

ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS DA GASTRITE ULCERATIVA EM GATOS ASSOCIADAS AO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

[Clinical pathological aspects of the ulcerative gastritis in cats associated with anti-inflammatory nonsteroidal]

Fabiana Elias¹, Juliano Menegoto¹, Altamir Dos Santos Corso¹, Gabrielle Coelho Freitas¹, Carlos Eduardo Fonseca-Alves^{2*}

¹ Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS, Realeza-PR, Brasil

² Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-FMVZ, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Botucatu-SP, Brasil.

RESUMO – Inúmeras etiologias são descritas como causadoras de úlceras gástricas em pequenos animais, dentre elas, destaca-se a administração indiscriminada de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). É uma afecção de curso clínico assintomático, de difícil diagnóstico e com consequências graves à saúde do paciente. No presente trabalho foi realizada a necropsia de três felinos apresentando alterações gastrointestinais. Durante exame necroscópico, observaram-se perfurações na região de piloro estomacal com bordos brancos e arredondados, além de grande quantidade de líquido na cavidade abdominal, hiperemia, presença de fibrina nos três pacientes. Apesar de poucos relatos descreverem a ocorrência de úlceras gastrointestinais em felinos, infere-se que estas tenham sido provocadas pelo efeito da administração prolongada e em doses inadequadas de AINEs. Embora bem documentada em cães, há poucas descrições da gastrite ulcerativa em gatos devido ao uso de AINEs. Devido à importância dos AINEs na rotina clínica de pequenos animais, este trabalho visa relatar a morte de três gatos em consequência de gastrite ulcerativa associada a peritonite secundária.

Palavras-Chave: Felinos; peritonite secundária; nimesulida; meloxicam.

ABSTRACT – Stomach ulcers are common in small animal practice and occurs commonly in dogs due administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It is an often silent disease, difficult to diagnose and with serious consequences to health of the animal. Although well documented in dogs, there are few reports of ulcers associated with the use of NSAIDs in cats. This paper describes the death of three cats as a result of perforated ulcer and secondary peritonitis associated with NSAIDs administration. There were holes in the stomach pyloric region with white and rounded edges, and large amount of fluid in the abdominal cavity, hyperemia, the presence of fibrin. Although not commonly reported the occurrence of gastrointestinal ulcers in cats, it appears that these have been caused by the effect of prolonged administration and inadequate doses of NSAIDs.

Keywords: Feline; secondary peritonitis; nimesulide; meloxicam.

* Autor para correspondência. E-mail: carloseduardofa@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A úlcera gástrica corresponde a um defeito na mucosa do estômago, onde é possível observar a destruição do revestimento epitelial ou até mesmo da membrana basal da mucosa gástrica (Liptak et al., 2002). Inúmeras etiologias levam à formação de ulcerações gástricas, principalmente alterações sistêmicas, como as lesões diretas causadas pela ingestão de corpos estranhos e ação de fármacos, principalmente da classe de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (Carneiro et al., 2014). Independente da causa, este distúrbio cursa com um desequilíbrio da secreção gástrica e do muco protetor estomacal (Brzozowski, 2003). Os AINEs podem causar ulcerações gástricas devido à redução da síntese de prostaglandinas protetoras através da inibição seletiva ou não das enzimas ciclooxigenase 1 e/ou 2 (COX1 e COX2), (Liptak et al., 2002).

As prostaglandinas são responsáveis pelo sistema de proteção da mucosa gastrointestinal como na produção de muco, secreção de bicarbonato, alta taxa de renovação epitelial e o aporte sanguíneo adequado para a mucosa (Gretzer et al., 1998). Existem três principais isoformas da enzima COX: a COX1, COX2 e COX 3 (Carneiro et al., 2014). A COX1 possui várias funções, entre as mais importantes estão a proteção da mucosa gástrica, agregação plaquetária, inibição da tromboxigenases e manutenção da função renal (Fonseca-Alves et al., 2014). A COX2 é responsável pela formação de prostaglandinas relacionadas ao processo inflamatório, induzida de forma acentuada em fibroblastos, células endoteliais e musculatura vascular, durante o processo inflamatório (Brzozowski, 2003). A COX-3 atua principalmente no sistema nervoso central, em especial no córtex cerebral de cães e humanos, (Papich, 2008).

A indústria farmacêutica se empenhou em desenvolver AINEs com ação seletiva sobre a COX2, com o intuito de potencializar a ação inflamatória sem interferir nas funções fisiológicas do organismo (Papich, 2008). No entanto, há controvérsias em relação ao efeito seletivo para a COX-2 dessas drogas, já que ambas as formas da COX (principalmente 1 e 2) podem estar envolvidas tanto em processos patológicos quanto fisiológicos (Carneiro et al., 2014). Esta teoria pode ser fortalecida com os relatos descritos por Gretzer et al. (1998), que observaram que os fármacos inibidores com alguma afinidade para a COX2

retardavam significativamente a cicatrização em úlceras crônicas. A Nimesulida e o Meloxicam, são AINEs com ação anti-inflamatória, antipirética e analgésica, com preferência de inibição sobre a COX2 (Lascelles et al., 2007). Dependendo do tempo e dose administrada, apresenta um efeito inibitório com maior afinidade sobre a COX2 e um fraco efeito inibitório sobre a COX1 (Liptak et al., 2002). Estes fármacos têm sido relatados como causadores de úlceras gástricas em cães (Ramesh et al., 2001). No entanto, existem limitadas informações sobre o efeito do uso desses AINEs na mucosa gástrica de felinos (Lascelles et al., 2007).

Úlceras gástricas não tratadas além de provocar intensa dor ao animal por ação direta do ácido clorídrico sobre a mucosa e submucosa, representam grande risco a vida do animal (Brzozowski, 2003). Devido à importância dos AINEs na clínica de pequenos animais o presente trabalho tem por objetivo relatar a morte de três gatos, em consequência de úlcera perfurada e peritonite secundária, devido ao uso de AINEs.

RELATO DOS CASOS

Foi realizada, na Unidade de Medicina Veterinária (UMV) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus de Realeza- PR, durante um período de seis meses, a necropsia de três gatos, sendo dois machos e uma fêmea, onde os dois primeiros casos, um macho e a fêmea, pertenciam ao mesmo proprietário.

Caso 1 - O primeiro animal necropsiado tratava-se de um macho inteiro, sem raça definida (SRD), peso de quatro quilogramas, um ano e três meses de idade. Este animal foi medicado pelo proprietário com 25 mg de nimesulida a cada três dias por nove dias. Ao exame macroscópico externo notou-se palidez das mucosas aparentes e um acentuado aumento de volume flutuante abdominal. Através de incisão da cavidade, foi observado cerca de 200 ml de líquido espesso e avermelhado, juntamente com presença de filamentos amarelados (fibrina). As serosas encontravam-se hiperêmicas e os vasos do mesentério acentuadamente ingurgitados (Figura 1). Ao exame das vísceras constatou-se que, na região pilórica do estômago, havia uma úlcera que se estendia desde a mucosa até a serosa, com aproximadamente um cm de diâmetro e bordas arredondadas e endurecidas (Figura 2).

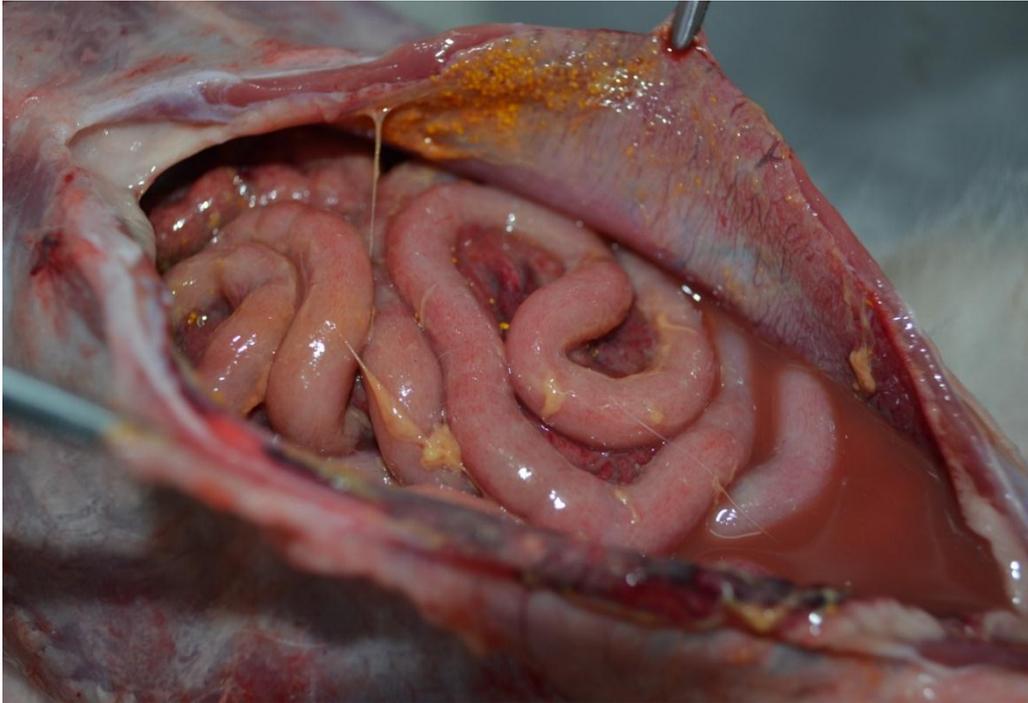


Figura 1. Cavidade peritoneal com líquido espesso e vermelho, associado à presença de filamentos amarelados e friáveis (fibrina). Notar ainda, serosas hiperêmicas e os vasos do mesentério acentuadamente ingurgitados.

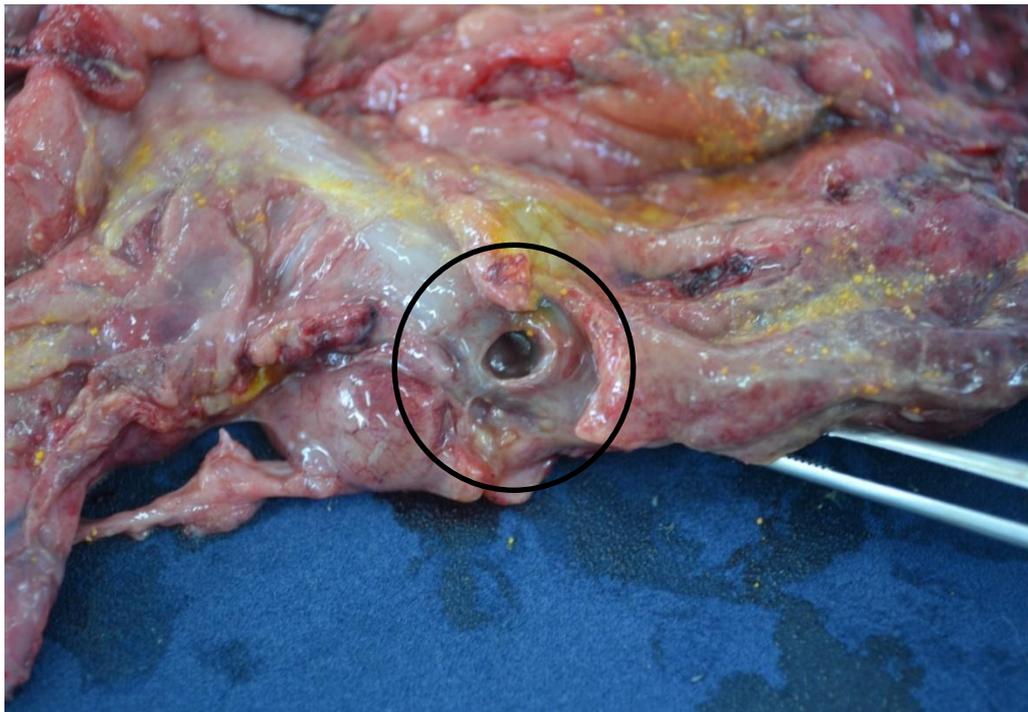


Figura 2. Região pilórica do estômago com uma lesão perfurada, com cerca de um cm de diâmetro, com bordos arredondados e endurecidos (círculo).

Caso 2 - O segundo animal tratava-se de uma fêmea da raça persa com 2,6 quilogramas de peso e sete anos de idade, tendo o mesmo proprietário que o animal do Caso 1. No histórico a queixa principal era de corrimento vaginal sem odor. O animal foi tratado em uma Clínica Veterinária, com

Meloxicam na dose de 0,1 mg/kg a cada 24 horas por 3 dias e Enrofloxacin na dose de 3 mg/Kg por sete dias, após sete dias de tratamento animal apresentou morte súbita. À necropsia notou-se que as mucosas visíveis se apresentavam extremamente pálidas, a cavidade abdominal com aumento de

volume flutuante, tecido subcutâneo acentuadamente pálido e levemente amarelado. À abertura da cavidade abdominal, constatou-se grande quantidade de líquido vermelho sanguinolento e serosas das vísceras abdominais acentuadamente pálidas. O baço apresentava moderada hiperplasia de polpa branca. No estômago havia áreas de erosão multifocais e puntiformes. Notou-se uma ulceração desde a mucosa até a serosa, de aproximadamente 4 mm de diâmetro, com bordos arredondados e brancos na região do piloro.

Caso 3 - O último óbito registrado foi de um gato, macho, 11 meses, castrado, sem raça definida (SRD) com três quilogramas de peso. O animal foi submetido a procedimento de orquiectomia e no pós-operatório foi tratado por três dias com Nimesulida por via oral, 0,7 mg/Kg a cada 24 horas. Após uma semana do procedimento, proprietário retornou com o animal ao Veterinário, relatando anorexia e êmese por três dias consecutivos. Ao exame clínico apresentou temperatura de 39,3°C, mucosas pálidas, e desidratação moderada, além de dor abdominal. Foi realizado tratamento suporte, no entanto, sem resposta clínica e animal veio a óbito. À abertura da cavidade abdominal notou-se ingurgitamento dos vasos do peritônio, mesentério e omento, sendo que este último ainda se encontrava retraído sobre a região de fundo e piloro estomacal. Também foram constatados filamentos amarelados na cavidade abdominal, principalmente sobre o fígado. Havia moderada presença de secreção purulenta na cavidade abdominal, parcialmente aderida às alças intestinais. A região do piloro apresentava uma perfuração de aproximadamente 0,5 cm de diâmetro, com bordos avermelhados e edemaciados. O edema se estendia pela submucosa na periferia da lesão.

DISCUSSÃO

Nos três casos descritos, é possível observar uma semelhança no histórico clínico e lesões encontradas. Ambos receberam doses terapêuticas de AINEs, com ressalva ao primeiro caso, onde a administração foi realizada pelo proprietário, o qual forneceu cerca 25 mg por animal a cada 72 horas. A dose recomendada de Nimesulida para cães e gatos é de 0,7 mg/kg SID (Lascelles et al., 2007). Nesta posologia, a dose ideal para um gato de 4 kg seria de 2,8 mg/kg, ou seja, 8 vezes menor que a dose fornecida. Apesar de apresentar dose terapêutica descritas para cães e gatos alguns autores (Cortinovis et al., 2015) não recomenda o uso deste fármaco em gatos, pelo alto risco de efeitos colaterais. Na rotina do Médico Veterinário a maioria dos profissionais não utilizam a Nimesulida para cães e gatos (informação pessoal).

Outro achado que evidencia o efeito deletério dos AINEs foi à localização e perfil das lesões. Úlceras com menos de 1 cm de diâmetro, com bordos arredondados, o que demonstra ser de evolução crônica, característica fibrose e tentativas de regeneração. As úlceras localizavam-se na região de piloro estomacal e, para Costa et al. (2007), nesta região a mucosa é mais susceptível a lesões isquêmicas pela menor quantidade de interconexões entre os capilares. Os efeitos indesejáveis da ação dos AINEs, estão relacionados à redução do aporte sanguíneo, devido à inibição na produção de prostaglandinas vasodilatadoras (Papich, 2008).

Fármacos com preferência para COX2 apresentam menor risco quanto aos efeitos adversos, porém não isentam totalmente, principalmente quando administrados em doses superiores (Tiwari et al., 2011). É importante ressaltar que a COX2 não está apenas relacionada ao processo inflamatório, ela possui algumas funções fisiológicas, inclusive relacionadas com a manutenção da homeostase, assegurando a produção de prostaciclina que possuem efeito vasodilatador. Sob este ponto, qualquer AINEs seletivo à COX2 tem a possibilidade de gerar efeitos colaterais, mesmo em menor escala do que os não seletivos.

Atribui-se às ulcerações e ao seu rompimento a causa de uma peritonite secundária mista, provocada pelo extravasamento do conteúdo estomacal, contendo as secreções gástricas, juntamente com alimentos e microorganismos do aparelho digestório (Zimmermann et al., 2006). A peritonite, quando não tratada, leva a um quadro de septicemia, pois ocorre grande proliferação bacteriana, as quais ganham a circulação sistêmica promovendo uma infecção generalizada.

CONCLUSÕES

O presente trabalho evidencia o efeito colateral gástrico e sistêmico decorrente do uso de AINEs em gatos, mesmo quando usados em doses terapêuticas. Assim a terapia com AINEs em felinos deve ser utilizada com cautela e com acompanhamento por um Médico Veterinário.

REFERÊNCIAS

- Brzozowski, T. Experimental Production of Peptic Ulcer Gastric Damage And Cancer Models And Their Use In Pathophysiological Studies And Pharmacological Treatment – Polish Achievements. *Journal of physiology and pharmacology*, v. 54, n. 3, p. 99-126, 2003.
- Carneiro, S. C. M. C.; Fonseca-Alves, C. E.; Vicente, I. S. T.; Martins, A. F.; Fioravanti, M. C. S. Efeitos do meloxicam sobre as avaliações hematológica e bioquímica renal de cães adultos sadios. *Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública*, v. 1, p. 01, 2014.

Costa, P. R. S.; Araújo, R. B.; Costa, M. C.; Maia, R. E. N. Endoscopia gastroduodenal após administração de nimesulida, monofelilbutazona e meloxicam em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Belo Horizonte, v. 59, n. 4, p. 903-909, 2007.

Cortinovis C, Pizzo F, Caloni F. Poisoning of dogs and cats by drugs intended for human use. *Veterinary Journal*, v.203, n.1, p.52-58, 2015.

Fonseca-Alves, C. E.; Correa, A. G.; Elias, F.; Calazans, S. G. Cyclooxygenase Inhibitor Associated with Carboplatin in Treatment of Metastatic Nasal Carcinoma in Dog. *Case Reports in Veterinary Medicine*, v. 2014, p. 1-4, 2014.

Gretzer, B.; Ehrlich, K.; Maricic, N.; Lambrecht, N.; Respondek, M.; Peskar, B. M. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat stomach. *British Journal of Pharmacology*, London, v.123, n. 5, p. 927-935, 1998.

Lascelles, B. D. X.; Court, M. H.; Hardie, E. M.; Robertson, S. M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 34, n. 4, p. 228-250, 2007.

Liptak, J. M.; Caça, G. B.; Barrs, V. R.; Foster, S. F.; Tisdall, P. L. C.; O'Brien, C. R.; Malik, R. Gastroduodenal ulceration in cats: eight cases and a review of the literature. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, Vancouver, v. 4, n. 1, p. 27-42, 2002.

Papich, M. G. An Update on Nonsteroidal Anti – Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Small Animals. *Vet Clin Small Anim*, v. 38, p. 1243-1266, 2008.

Ramesh, N.; Jayakuma, K.; Narayana, K.; Vijayasarathi S.K. Nimesulide toxicity in dogs. *Indian Journal of Pharmacology*, v. 33, p. 217-218. 2001.

Tiwari, A.K.; Rajpoot, A.; Singhal, M.; Shah, H.; Bairwa, R.; Songara, R.K. Significant Combination of Preferential COX-2 Inhibitor and Non-Anticholinergic Spasmolytic Used in Labor Augmentation. *Pharmacology online*, v.2, p. 470-476, 2011.

Zimmermann, M.; Raiser, A. G.; Mazzanti, A.; Lopes, S. T. A.; Salbego, F. Z. Peritonite em cães. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.36, n.5, p.1655-1663, 2006.