da mucosa gástrica do cão 4 do grupo 2 da região de antro gástrico com score 3 em T₇₇. Observar edema e enantema e várias lesões hemorrágicas puntiformes.

Em C fotografia da mucosa gástrica do cão 5 do grupo 1 da região de corpo gástrico com score 0 (nenhuma lesão) em T₇₇.

Em D fotografia da mucosa gástrica do cão 5 do grupo 2 da região de antro gástrico com score 1 em T₇₇. A seta indica enantema.

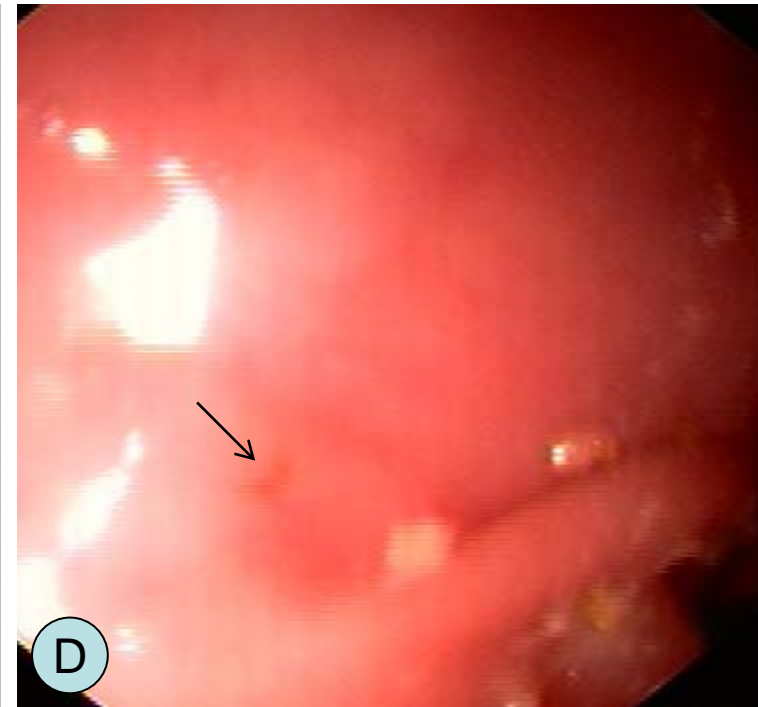
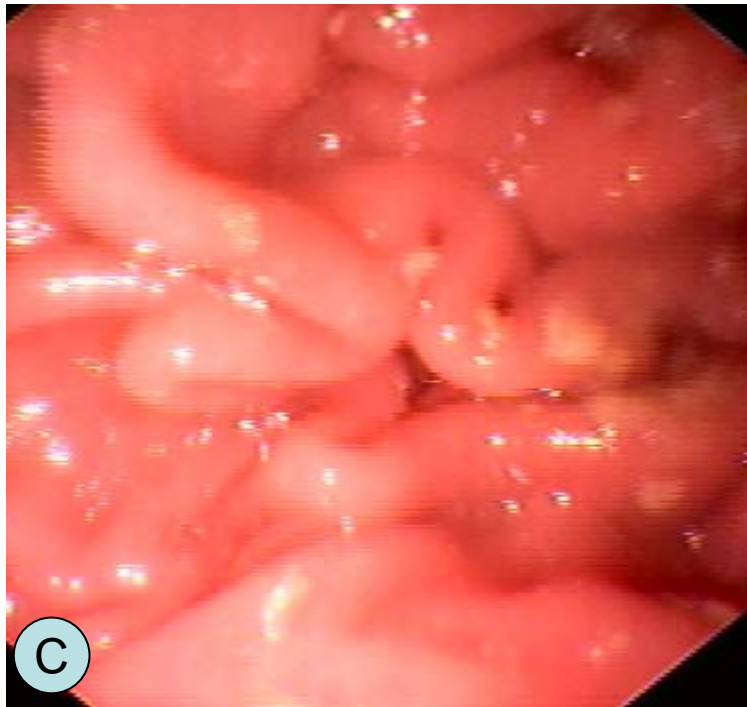
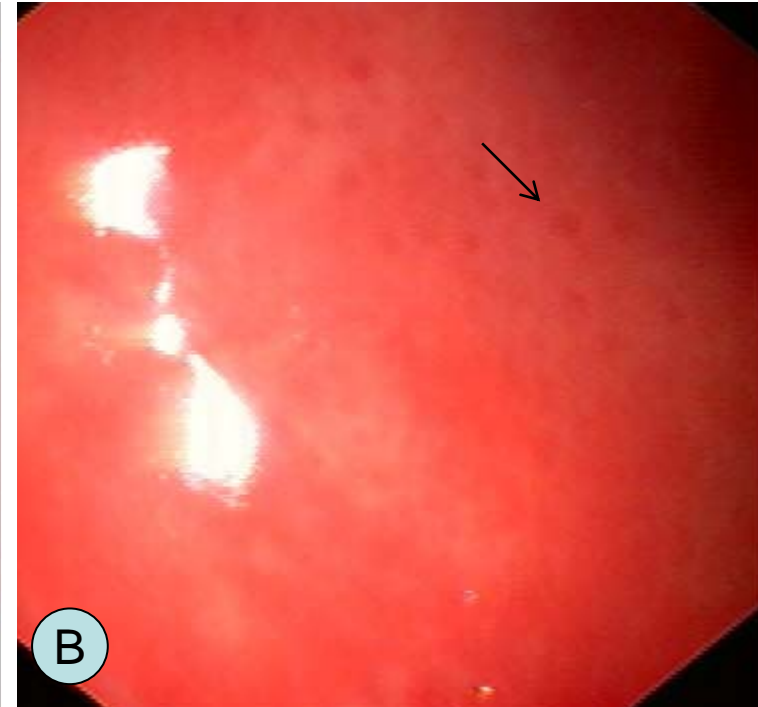
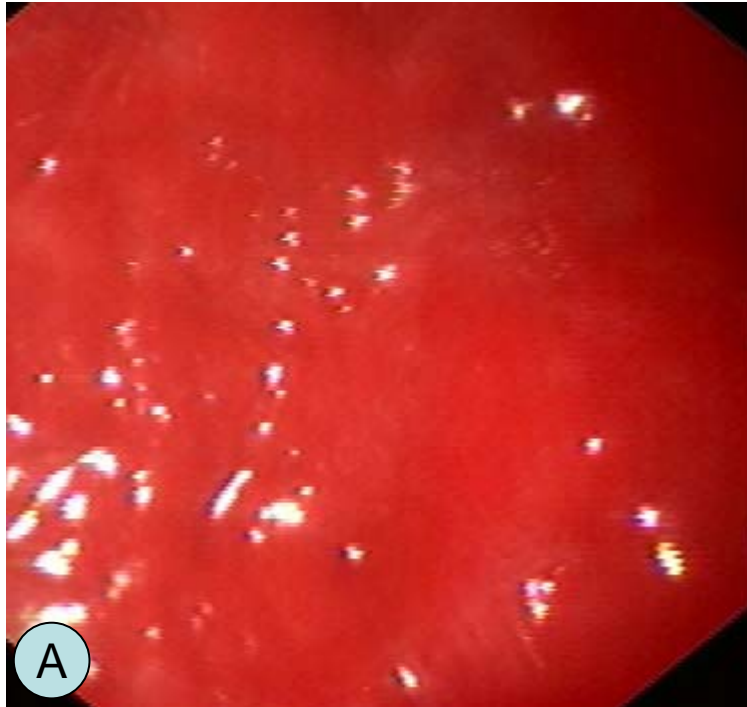


Figura 8

Em A fotografia da mucosa gástrica do cão 2 do grupo 1 da região de corpo gástrico com score 1 em T₉₃. Observar edema (aspecto brilhante da mucosa) e enantema.

Em B fotografia da mucosa gástrica do cão 2 do grupo 1 da região de antro gástrico com score 1 em T₉₃. Observar edema (aspecto brilhante da mucosa) e enantema (setas).

Em C fotografia da mucosa gástrica do cão 3 do grupo 1 da região de corpo gástrico com score 0 (nenhuma lesão) em T₉₃.

Em D fotografia da mucosa gástrica do cão 3 do grupo 1 da região de corpo gástrico com score 0 (nenhuma lesão) em T₉₃.

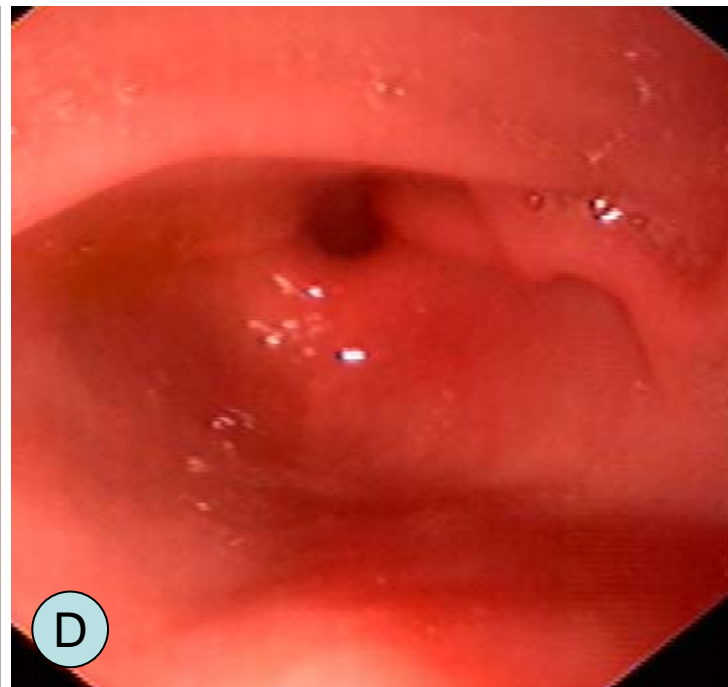
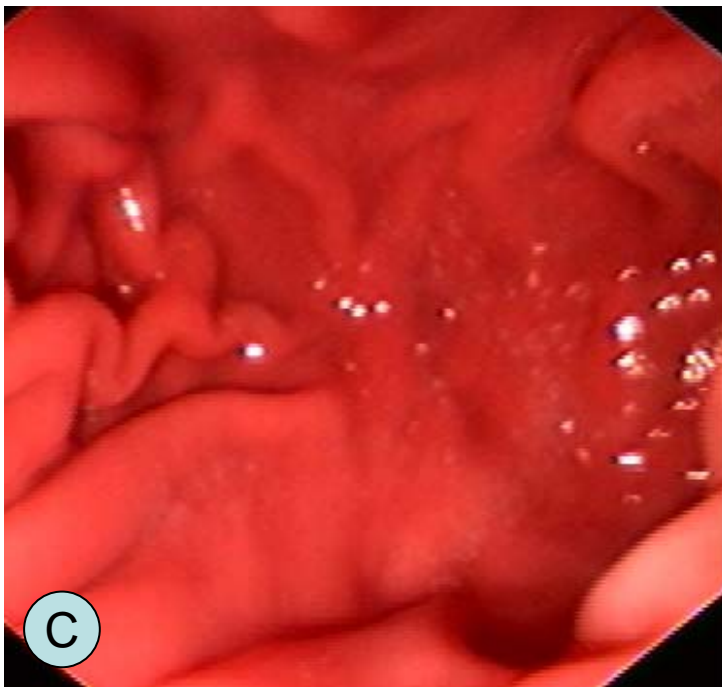
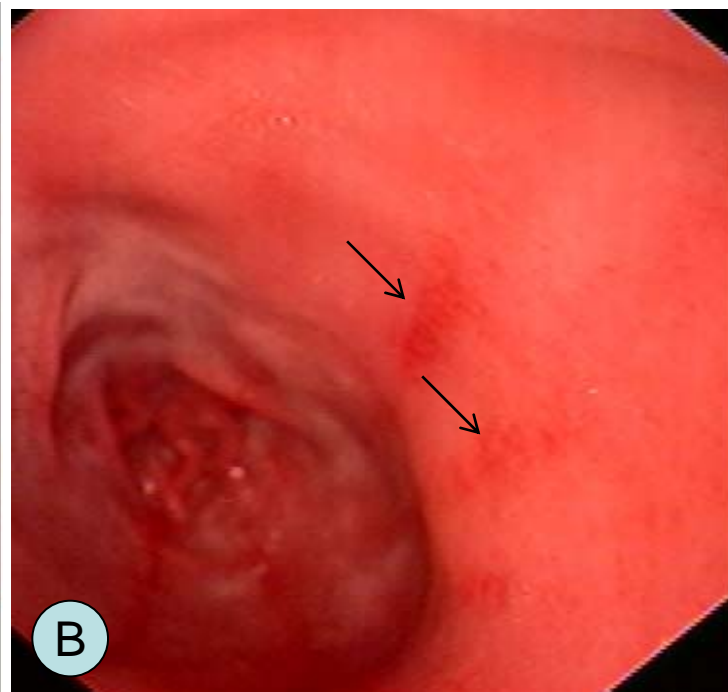
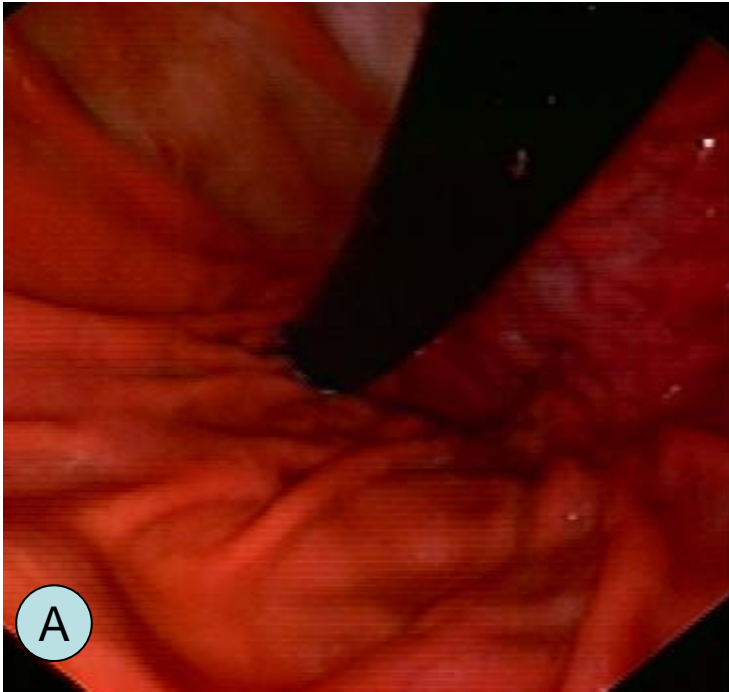


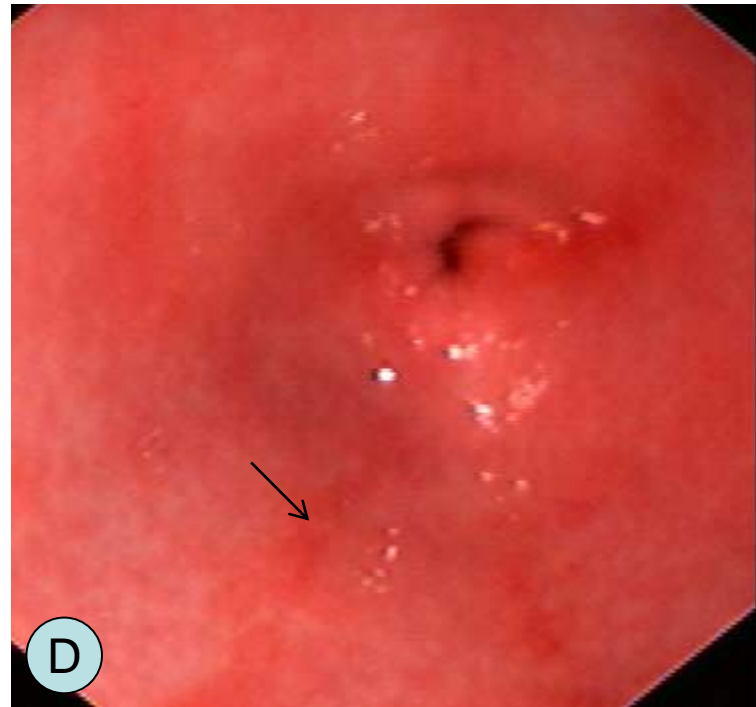
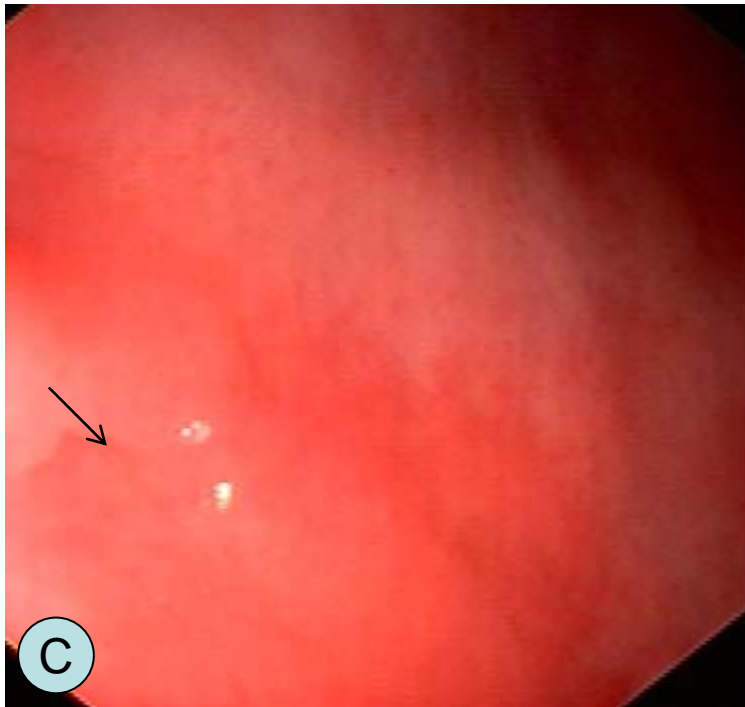
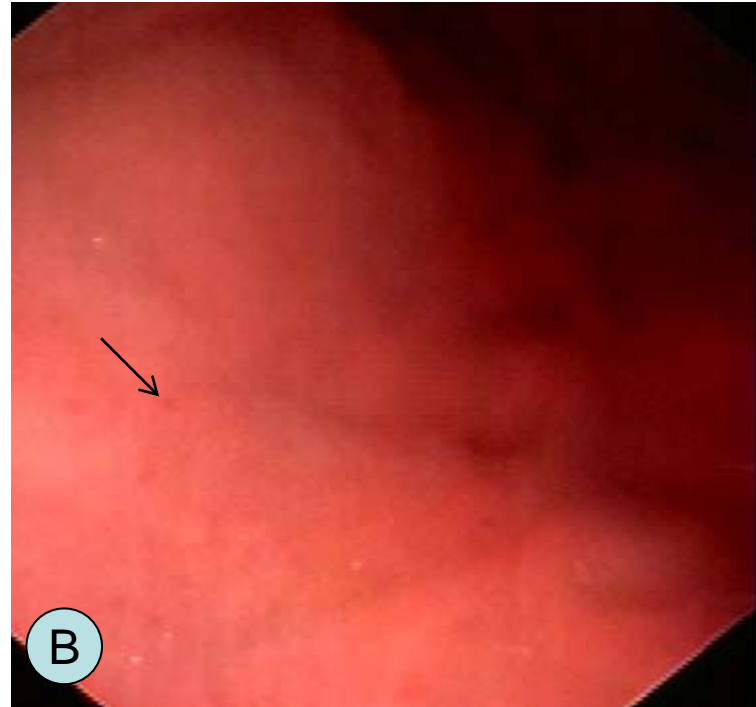
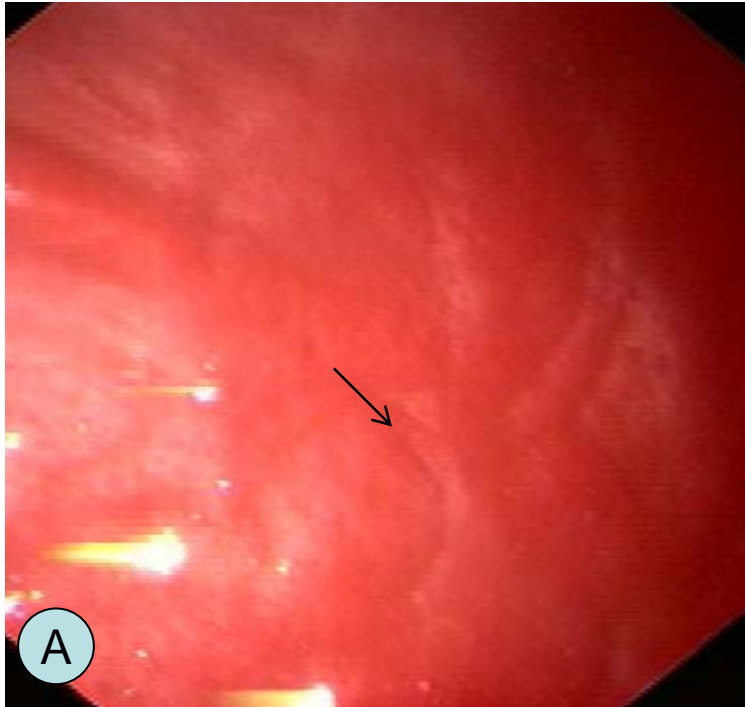
Figura 9

Em A fotografia da mucosa gástrica do cão 1 do grupo 2 da região de corpo gástrico com score 1 em T₉₃. A seta indica enantema. Observe o aspecto brilhante da mucosa (edema).

Em B fotografia da mucosa gástrica do cão 1 do grupo 2 da região de corpo gástrico com score 1 em T₉₃. A seta indica enantema. Observe o aspecto brilhante da mucosa (edema).

Em C fotografia da mucosa gástrica do cão 4 do grupo 2 da região de corpo gástrico com score 3 em T₉₃. A seta indica enantema e próximo a seta observa-se uma erosão linear.

Em D fotografia da mucosa gástrica do cão 4 do grupo 2 da região de antro gástrico com score 3 em T₉₃. A seta indica erosão linear



Em T₁₀₅, momento de realização da quarta endoscopia, visualizou-se edema e enantema (lesão grau 1) em quatro cães do grupo 1. No grupo 2, visualizou-se edema e enantema (lesão grau 1) em dois cães, de 1 à 10 lesões hemorrágicas (lesão grau 2) em um cão, de 11 à 20 lesões hemorrágicas (lesão grau 3) em um cão e mais de 20 lesões hemorrágicas (lesão grau 4) em dois cães. As lesões visualizadas neste momento do estudo apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2 e ao longo do tempo com $p < 0,05$. Algumas imagens da mucosa gástrica destes cães podem ser observadas nas figuras 10, 11 e 12.

Nesta fase do estudo, observou-se uma piora na qualidade da mucosa gástrica dos cães no que tange ao grau de lesão na maioria dos cães do grupo 2 e uma estabilidade no grau de lesão da mucosa gástrica dos cães do grupo 1. Cabem neste momento as considerações feitas para analisar os resultados das endoscopias obtidos no tempo T₉₃.

Em linhas gerais, o esôfago e o duodeno proximal dos cães dos grupos 1 e 2 não apresentaram alterações da mucosa visualizadas nas endoscopias, recebendo sempre um escore zero. A incidência das lesões foi maior nas regiões de antro gástrico e piloro nos cães do grupo 1 e 2 e em todos os tempos do estudo (T₃₈, T₇₇, T₉₃ e T₁₀₅), o que está de acordo com o que citam Guilford & Strombeck (1996) sobre a mucosa do antro ser mais susceptível a lesões isquêmicas devido ao menor número de interconexões entre os capilares desta região, quando comparados com os capilares da região de corpo e fundo gástrico. Assim, lesões endoteliais de capilares da região de antro e piloro resultam em lesões isquêmicas mais extensas, ocorrendo pontos hemorrágicos ou erosões focais nos casos mais graves.

De forma bastante abrangente, os cães dos grupos 1 e 2 apresentaram lesões discretas na mucosa gástrica nos tempos T₃₈ e T₇₇ quando recebiam apenas cápsulas com veículo inerte e nesta fase do estudo, o estresse pode ter sido o maior responsável pelas lesões. Forsyth *et al.* (1998) também observaram lesões puntiformes hemorrágicas em animais do grupo controle em um estudo sobre a tolerabilidade gastrointestinal aos AINEs. Esses autores concluíram que as lesões encontradas eram provocadas provavelmente pelo estresse de confinamento e manejo dos animais durante o experimento.

Figura 10

Em A fotografia da mucosa gástrica do cão 1 do grupo 1 da região de corpo gástrico com score 1 em T₁₀₅. A seta mostra enantema da mucosa.

Em B fotografia da mucosa gástrica do cão 1 do grupo 1 da região de antro gástrico com score 1 em T₁₀₅. A seta mostra enantema da mucosa.

Em C fotografia da mucosa gástrica do cão 3 do grupo 1 da região de corpo gástrico com score 0 (nenhuma lesão) em T₁₀₅.

Em D fotografia da mucosa gástrica do cão 3 do grupo 1 da região de antro gástrico com score 0 (nenhuma lesão) em T₁₀₅. A seta mostra pequeno fragmento de alumínio da grade do canil ingerido pelo cão.

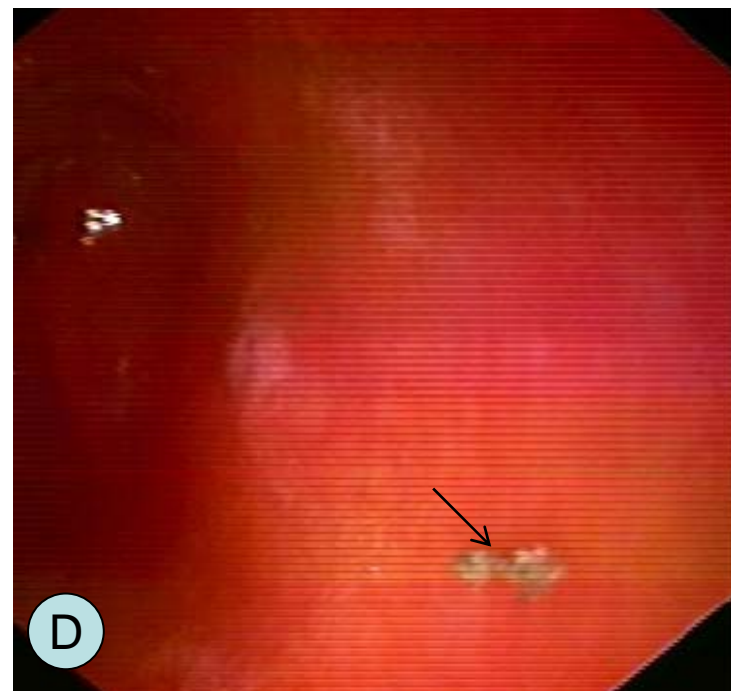
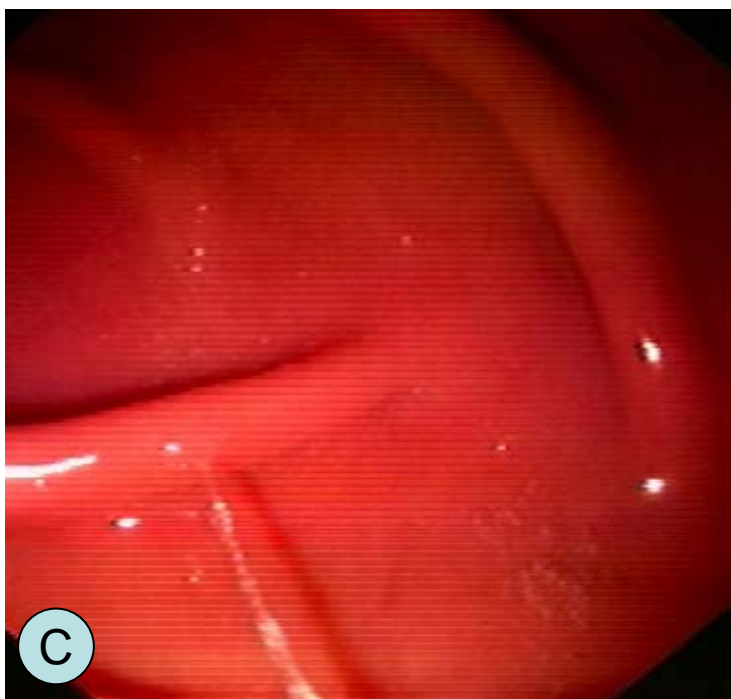
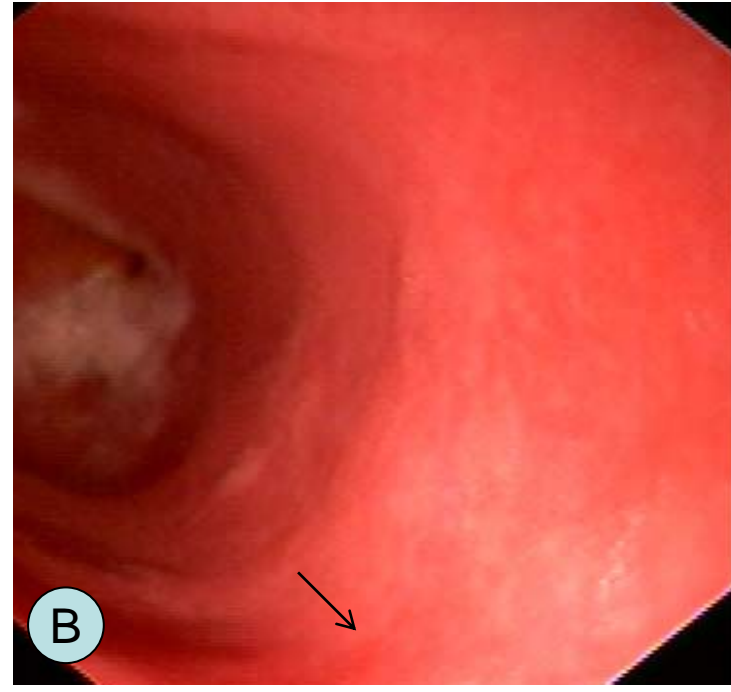
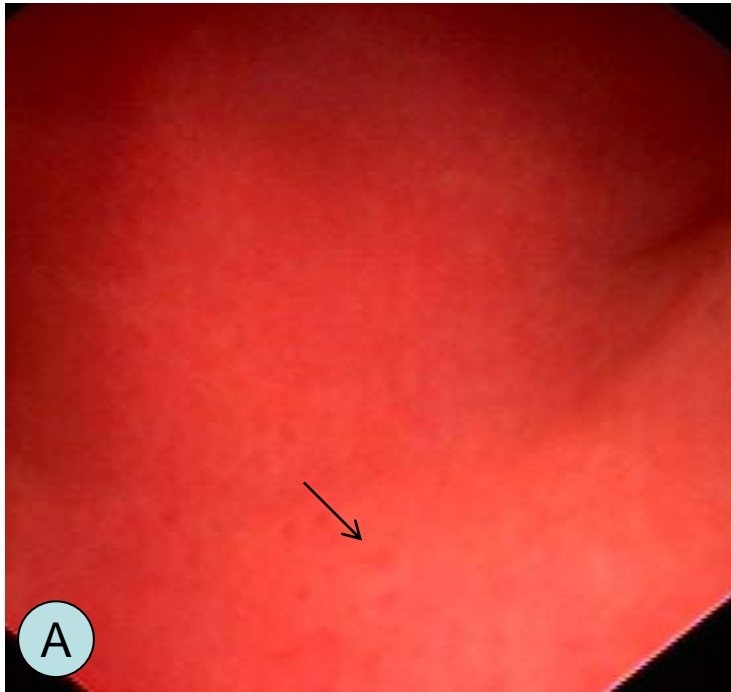


Figura 11

Em A fotografia da mucosa gástrica do cão 2 do grupo 2 da região de corpo gástrico com score 2 em T₁₀₅. As setas indicam erosões puntiformes na mucosa.

Em B fotografia da mucosa gástrica do cão 2 do grupo 2 da região de antro gástrico com score 2 em T₁₀₅. A seta indica lesão hemorrágica puntiforme na mucosa.

Em C fotografia da mucosa gástrica do cão 3 do grupo 1 da região de corpo gástrico com score 3 em T₁₀₅. A seta indica erosão linear.

Em D fotografia da mucosa gástrica do cão 3 do grupo 1 da região de antro gástrico com score 3 em T₁₀₅. A seta indica erosão linear.

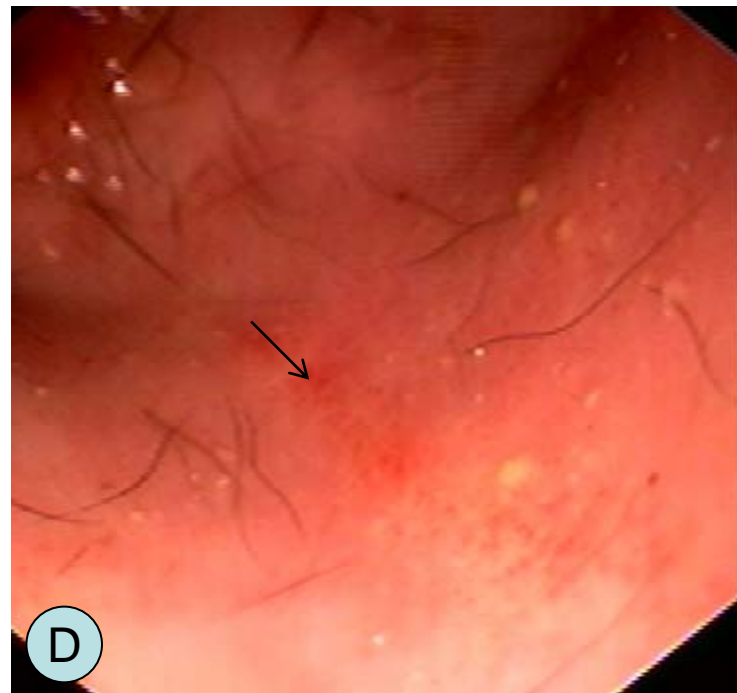
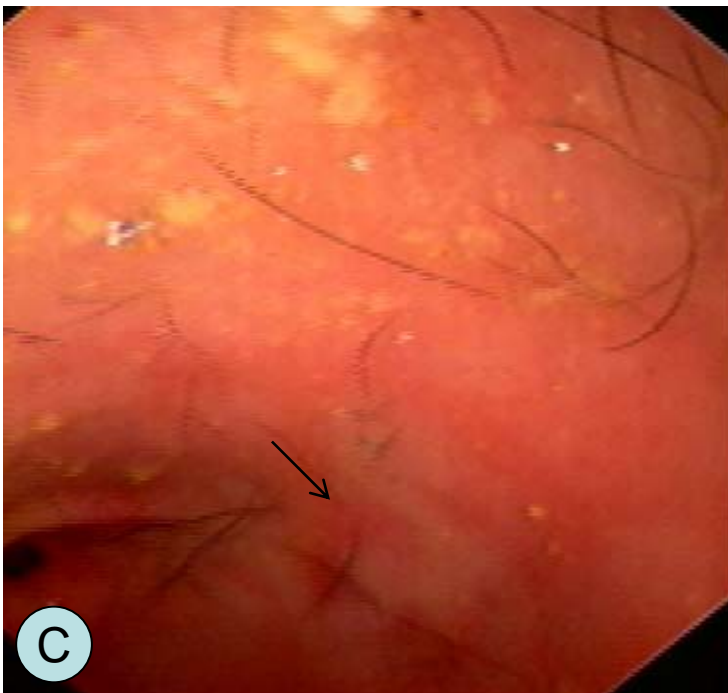
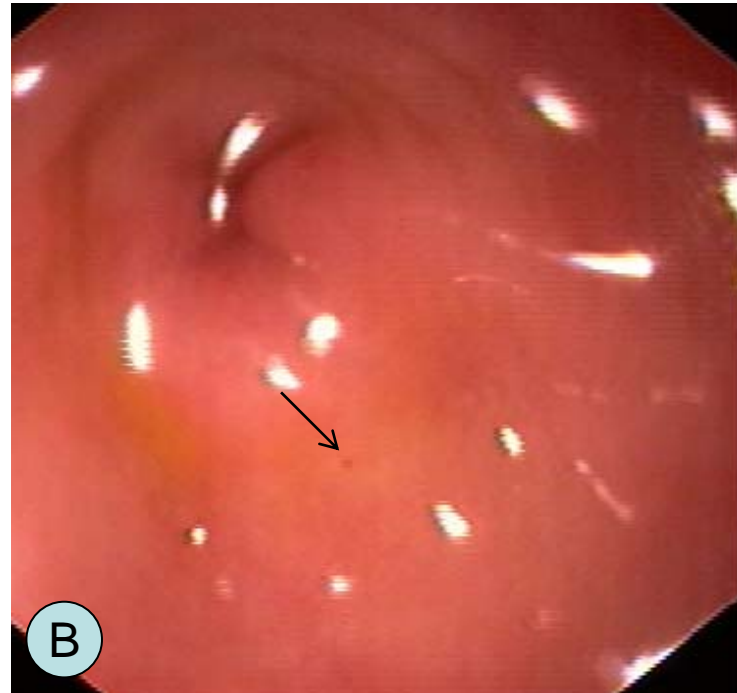
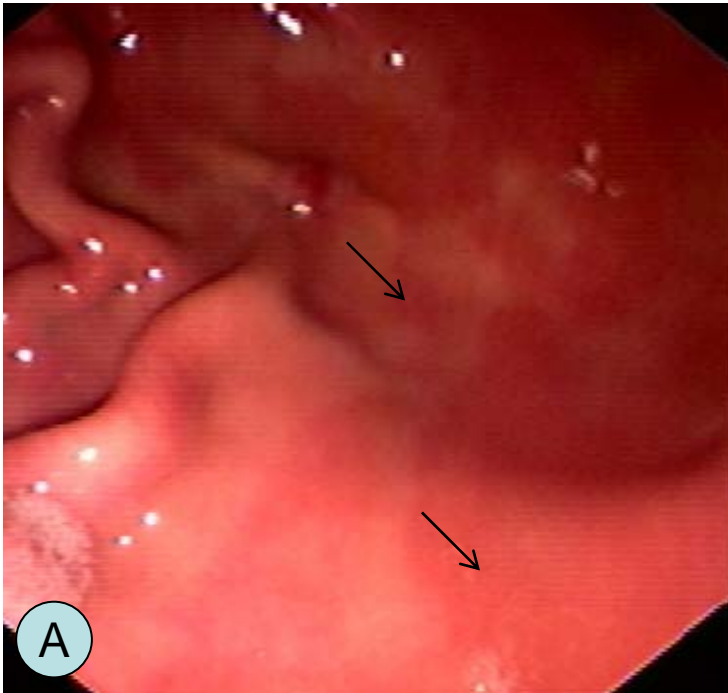


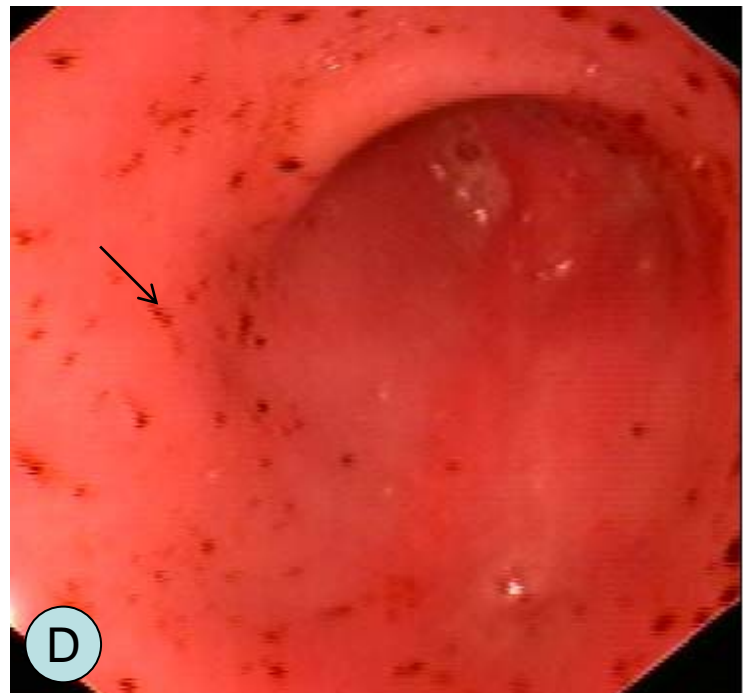
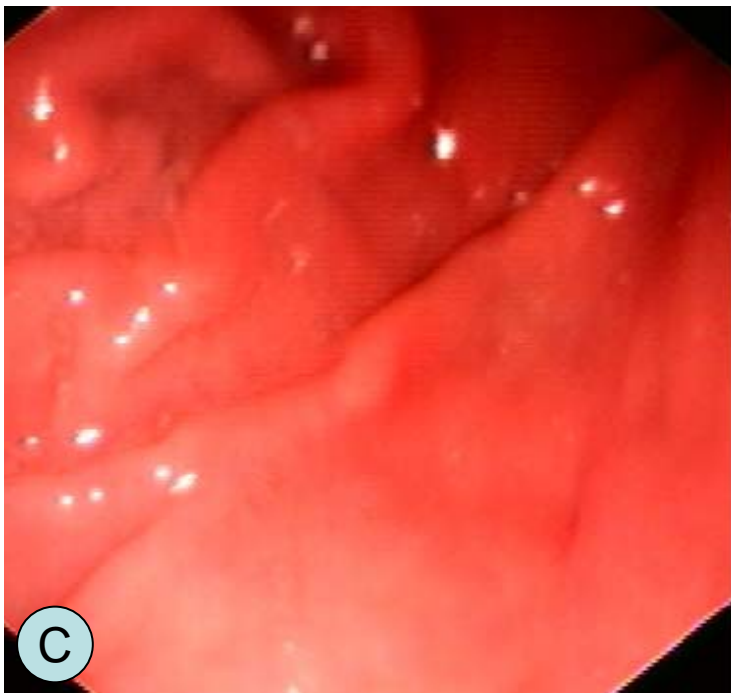
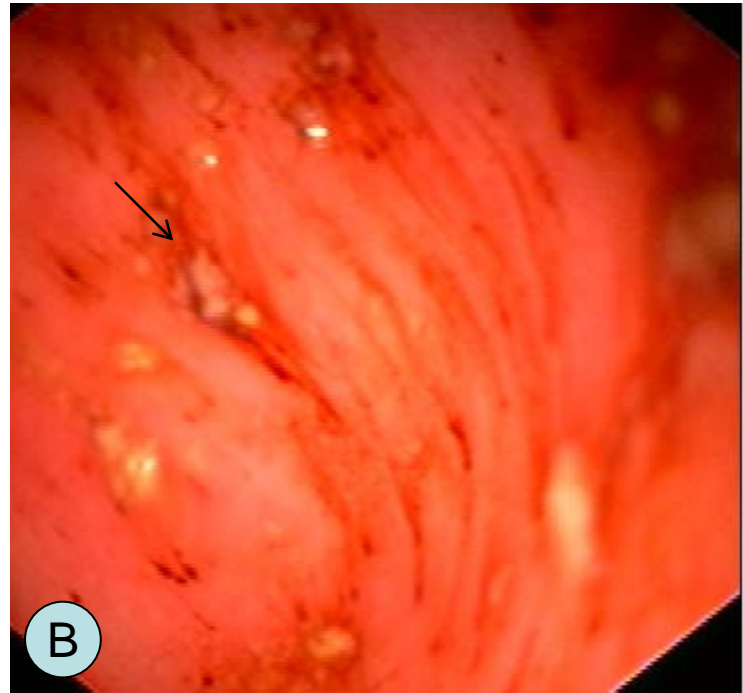
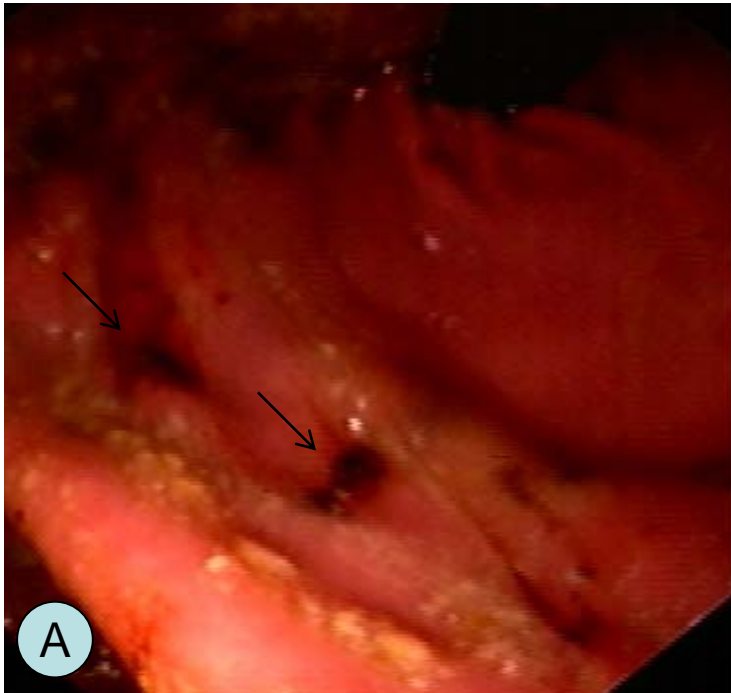
Figura 12

Em A fotografia da mucosa gástrica do cão 5 do grupo 2 da região de corpo gástrico com score 4 em T₁₀₅. As setas mostram lesões hemorrágicas.

Em B fotografia da mucosa gástrica do cão 5 do grupo 2 da região de antro gástrico com score 4 em T₁₀₅. A seta superior mostra erosão linear e a seta inferior mostra lesão hemorrágica puntiforme.

Em C fotografia da mucosa gástrica do cão 6 do grupo 2 da região de corpo gástrico com score 1 em T₁₀₅. Observe edema e enantema da mucosa.

Em D fotografia da mucosa gástrica do cão 6 do grupo 2 da região de antro gástrico com score 4 em T₁₀₅. As setas mostram lesões hemorrágicas puntiformes.



A maioria das lesões encontradas neste estudo foi de grau discreto. A ausência de lesões gástricas graves provavelmente deveu-se à boa condição de saúde dos cães e ao alto índice terapêutico do meloxicam. Isto está de acordo com as afirmações de Forsyth *et al.* (1998) e Mathews (2002), que explicaram a menor interferência na COX-1 dos AINEs seletivos para COX-2, garantindo assim a eficácia dos mecanismos citoprotetores da mucosa gástrica.

Apesar do alto índice terapêutico do meloxicam, este fármaco foi associado a perfurações do trato gastrointestinal em cães relativamente saudáveis sob tratamento com meloxicam por Enberg *et al.* (2006). O meloxicam é um dos AINEs mais prescritos e por mais tempo na medicina veterinária pelo seu custo e alto índice terapêutico. Assim sendo, os efeitos adversos deste fármaco são melhor conhecidos que de outros fármacos desenvolvidos mais recentemente. Porém, estudos com duração de três semanas ou mais de utilização do meloxicam ainda são escassos e os estudos com este fármaco usado em cães de raça de mini e pequeno porte ainda não havia sido relatado na medicina veterinária. Este estudo tem esta característica inédita de ter sido conduzido utilizando-se cães da raça poodle toy por um período de vinte e oito dias.

Os resultados obtidos neste estudo estão de acordo com Forsyth *et al.* (1998) que descreveram os achados clínicos e endoscópicos de cães clinicamente saudáveis submetidos ao tratamento com AINEs seletivos para COX-2 (um deles foi o meloxicam) por vinte e oito dias, e não verificaram diferenças significativas entre os fármacos testados por eles. Mesmo após vinte e oito dias de tratamento, os cães apresentavam-se assintomáticos e com lesões endoscópicas de grau discreto, com pontos hemorrágicos e erosões focais, concordando com os resultados do presente estudo.

Em todos os tempos deste estudo (T₃₈, T₇₇, T₉₃ e T₁₀₅), os cães do grupo 1 apresentaram menor número de lesões e estas foram menos graves que as encontradas nos cães do grupo 2, o que vem em desconforto com a hipótese inicialmente proposta neste estudo de que o meloxicam não era seguro para o trato gastrointestinal de cães da raça Poodle Toy e sem raça definida. Suspeitava-se ainda que cães da raça poodle toy possivelmente seriam mais susceptíveis a lesões da mucosa gástrica que os cães sem raça definida .

A explicação encontrada para o resultado obtido neste estudo foi o efeito do estresse do confinamento e do manejo durante o estudo ter sido mais sentido por cães do grupo 2 do que pelos cães do grupo 1. O estresse, associado aos efeitos adversos do uso do meloxicam, geraram maior número e mais severas lesões à mucosa gástrica em cães sem raça definida do que nos cães Poodle Toy, entretanto em nenhum dos grupos ocorreram lesões consideradas graves como hemorragias difusas e úlceras.

Ao final do estudo, todos os cães foram doados, cada um para um lar diferente.

4.3. Análises histopatológicas

Todas as biópsias obtidas por videoendoscopia da mucosa gástrica da região do corpo, antro e piloro gástricos foram adequadas para a confecção das lâminas para análise histopatológica dos tecidos.

As amostras coletadas do corpo gástrico foram maiores e melhor orientadas do que aquelas obtidas da região do antro e piloro. Este achado está de acordo com as observações de Wiinberg *et al.* (2005) que afirmaram que as amostras obtidas do fundo e do corpo gástrico são de melhor qualidade, e são as mais indicadas para análises morfométricas. O pregueamento mucoso da grande curvatura e a orientação de 90° da ponta do endoscópio com a mucosa gástrica, facilitam a obtenção de fragmentos maiores pelas pinças de biópsia.

O resultado das análises histopatológicas para as variáveis edema, congestão e hemorragia nos cães dos grupos 1 e 2 e nos tempos T₃₈ e T₁₀₅ foi o seguinte: grupo 1 – em T₃₈ os cinco cães apresentaram lesões de grau discreto (lesão grau 1) e em T₁₀₅ quatro cães apresentaram lesões discretas (lesão grau 1) e um cão apresentou lesão moderada (lesão grau 2). No grupo 2 – em T₃₈ e T₁₀₅ três cães apresentaram lesões discretas (lesão grau 1) e três cães apresentaram lesões moderadas (lesão grau 2) como apresentado no quadro 10 e visualizado nas figuras de 13 a 19.

Figura 13

A- Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do corpo gástrico do cão 2 do grupo 1 no tempo T₃₈. Aumento 100X. Observar congestão (seta da direita) e hemorragia (seta da esquerda) indicados pelas setas.

B- Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do antro gástrico do cão 1 do grupo 1 no tempo T₁₀₅. Aumento 100X. Observar folículo linfóide indicado pela seta.

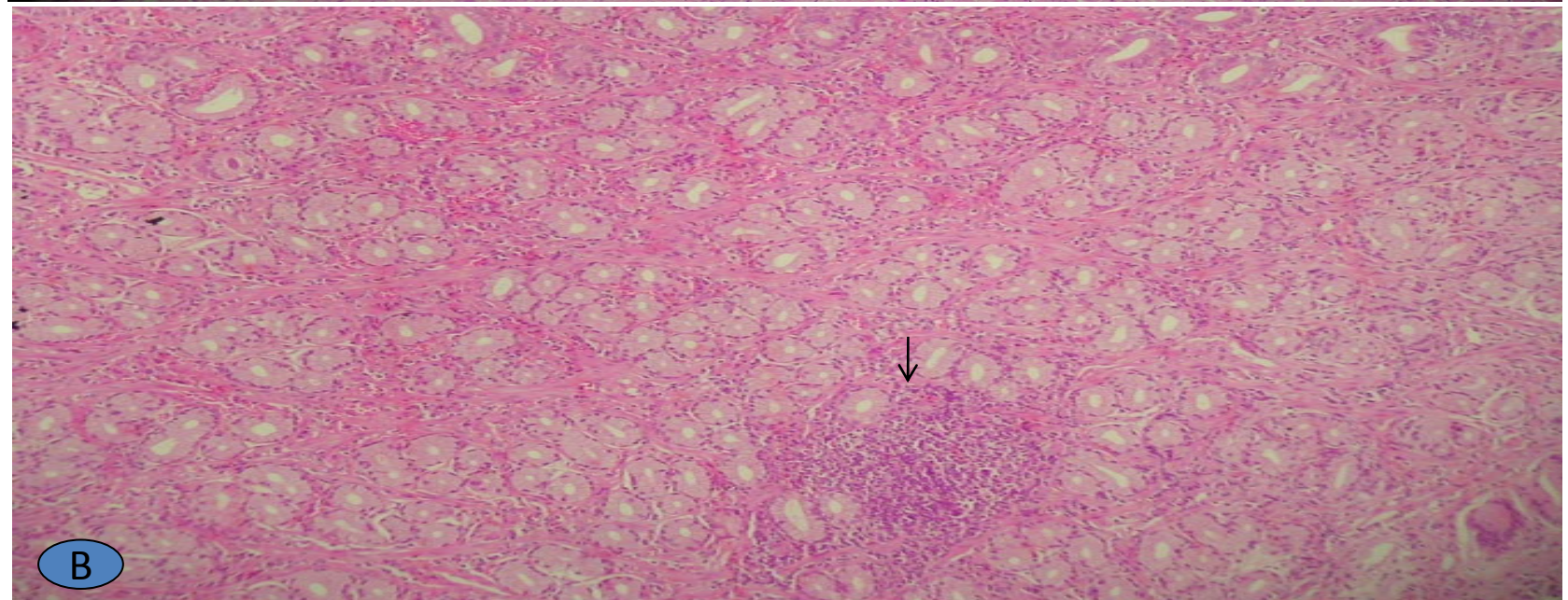
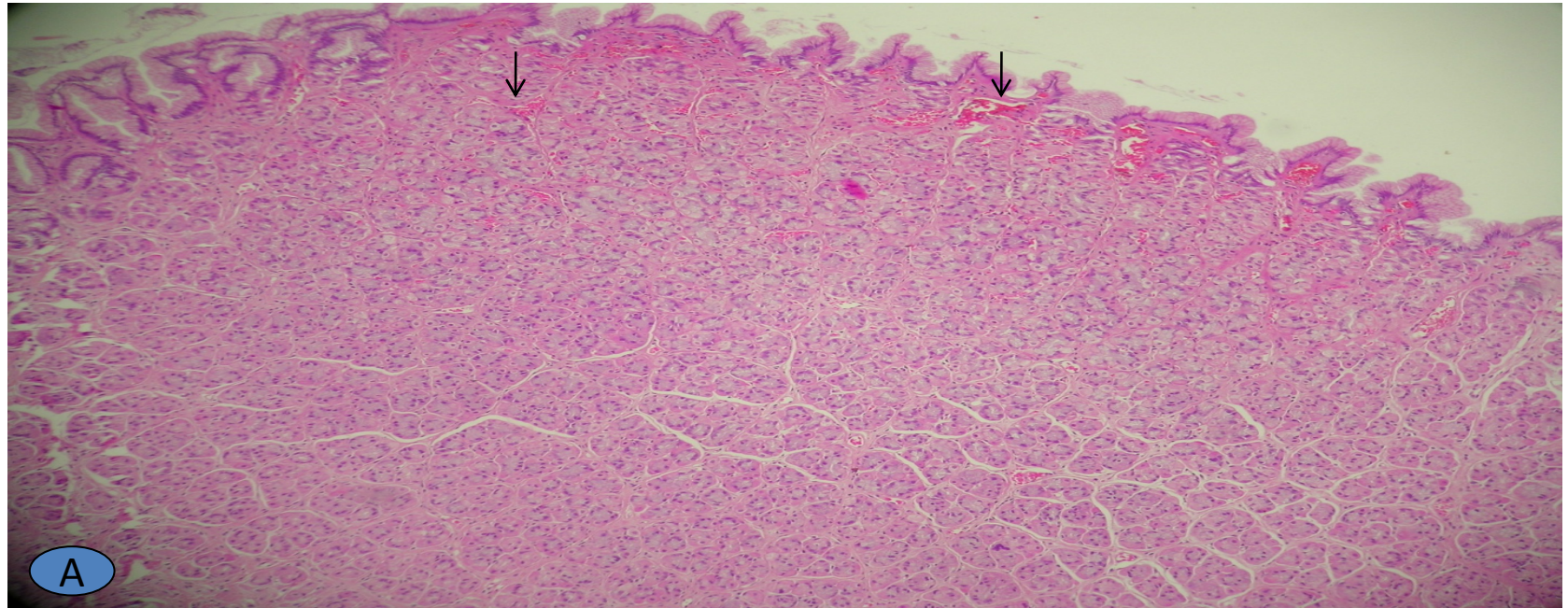


Figura 14

A- Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do corpo gástrico do cão 2 do grupo 1 no tempo T₃₈. Aumento 400X. Observar congestão de vasos sanguíneos indicado pela seta.

B- Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do corpo gástrico do cão 2 do grupo 1 no tempo T₁₀₅. Aumento 400X. Observar hemorragia indicado pela seta.

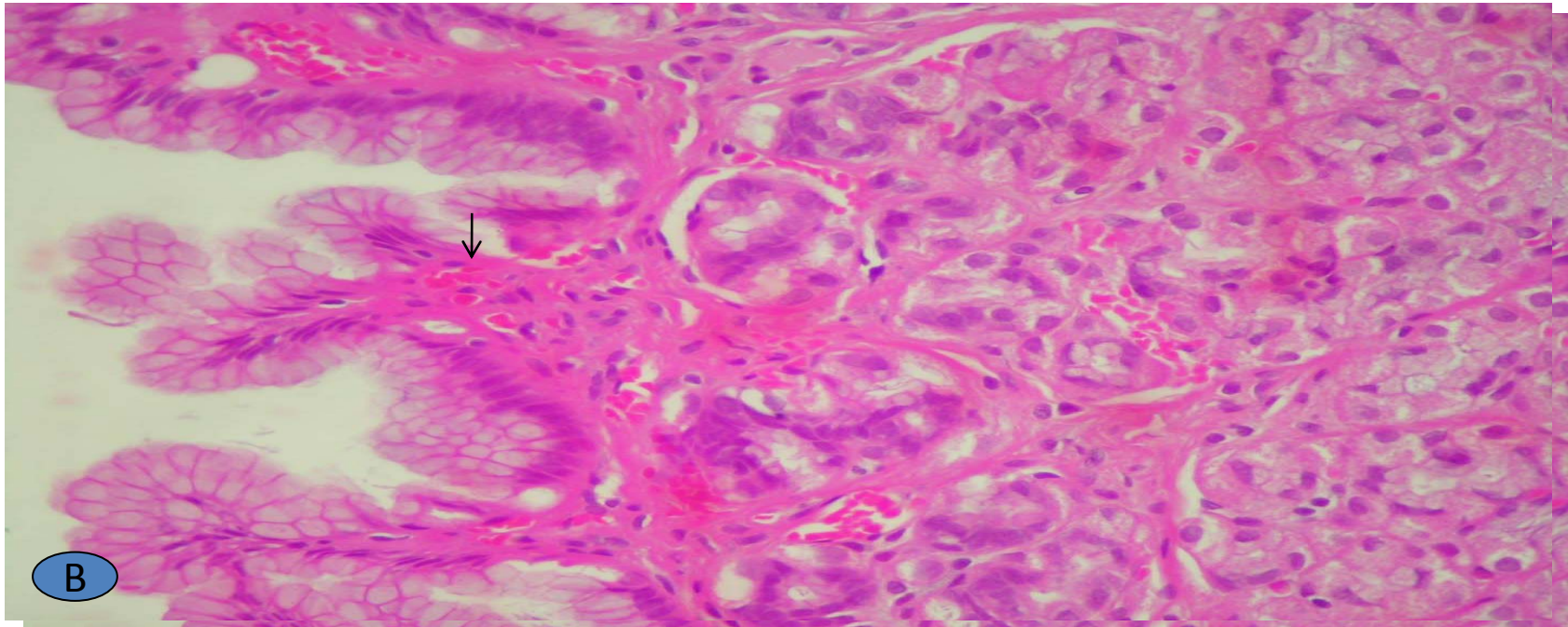
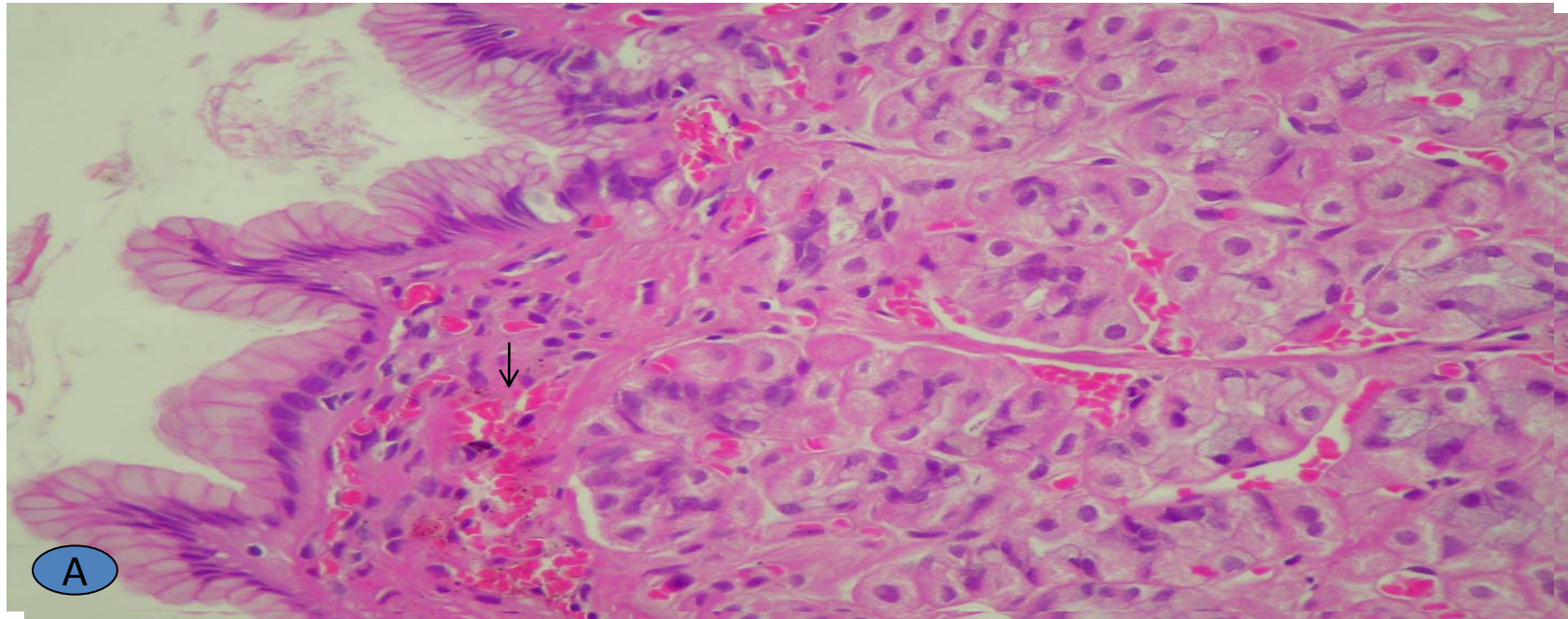


Figura 15

A- Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do antro gástrico do cão 5 do grupo 2 no tempo T₃₈. Aumento 100X. Observar hemorragia indicado pelas setas.

B- Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do corpo gástrico do cão 5 do grupo 2 no tempo T₁₀₅. Aumento 100X. Observar congestão de vasos sanguíneos indicado pela seta.

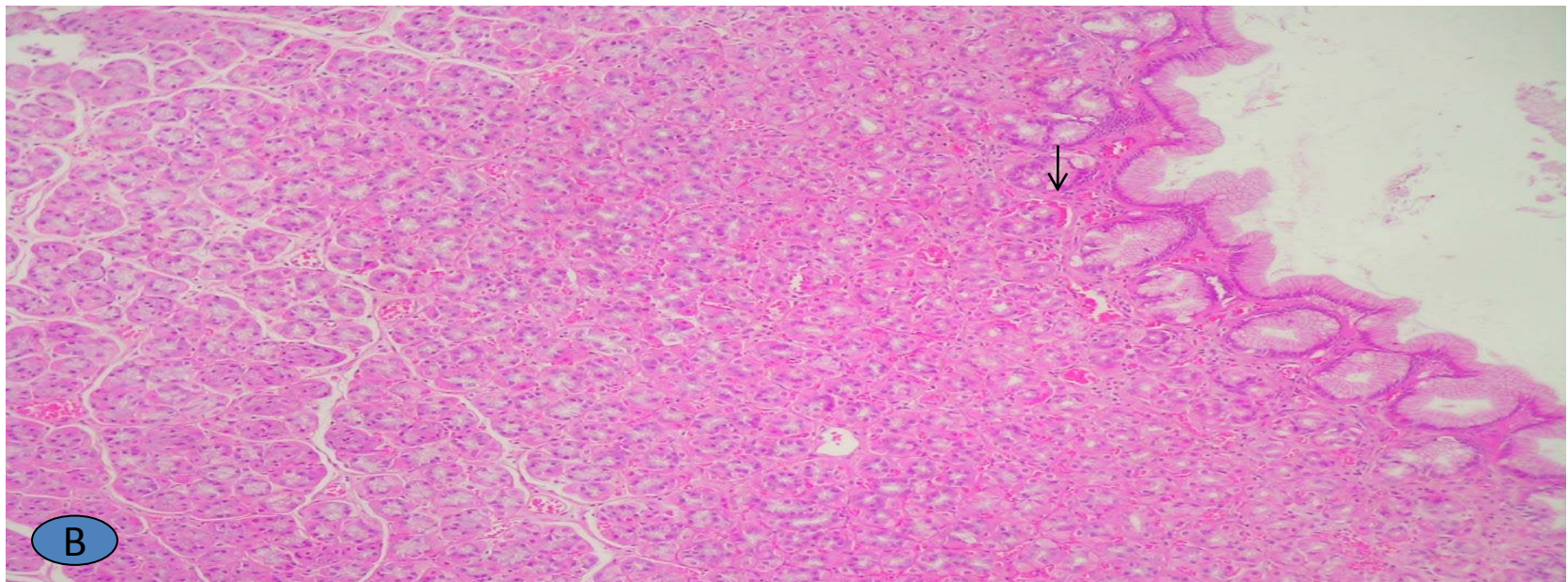
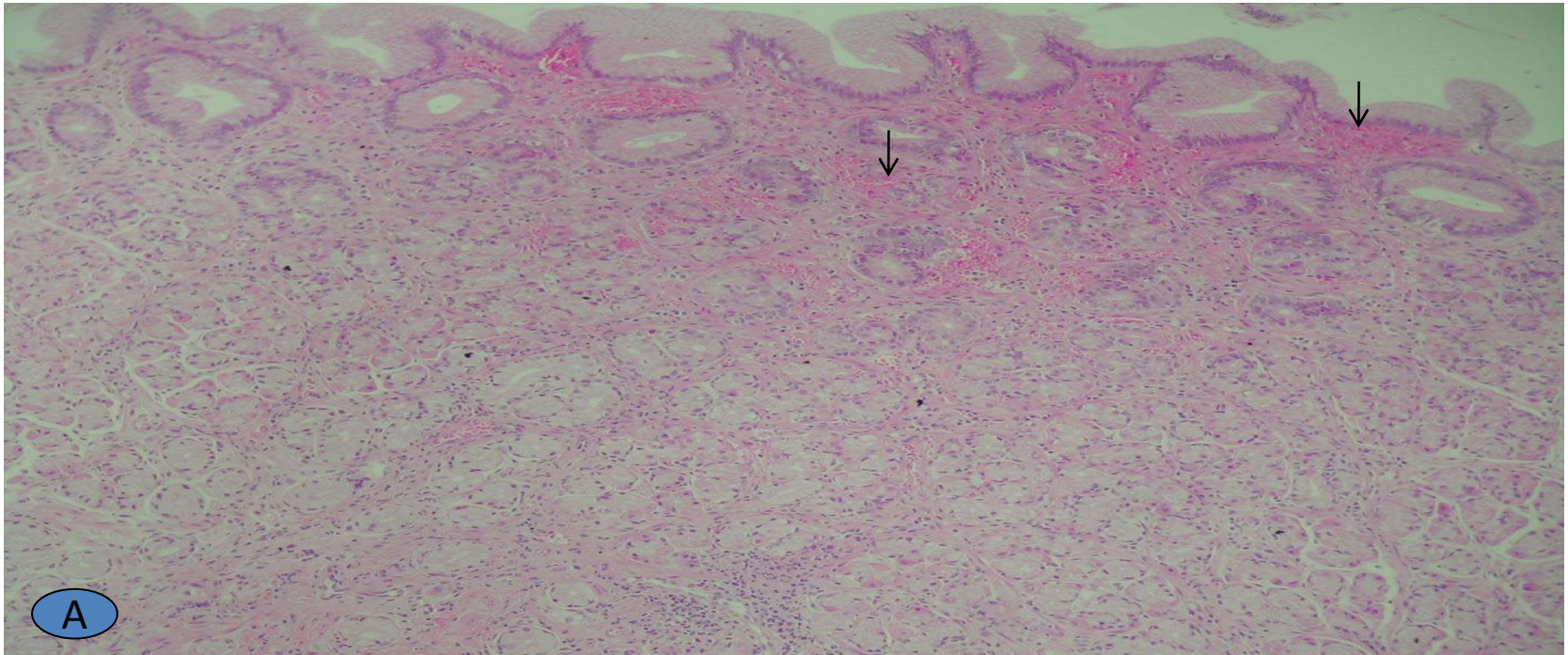


Figura 16

A- Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do corpo gástrico do cão 6 do grupo 2 no tempo T₃₈. Aumento 100X. Observar congestão de vasos sanguíneos indicado pela seta larga e hemorragia indicado pela seta fina.

B- Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do corpo gástrico do cão 6 do grupo 2 no tempo T₁₀₅. Aumento 100X. Observar hemorragia indicado pela seta.

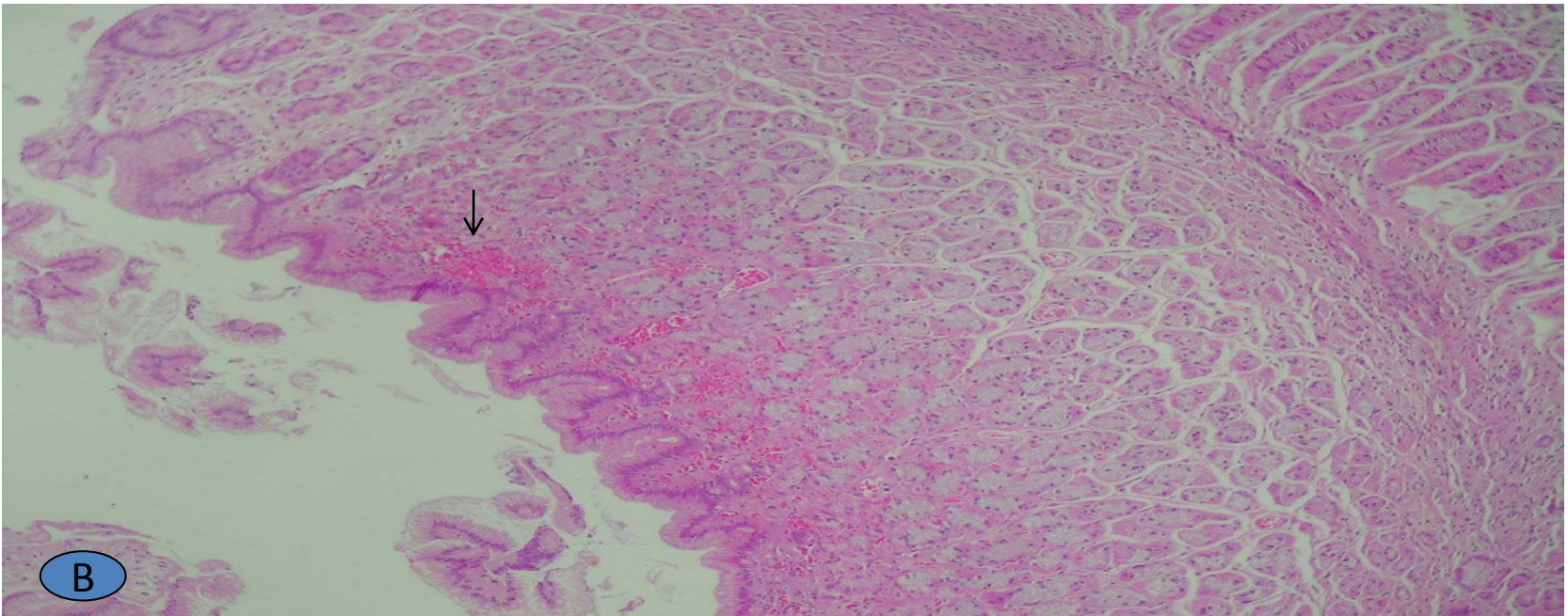
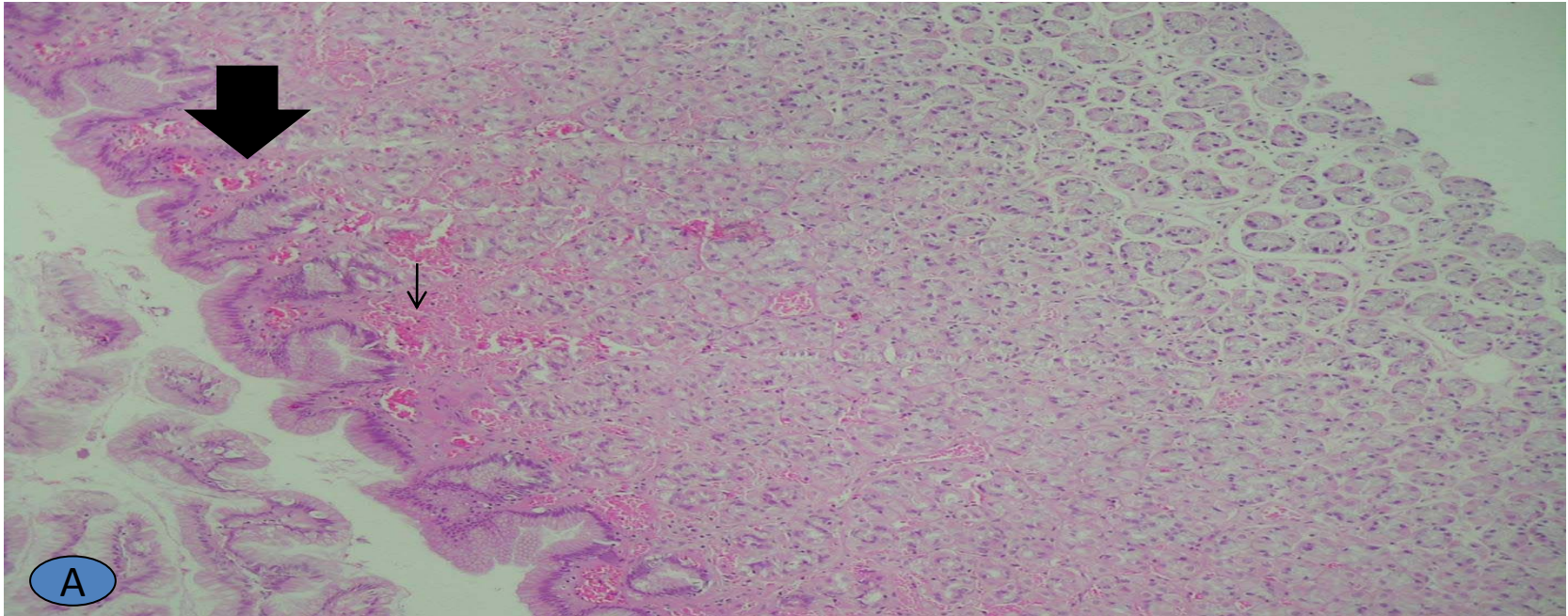


Figura 17

A- Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do antro gástrico do cão 5 do grupo 2 no tempo T₃₈. Aumento 400X. Observar infiltrado celular inflamatório indicado pela seta.

B- Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do corpo gástrico do cão 5 do grupo 2 no tempo T₁₀₅. Aumento 400X. Observar congestão de vasos sanguíneos indicado pela seta.

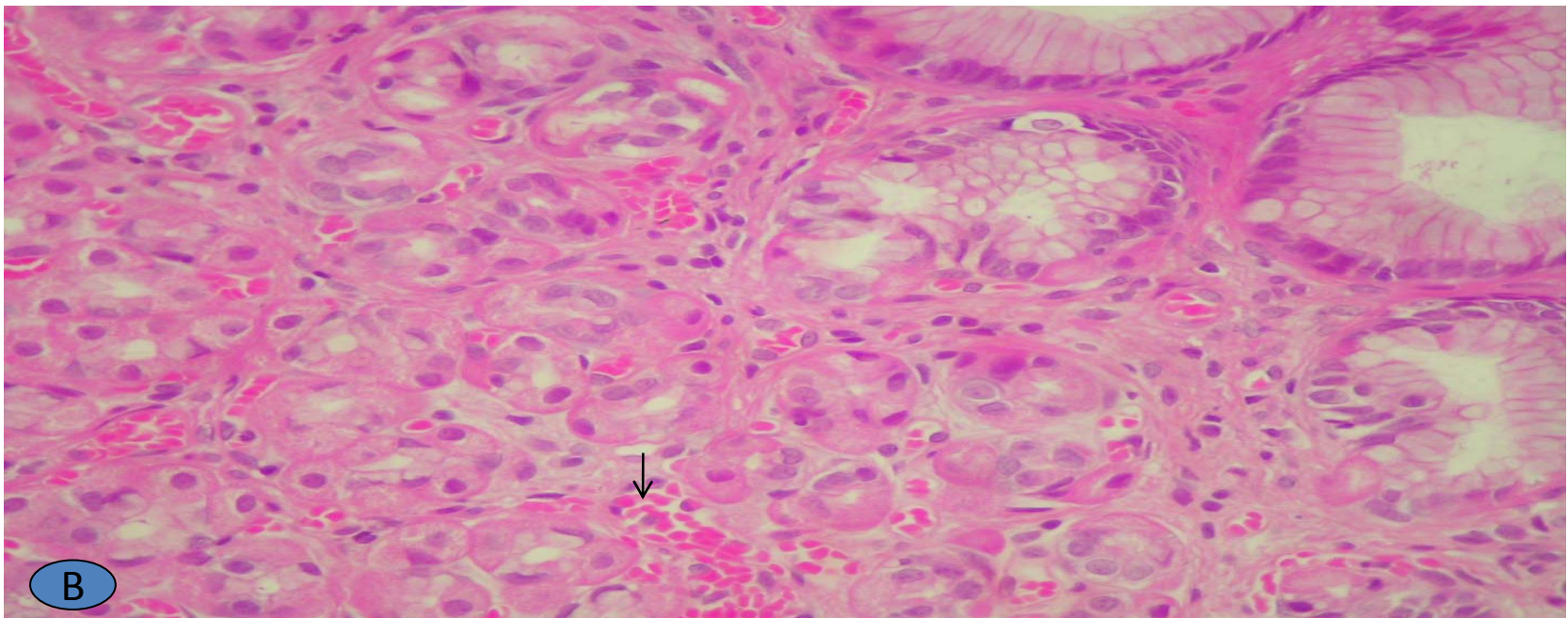
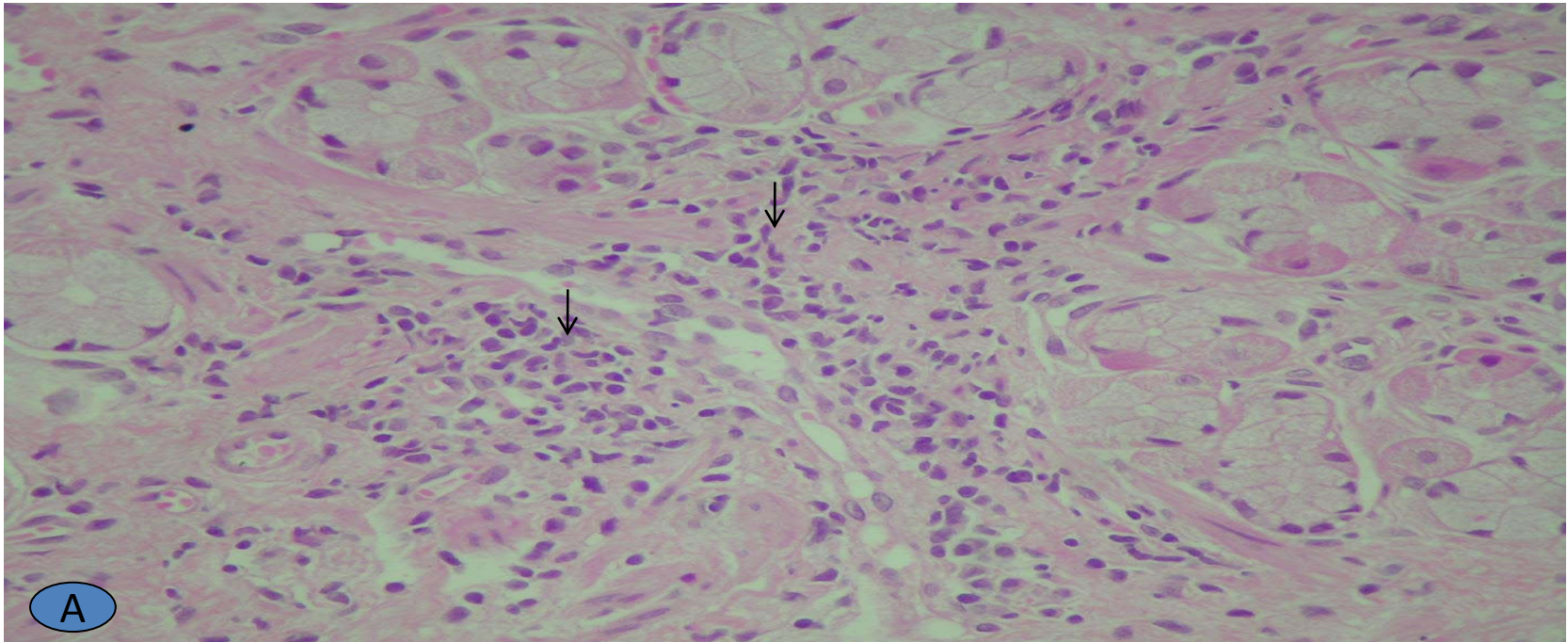


Figura 18

A- Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do corpo gástrico do cão 6 do grupo 2 no tempo T₃₈. Aumento 400X. Observar congestão de vasos sanguíneos indicado pelas setas.

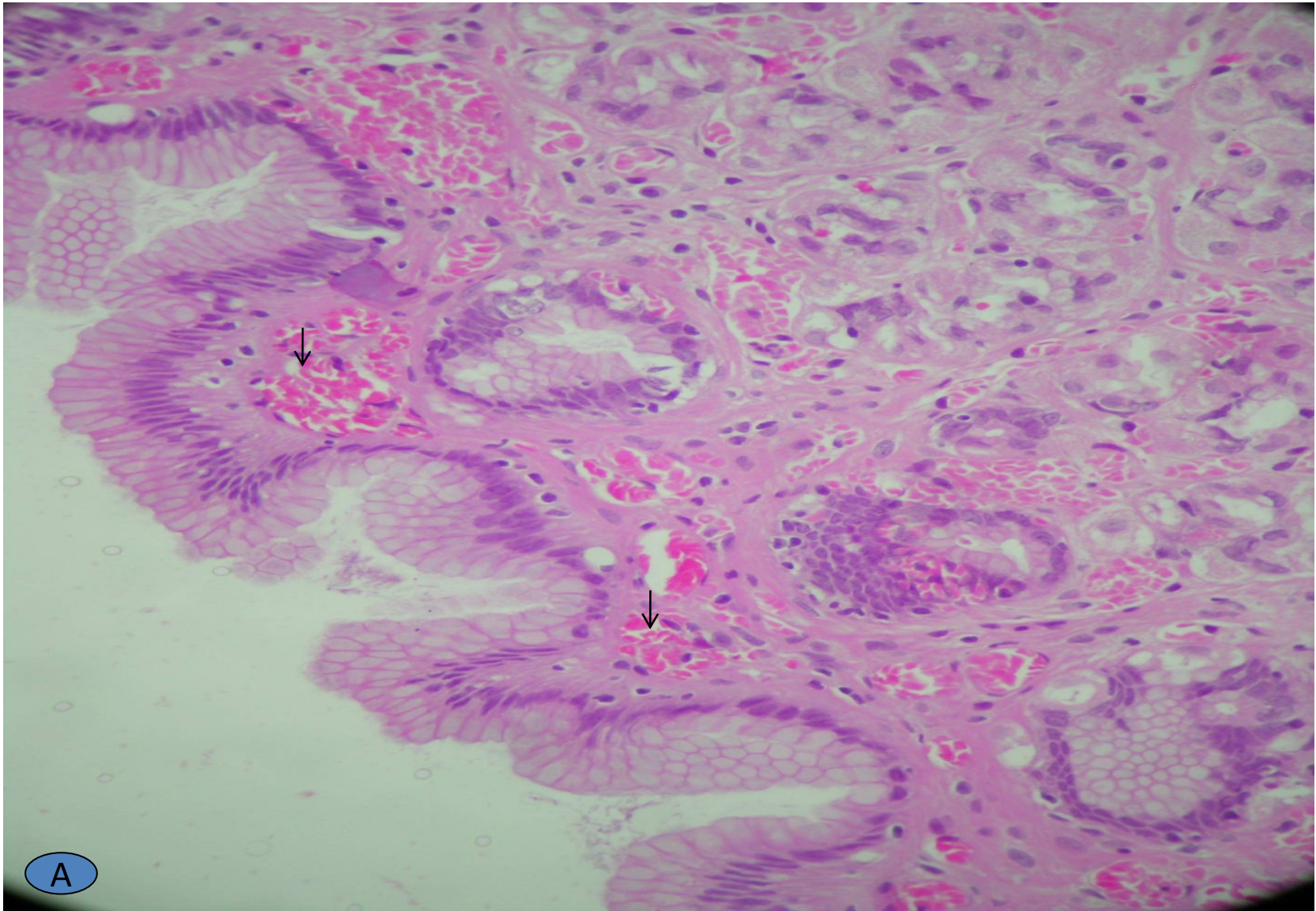
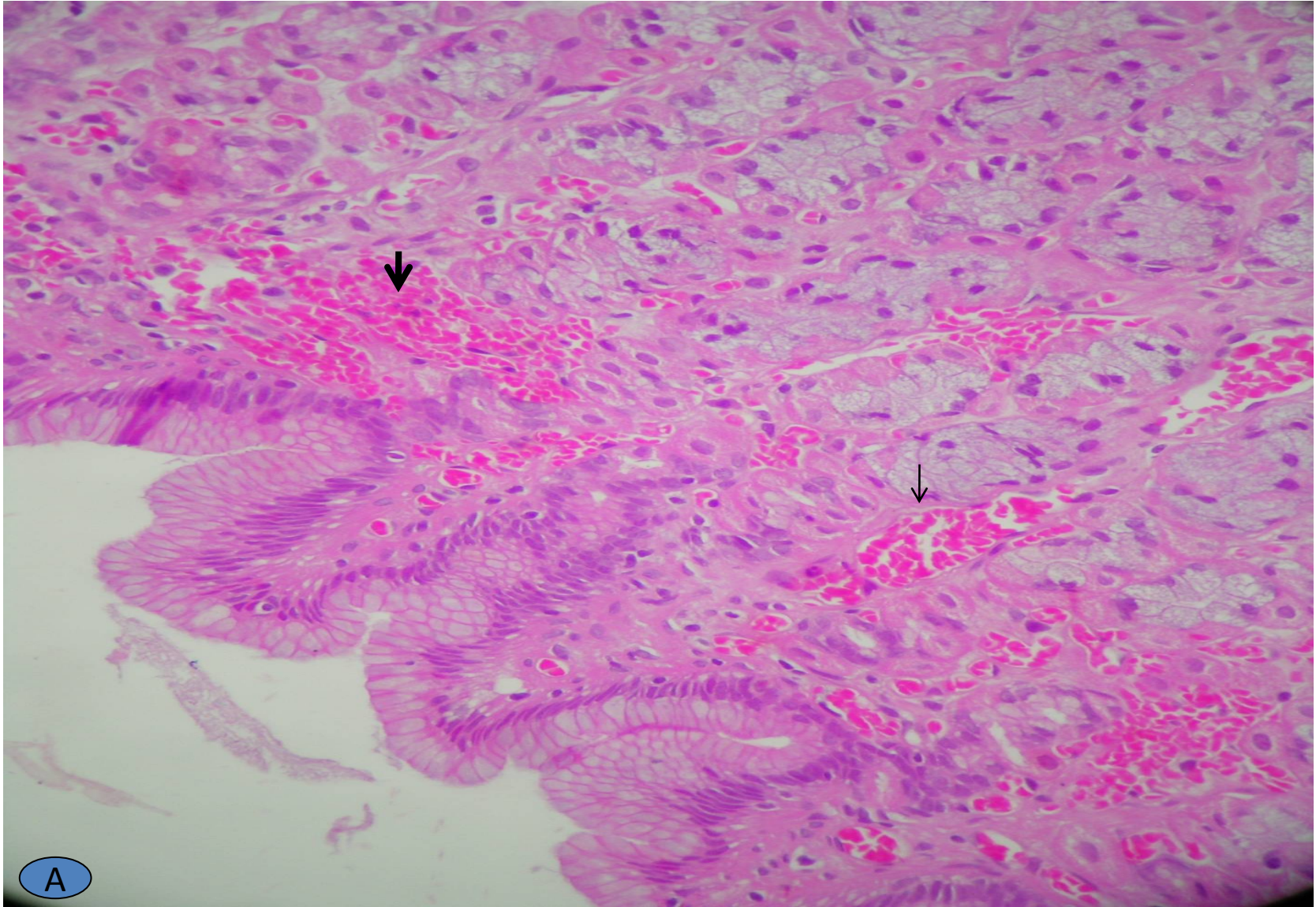


Figura 19

A-Fotomicrografia da histopatologia da biópsia da região do corpo gástrico do cão 6 do grupo 2 no tempo T₁₀₅. Aumento 400X. Observar congestão de vasos sanguíneos indicado pela seta fina e hemorragia pela seta larga.



Quadro 10: Escore de lesões microscópicas da mucosa gástrica de cães pelo uso de meloxicam para edema, congestão e hemorragia.

| GRUPOS | CÃES | GRAU DE LESÃO | |
|--------|------|------------------------------|-------------------------------|
| | | BIÓPSIA 1 T ₃₈ | BIÓPSIA 2 T ₁₀₅ |
| 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 2 | 1 | 1 |
| | 3 | 1 | 1 |
| | 4 | 1 | 2 |
| | 5 | 1 | 1 |
| 2 | 1 | 1 | 1 |
| | 2 | 2 | 2 |
| | 3 | 1 | 1 |
| | 4 | 2 | 2 |
| | 5 | 1 | 1 |
| | 6 | 2 | 2 |

Grau 1 – discreto (lesões focais visualizadas); **Grau 2** – moderado (lesões focais visualizadas em vários fragmentos) e **Grau 3** – severo (lesões difusamente distribuídas visualizadas em vários fragmentos). Adaptado de Happonen *et al.*, 1998.

Estes resultados demonstram que não houve diferença significativa nas lesões microscópicas, com $p > 0,05$, para as variáveis edema, congestão e hemorragia, na mucosa gástrica de cães tratados com meloxicam, ao longo do tempo. Porém observou-se diferença na gravidade das lesões encontradas entre os grupos, sendo estas mais severas nos cães do grupo 2 que nos cães do grupo 1. Este resultado, provavelmente, encontra explicação no fator estresse associado aos efeitos adversos do uso do meloxicam, sentido mais pelos cães do grupo 2 que pelos cães do grupo 1.

O resultado das análises histopatológicas das biópsias coletadas para a variável infiltrado celular nos cães dos grupos 1 e 2 e nos tempos T₃₈ e T₁₀₅ foi o seguinte: grupo 1 – em T₃₈ os cinco cães apresentaram discreta atrofia, fibrose e infiltrado celular (lesão grau 1) e em T₁₀₅ quatro cães apresentaram discreta atrofia, fibrose e infiltrado celular (lesão grau 1) e um cão apresentou moderada atrofia, fibrose e infiltrado celular (lesão grau 2). No grupo 2 – em T₃₈ e T₁₀₅ os seis cães apresentaram discreta atrofia, fibrose e infiltrado celular (lesão grau 1) como apresentado no quadro 11 e visualizado nas figuras 13 a 19.

Quadro 11: Escore de lesões microscópicas da mucosa gástrica de cães pelo uso de meloxicam para infiltrado celular.

| GRUPOS | CÃES | GRAU DE LESÃO | |
|--------|------|------------------------------|-------------------------------|
| | | BIÓPSIA 1 T ₃₈ | BIÓPSIA 2 T ₁₀₅ |
| 1 | 1 | 1 | 2 |
| | 2 | 1 | 1 |
| | 3 | 1 | 1 |
| | 4 | 1 | 1 |
| | 5 | 1 | 1 |
| 2 | 1 | 1 | 1 |
| | 2 | 1 | 1 |
| | 3 | 1 | 1 |
| | 4 | 1 | 1 |
| | 5 | 1 | 1 |
| | 6 | 1 | 1 |

Grau 1 – discreto (discretas atrofia, fibroses e infiltrados celulares visualizados); **Grau 2** – moderado (moderadas atrofia, fibroses e infiltrados celulares visualizados) e **Grau 3** – severo (severas atrofia, fibroses e infiltrados celulares visualizados). Adaptado de Happonen *et al.*, 1998.

Demonstra-se, assim, que não houve diferença significativa nas lesões microscópicas, com $p > 0,05$, para as variáveis atrofia, fibrose e infiltrado celular na mucosa gástrica dos cães submetidos ao tratamento com meloxicam ao longo do tempo, e nem entre os grupos 1 e 2. Logo, pode-se inferir que as gastropatias observadas nas endoscopias realizadas não foram suficientemente graves ao ponto de causar uma resposta inflamatória na mucosa gástrica. O estresse, fator mais evidente nos cães do grupo 2, não foi capaz de induzir lesões que levassem a uma resposta inflamatória da mucosa gástrica. Não foram observadas lesões mais graves como degenerações difusas, necrose, ulceração, mudanças atróficas ou hipertróficas e fibrose da mucosa gástrica. Essas alterações costumam estar presentes em gastrites crônicas (Guilford & Strombeck, 1996).

Os cães participantes deste estudo foram considerados clinicamente sadios. Portanto, a ausência de alterações mais severas era, de certa forma, esperada, uma vez que esses cães não sofreram a ação de outros fatores que poderiam contribuir para o aparecimento de lesões gástricas. Provavelmente, pacientes que sofreram politraumatismo, choque, cirurgias ou que possuem doenças renais ou hepáticas seriam mais susceptíveis aos efeitos adversos dos AINEs que os animais sadios.

5. CONCLUSÕES

Nas condições em que este estudo foi conduzido e diante dos resultados obtidos, conclui-se que:

- Do ponto de vista clínico, o meloxicam é um AINE seguro para o trato gastrointestinal de cães Poodle Toy e cães sem raça definida.

- Os cães sem raça definida apresentaram maior incidência e maior gravidade de lesões macroscópicas sobre a mucosa gástrica do que os cães da raça Poodle Toy.

- Os cães sem raça definida apresentaram-se mais sensíveis ao estresse do que os Poodle Toys.

- As lesões histológicas foram discretas e a celularidade manteve-se, praticamente inalterada nos dois grupos estudados.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALÉS, A. J. F.; RUIZ, M. L. **Endocirurgia** Clínica en Perro y Gato. In: CONGRESSO VACIONAL AEVEDI, 1, 1998, Málaga. Disponível em <http://www.aevedi.org/art012.htm>. Acessado em 20/08/07.

ANTUNES, F. Anestesia por infusão contínua e por doses complementares de propofol em gatos pré-tratados com acepromazina, 1999. 84p. (**Dissertação, Mestrado**). Departamento de Veterinária - UFV, Viçosa, MG.

BAUER, A. W., Between symbol and symptom: pain and meanings in classical antiquity. **Scmerz**, v. 10, n. 4, p. 169-175, 1996.

BICALHO, A. L. F., Efeito de diferentes classes de anti-inflamatórios não esteróides sobre a mucosa gástrica de cães. Avaliação endoscópica, histológica e bioquímica. 2001. 85p. (**Dissertação, Mestrado**). Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, MG.

BJARNASON, L.; THJODLEIFSSON, B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. **Rheumatology**, v. 38, suppl.1, p. 24-32, 1999.

BLUME, H.; DONATH, F.; WARNKE, A.; SCHUG, B. S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of próton pump inhibitors. **Drug Saffety**, v. 29, n. 9, p. 769-784, 2006.

CASTRO, L. P.; OLIVEIRA, C. A.; ANDRADE, J. M. Gastritis. In: DANI, R. E.; CASTRO, L. P. **Gastroenterologia clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 1, cap. 38, p. 562-585, 1993.

CHANDRASEKHARAN, N. V.; ROOS, K. L.; EVANSON, N. K.; TOMSIK, J.; ELTON, T. S. and SIMMONS, D. L. COX-3 a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminofen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, p. 13926-13931, 2002.

CHENG, H.; HARRIS, R. C. Cyclooxygenases, the kidney and hypertension. **Hypertension**, v. 43, p. 525-530, 2004.

CLIVE, D. M.; STOFF, J. S. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. **New England Journal Medicine**, v. 30, n. 9, p. 563-572, 1984.

CONLON, P. D. Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. **Veterinary clinics of north america: small animal practice**, v. 18, n. 8, p. 1115-1131, 1988.

COSTA, P. R. S.. Aspectos endoscópicos e histológicos da mucosa gástrica de cães portadores de *Helicobacter spp.* e submetidos a tratamento com nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam: estudo experimental. 2006. 81p. (Tese: **Doutorado**). Escola de Veterinária – UFMG, Belo Horizonte, MG.

DRAZEN, J. M. COX-2 inhibitors – a lesson in unexpected problems. **The New England Journal of Medicine**, 15 feb. 2005: disponível em <http://www.nejm.org>. Acessado em 20/08/07.

DRUG BANK. <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=APRD00446.txt>. Acessado em 29/08/07

DUBOIS, R. N.; EBERHART, C. E.; WILLIAMS, C. S. Introduction to eicosanoids and the gastroenteric tract. **Gastroenterology Clinics of North América**, v.25, n.2, p. 267-277, 1996.

DUVAL, N.; GROSSET, A.; O'CONNOR, S. E. Combination of aspirin and metoclopramide produces a synergistic antithrombotic effect in a canine model of coronary artery thrombosis. **Fundamentals in Clinic Pharmacology**, v. 11, n. 1, p. 57-62, 1997.

ENBERG, T. B.; BRAUN, L. D.; KUZMA, A. B. Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 16, n. 1, p. 34-43, 2006.

ENGELHARDT, G. Pharmacology of meloxicam, a new nonsteroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. **British Journal of Rheumatology**, v.35, p. 4-12, 1996.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. . **Textbook of veterinary internal medicine – diseases of the dog and cat**. 5th edition. Missouri: Saunders, v. 1, cap. 140, p. 518-521, 2005.

FENOGLIO-PREISER, C. M.; NOFFSINGER, A. E.; STEMMERMANN, G. N. *et al.* **Gastrointestinal pathology: an atlas and text**. 2nd.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, p. 161-178, 1999.

FERREIRA, S. H. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. **Nature New Biology**, v. 204, p. 200-203, 1972.

FITZPATRICK, J. L.; NOLAN, A. M.; LEES, P.; MAY, S. A. Inflammation and Pain. In: ANDREWS, H. A.; BLOWEY, R. W.; BOYD and EDDY, R. G. **Bovine medicine diseases and husbandry of cattle**. 2nd ed. Blackwell Publishing Science, cap. 62, p. 1045-1066, 2004.

FORSYTH, S. F.; GUILFORD, W. G.; LAWOKO, C. R. O. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa following non-steroidal anti-inflammatory drug administration in the dog. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 44, n.5, p. 179-181, 1996.

FORSYTH, S. F.; GUILFORD, W. G.; HASLETT, S. J. *et al.* Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 9, p. 421-424, 1998.

GALLEY, R. H. Videoendoscopy: Practical Equipament Alternatives. In: AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONNAIRE, v. 37 **Proceedings**, p. 487-493, 1991.

GARGALLO, J. U. Introducción a la endoscopia veterinária. In: CONGRESSO NACIONAL AEVEDI, Málaga, 1, 1998 Disponível em <http://www.aevedi.org/art09.htm>.

GLICKMAN, L. T.; GLICKMAN, N. W.; SCHELLENBERQ, D. B.; RAQHAVAN, M.; LEE, T. L. Incidence of na breed-related risk factors for gastric dilatation-volvulus in dogs. **Journal of American Veterinarian Medical. Association**, v. 216, n. 1, p. 40-45, 2000.

GOGNY, M. Pharmacological profile and therapeutic value of meloxicam. Recent advances in nonsteroidal anti-inflammatory therapy in small animals. **Boeringer Ingelheim**, Paris, p. 35-40, 1999.

GREEN, E. M.; MACFADDEN, K. E. Distúrbios esofageanos do cavalo. In: SMITH, B. P. **Tratado de medicina interna de grandes animais**. São Paulo: Manole, v. 1, cap. 29, p. 640-653, 1993.

GUILFORD, W. G.; STROMBECK, D. R. Acute Gastritis. In: GUILFORD, W. G.; CENTER, S. A.; STROMBECK, D. R.; WILLIAMS, D. A.; MEYER, D. J. **Strombeck's small animal gastroenterology**, 3th ed., p. 261-274, 1996.

HANDA, O.; YOSHIDA, N.; FUJITA, N.; TANAKA, Y.; UEDA, M.; TAKAGI, T.; KOKURA, S.; NAITO, Y.; OKANOUE, T.; YOSHIKAWA, T.. Molecular mechanisms involved in anti-inflammatory effects of próton pump inhibitors. **Inflammation Research**, v. 55, n. 11, p. 476-480, 2006.

HANFT, G.; TURCK, D.; SCHEUERER, S. & SIGMUND, R. Meloxicam oral suspension: a treatment alternative to solid meloxicam formulation. **Inflammation Research**, v. 50 (suppl.), p. 35-37, 2001.

HAO, C. M.; MHOFF, M. K.; GUAN, Y.; REDHA, R.; MATTHEW, D.; BREYER, M. D. Selective targeting of cyclooxygenase-2 reveals its role in renal medullary interstitial cell survival. **American Journal Physiology**, v. 277 n 3 (pt 2), p. 352-359, 1999.

HAWKEY, C. J. COX-2 inhibitors. **The Lancet**, v. 353, p. 307-314, 1999.

HIGGINS, A. J.; LEES, P. The acute inflammatory process, arachidonic acid metabolism and the mode of action of inflammatory drugs. **Equine Veterinary Journal**, v. 16, p. 163-175, 1984.

ISAACS, J. P. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat. **Australian Veterinary Practitioner**, v. 26, n. 4, p. 180-186, 1996.

JERGENS, A.; GREVE, J. H. Endoscopy case of the month: Chronic vomiting in a dog. **Veterinary Medicine**, v. 87, n. 9, p. 872-876, 1992.

KATZ, J. Acid secretion and supression. **Medical Clinics of North América**, v. 75, n.4, p. 877-887, 1991.

KAY-MUGFORD, P.; BENN, S. J.; LAMARRE, J.; CONFON, P. *In Vitro* effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. **American Journal Veterinarian Research**, v. 61, p. 802-810, 2000.

KIS, B.; SNIPES, J. A. and BUSIJA, D. W. Expression of m-RNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. **FEBS Letters**, v. 330, p. 156-160, 1993.

KONTUREK, S. J.; BRZOZOWSKI, T.; POLONCZYK, J. P. Nitric oxide in gastroprotective and ulcer healing effects of sucralfate. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v. 30, sup.210, p. 22-27, 1995.

KORE, A. M. Toxicology of nonsteroidal antinflammatory drugs. **Veterinary clinics of north america: small animal practice**, v. 20, n. 2, p. 419-430, 1990.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Acute and Chronic Inflammation. In: ROBINS and COTRAN **Pathologic basis of disease**. 7th ed. Philadelphia: Saunders, cap.3 e 4, p. 87-144, 2005.

LANZA, F. L.; GRAHAM, D. Y.; DAIS, R. E. *et al.* Endoscopic comparison of cimetidine and sucralfate for prevention of naproxen-induced acute gastroduodenal injury-effect of scarring method. **Digestive Diseases Science**, v. 35, n. 12, p. 1494-1499, 1990.

LARSSON, H.; CARLSSON, E.; JUNGREN, U.; OLBE, L.; SJÖSTRAND, S. E.; SKÄNBERG, I.; SUNDELL, G.. Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. **Gastroenterology**, v. 85, n. 4, p. 900-907, 1983.

LASCELLES, B. D. *et al.*, Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 7, p. 1112-1117, 2005.

LAUDANNO, O. M.; CESORALI, J. A.; ESNARRIAGA, J.; SAN MIGUEL, P. and BEDINI, O. A. *In vivo* selectivity of nosteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal ulcers in rats. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 45, p. 1359-1375, 2000.

LEECE, E. A.; BREARLEY, J. C. and HARDING, E. F. Comparison of carprofen and meloxicam for 72hs following ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, p. 184-192, 2005.

LIMA, L. R. Efeitos da ingestão de concentrado à base de grãos na ingesta do cólon dorsal direito em eqüinos. 2005, 54 p. (**Dissertação, Mestrado**). **Departamento de Veterinária - UFV, Viçosa, MG.**

LIVINGSTON, A. Mechanism of action of nosteroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary clinics of north america: small animal practice**, v. 30, p. 773-782, 2000.

MACPHAIL, C. M.; LAPPIN, M. R.; MEYER, D. J., *et al.* Hepatocellular toxicosis associate with administration of carprofen in 21 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.212, n. 12, p. 1895-1901, 1998.

MASFERERRER, J. L.; ISAKSON, P. C.; SEIBERT, K. Cyclooxygenase-2 inhibitors – A new class of anti-inflammatory agents that spare the gastrointestinal tract. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 25, n. 2, p. 363-372, 1996.

MATHEWS, K. A; DOHERTH, T.; DYSON, D. H., *et al.* Nephrotoxicity in dogs associated with methoxyflurane anesthesia and flunixin meglumine analgesia. **Canadian Veterinary Journal**, v. 31, n. 11, p. 766-771, 1990.

MATHEWS, K. A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics to manage pain in dogs and cats. **Compendium on continuing education for the practicing veterinarian**, v. 18, n. 10, p. 1117-1123, 1996.

MATHEWS, K. A.; PETTIFER, G.; FOSTER, R.; McDONELL, W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, p. 882-888, 2001.

MATHEWS, K. A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n. 2, p. 89-97, 2002.

MATHEWS, K. A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine – diseases of the dog and cat**. 5th ed. Missouri: Saunders, v. 1, cap. 140, p. 518-521, 2005.

MCCARTHY, D. M. Mechanisms of mucosal injury and healing: the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v. 30, sup. 208, p. 24-29, 1995.

MERTZ, H. R.; WALSH, J. H. Peptic ulcer pathophysiology. **Medical Clinics of North America**, v. 75, n. 4, p. 799-814, 1991.

MULHOLLAND, M. W.; DEBAS, H. T. Physiology and pathophysiology of gastrin: A review. **Surgery**, v. 103, n. 2, p. 135-147, 1988.

MURRAY, M. J.; FISCHER Jr., A. T. Procedimentos diagnósticos no exame do sistema digestivo dos eqüinos. In: SMITH, B. P. (Ed.) **Tratado de medicina interna de grandes animais**. São Paulo: Manole, v. 1, Cap. 29, p. 627-632, 1993.

NAKAGAWA, K.; YAMAGAMI, T.; TAKEMURA, N. Hepatocelular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a Siberian Husky. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v. 67, p. 1051-1053, 2005.

NIGEL, C.; MATT, R.; DAVID, F.; CHERYL, W. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. **Canine Veterinary Journal**, v. 44, p. 565-570, 2003.

OLIVEIRA, C. A.; LIMA Jr., G. F. Esofagogastroduodenoscopia diagnóstica. In: CASTRO, L. P.; SAVASSI-ROCHA, P. R.; LIMA, D. C. A.; TANURE, J. C. **Tópicos em gastroenterologia 8: diagnóstico e tratamento**. Belo Horizonte: Medsi, p. 35-57, 1998.

O'NEILL & FORD-HUTCHINSON, A. W. Expression of m-RNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. **FEBS Letters**, v. 330, p. 156-160, 1993.

PAPICH, M. G. Principals of analgesic drug therapy. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 12, n. 2, p. 80-93, 1997.

PENNINCK, D.; MATZ, M.; TIDWELL, A. Ultrasonography of gastric ulceration in the dog. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 38, n. 4, p. 308-312, 1997.

PETROIANU, A.; MELO, J. R. C.; CASTRO, L. P. Fisiologia. In: DANI, R.; CASTRO, L. P. **Gastroenterologia clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 1, Cap. 33, p. 460-468, 1993.

PILCHMAN, J.; LEPTON, H. B.; BRADEN, G. L. Cytoprotection and stress ulceration. **Medical Clinics of North America**, v. 75, n. 4, p. 853-863, 1991.

R Development Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2006. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

RALLIS, T. S.; ADAMAMA-MORAITOU, K. K.; MYLONAKIS, M. E. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal disorders in dogs and cats. **European Journal of Companion-Animal Practice**, v. 8, n. 1, p. 83-89, 1998.

RANDALL, L. O.; SELLITO, J. J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. **Archive of Internal Pharmacodynamics**, v. 111, p. 409-419, 1957.

RAY, W. A.; STEIN, C. M.; DAUGHERTY, J. R.; GRIFFIN, M. R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious heart disease: an observational cohort study. **Lancet**, v. 359, p. 118-123, 2002.

RICHARDSON, C. T. Role of aggressive factors in the pathogenesis of peptic ulcer disease. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v. 25, suppl. 174, p. 37-43, 1990.

RUBIN, I. S.; PAPICH, M. G. Clinical uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in companion animal practice- PartII: Drugs, therapeutic uses and adverse effects. **Canine Practice**, v. 15, n. 2, p. 27-33, 1990.

SAS Institute (2002). **SAS User's Guide: Statistics**, Version 9.1, SAS Institute, Inc., Cary, NC.

SHERDING, R. G.; JOHNSON, S. E.; TAMS, T. R. Esophagoscopy. In: TAMS, T. R. **Small animal endoscopy**. St. Louis: Mosby, cap. 4., p. 39-96, 1999.

SIMPSON, K. W. Diseases of th Stomach. In:HALL, E. J.; SIMPSON, J. W.; WILLIAMS, D. A. **BSAVA Manual of canine and feline gastroenterology**. 2nd. ed. England: British Small Animal Veterinary Association, cap. 19, p. 151-175, 2005.

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, p. 447-450, 2000.

SMITH, W. L.; MANETT, L. J. Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalyses. **Biochemistry and Biophysics Acta**, v. 1083, p. 1-17, 1991.

SMITH, W. L.; DEWITT, D.; L. Prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2. **Advances in Immunology**, v. 62, p. 167-215, 1996.

SMITH, C. J.; ZHANG, Y.; KOBOLDT, C. M.; MUHAMMAD, J.; ZWEIFEL, B. S.; SHAFFER, A.; TALLEY, J. J.; MASFERRER, J. L.; SEIBERT, K.; ISAKSON, P. C. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. **Proceedings in National Academy Science**, USA, v. 95, p. 13313-13318, 1998.

SZABO, S.; VATTAY, P. Experimental gastric and duodenal ulcers-advances in pathogenesis. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 19, n.1, p. 67-85, 1990.

TAMS, T. R. Gastroscopy. In: TAMS, T. R. **Small animal endoscopy**. St. Louis: Mosby, Cap. 5, p. 97-172, 1999.

TASAKA, A. C. Antinflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H. de S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 21, p. 224-239, 2002.

TRACY, R. P. The five cardinal signs of inflammation: Calor, Dolor, Rubor, Tumor and **penúria** (Apologies to Aulus Cornelius Celsus, De medicina, c. A.D. 25). **Journal of Gerontology American Biology Science Medical Society**, v. 61, n. 10, p. 1051-1052, 2006.

TWEDT, D. C.; MAGNE, M. L. Moléstias do Estômago. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna**. São Paulo: Manole, cap. 85, v. 3, p. 1353-1386, 1992.

TYERS, M. B.; HAYWOOD, H. Effect of prostaglandin on peripheral nociceptors in acute inflammation. **Agents Actions Supplement**, v. 6, p. 65-78, 1979.

ULRICH, B.; JOCHEN, S.; GÜNTHER, H.; HELMUT, S.; JÜNGEN, B.; CLAUDIA, H. and WILLY, R. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 26, p. 576-584, 1998.

USON, J.; TEJEDO, V.; CLIMENT, S. *et al.* Thérapeutique endoscopique: Extraction des corps étrangers. **Recueil de Médecine Vétérinaire**, v. 168, n. ¾, p. 219-223, 1992.

VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature New Biology**, v. 231, p. 232-235, 1971.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Mechanism of action of aspirin-like drugs. **Seminars Arthritis. Rheumatology**, v. 26, p. 2-10, 1997.

VANE, J. R.; BAKHLE, Y. S.; BOTTING, R. M. Cyclooxygenase 1 and 2. **Annual Verification in Pharmacology and Toxicology**, v. 38, p. 97-120, 1998.

VAZ-DA-SILVA, M; LOUREIRO, A. I.; NUNES, T.; MAIA, J.; TAVARES, S.; FALCÃO, A.; SILVEIRA, P.; ALMEIDA, L.; SOARES-DA-SILVA, P. Bioavailability and bioequivalence of two enteric-coated formulations of omeprazole in fasting and fed conditions. **Clinical Drug Investigation**, v. 25, n.6, p. 391-399, 2005.

VIANA, F. A. B. Metoclopramida. In: **Guia terapêutico veterinário**. Lagoa Santa: Gráfica e Editora CEM. 2º ed., p. 229 e p. 132, 2007.

WALKER, M. C.; BURROWS, C. F. Endoscopy case of the month: Acute gastrointestinal hemorrhage. **Veterinary Medicine**, v. 33, n. 8, p. 717-724, 1998.

WALLACE, M. S.; ZAWIE, D. A.; GARVEY, M. S. Gastric Ulceration in the dog secondary of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 26, n. 5, p. 467-472, 1990.

WEBB, C. TWEDT, D. C. Canine Gastritis. **The Veterinary Clinics of North América: Small Animal Practice**, v. 33, n. 5, p. 969-985, 2003.

WEISS, D. J.; KLAUSNER, J. S. Drug-associated aplastic anemia in dogs: Eight cases (1984-1988). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 196, n. 3, p. 472-475, 1990.

WIINBERG, B.; SPHOR, A.; DIETZ, H.H. *et al.* Quantitative analyses of inflammatory and imune responses in dogs with gastritis and their relationship to Helicobacter spp. Infection. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 1, p. 4-14, 2005.

WILLARD, M. D. Diseases of the stomach. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 4th ed. Philadelphia: Saunders, p. 1143-1168, 1995.

WILLARD, M. D. Disorders of the Stomach. In: NELSON, R.W.; COUTO, C. G. **Small animal internal medicine**, 3th ed., St. Louis: Mosby, p. 418-430, 2003.

YABANA, T.; YACHI, A. T. Stress-induced vascular damage and ulcer. **Digestive Diseases Science**, v. 33, n. 6, p. 751-761, 1988.

YAO, M.; SUN, Y.; YAN, J. Prevention from secondary nerve root adhesion: na experimental study. **Zhonqhua Wai Ke Za Zhi**, v. 34, n. 6, p. 336-338, 1996.

YNARAJA, E.; MAYORAL, I.; MONOTYA, A.; CARO, A. Uso clínico de anti-inflamatórios no esteroideos em el perro y el gato. Experiências clínicas com flunixin meglumine em el perro. **Medicina Veterinária**, v. 14, n. 19, p. 470-482, 1999.

ZANIN, M. T.; CARNEIRO, S. H. Relationship between oedema and plasma exudation in rat paw carrageenin inflammation. **Agents and Actions**, v. 8, n. 6, p. 606-609, 1978.

ZUBAIDY, A. J. Histological and ultrastructural changes in liver from short-term toxicity study of a non-steroidal anti-inflammatory agent in dogs. **Indian Veterinary Journal**, v. 66, n. 3, p. 209-211, 1989.