

**EXAME GASTROSCÓPICO APÓS ADMINISTRAÇÃO ORAL DE
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS EM CÃES**
(Gastroscopic examination after oral administration of non steroids anti-inflammatory in dogs)

GUÉRIOS, S.D.¹; SPREA, G.²; DECONTO, I.¹; OKAR, R.G.²

¹Departamento de Medicina Veterinária UFPR – Campus Curitiba;

²Médicos Veterinários – Curitiba.

RESUMO – O objetivo deste estudo foi o de avaliar os efeitos gástricos decorrentes da administração oral do carprofeno e vedaprofeno em cães. Para isso, 21 cães foram divididos aleatoriamente em 3 grupos (n=7). O Grupo I, recebeu a dose terapêutica de 2,2 mg/kg de carprofeno oral; o Grupo II recebeu vedaprofeno via oral, na dose terapêutica de 0,5 mg/kg, e ao Grupo III foi administrado placebo via oral, com intervalos entre doses de 12 em 12 horas, durante 30 dias consecutivos. Os cães foram submetidos a endoscopia gástrica antes da administração dos medicamentos, 10 e 30 dias após o início do tratamento. Foram avaliados, diariamente, quanto às alterações de comportamento e exames físicos. Concluiu-se que o carprofeno e o vedaprofeno, podem ser administrados via oral, em dose terapêutica, durante o período de 30 dias consecutivos, causando mínimas alterações gástricas em cães.

Palavras chave: endoscopia, carprofeno, vedaprofeno, cão.

ABSTRACT – An evaluation of the gastric side effects caused by the administration of carprofen and vedaprofen to dogs has been carried out in the present research work. A total of 21 dogs were randomized in 3 groups (n = 7). To Group I carprofen was administered orally at a dose of 2.2mg/kg. To Group II, vedaprofen was administered orally at a dose of 0.5 mg/kg. Group III received a placebo orally. In all three groups, the administration of both the drugs and the placebo took place twice a day, at each 12 hours interval, for a period of 30 days. The animals were then observed for behavioral changes and submitted to physical exams daily. Following these observations, it was possible to conclude that carprofen and vedaprofen could be administered orally to dogs, at therapeutic dose rates, for 30 consecutive days, without clinical evidence of side effects in the gastric tract.

Key words: endoscopic examination, carprofen, vedaprofen, dog.

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) têm sido utilizados com frequência em animais domésticos, por apresentarem efeitos antipirético, analgésico e anti-inflamatório (WATSON *et al.*, 1996; CRUZ *et al.*, 1998). Em cães,

esta classe de medicamentos vem sendo empregada com a finalidade de controlar a dor crônica, como ocorre no tratamento de osteo-artrite (BOOTHE, 1989; MATHEWS, 1996). Atualmente WELSH *et al.* (1997) investigaram os benefícios dos AINES para o controle de dores agudas, principalmente através da analgesia peri e

pós-operatória em cães e gatos. Segundo OWENS *et al.* (1995) os AINES são eficazes no tratamento da dor aguda provocada pela laminite em cavalos.

O mecanismo de ação e os efeitos farmacológicos de todos os AINES são semelhantes, mas as propriedades farmacocinéticas variam drasticamente entre as classes destes medicamentos (BOOTHE 1989). A principal ação dos AINES se faz através da inibição das ciclooxigenases e lipoxigenases. As lipoxigenases se localizam principalmente nos leucócitos, plaquetas, células alveolares, endotélio vascular e nos mastócitos, e tem a função de catalisar a reação que transforma o ácido aracdônico em leucotrienos. Os leucotrienos são mediadores da inflamação e potentes broncoconstritores. As ciclooxigenases se localizam em todas as células do organismo, com exceção dos glóbulos vermelhos, convertem o ácido aracdônico em ecosanóides (tromboxano, prostaciclina e prostaglandinas PGE₂, PGF₂ e PGD₂). Estes mediadores são responsáveis pela inflamação, pelo aumento da nocicepção e da transmissão da dor, via sensorial aferente nos nervos periféricos, para a medula espinhal. Estas reações são acompanhadas pela geração de radicais livres tóxicos que são responsáveis, em parte, pela lesão tecidual que acompanha a inflamação. Alguns AINES inibem a atividade da ciclooxigenase e da lipoxigenase concomitantemente (MATHEWS, 1996).

Existem pelo menos duas isoformas das ciclooxigenases que determinam diferentes funções fisiológicas. A ciclooxigenase 1 (COX 1) responsável pela manutenção das funções fisiológicas renais, gastrintestinais e vasculares, através da síntese de prostaglandinas, e a ciclooxigenase 2 (COX 2), citocina induzida, que é ativada quando há lesão e inflamação tecidual com conseqüente produção de prostaglandinas (MATHEWS, 1996). VASSEUR *et al.* (1995) concluíram que a COX 2 é responsável pela hiperalgesia e pela resposta à sensibilidade dolorosa após a lesão.

As prostaglandinas exercem uma série

de funções fisiológicas como o controle do fluxo sanguíneo regional, auxiliam nas regulações hormonais, participam das funções renais, cardiovasculares, gastrintestinais e reprodutivas. As prostaglandinas com ação vasodilatadora são importantes na defesa renal contra doenças que se caracterizam por produzir vasoconstrição arterial renal, como ocorre no choque ou nas doenças cardiovasculares. No trato gastrintestinal as prostaglandinas têm a função de modular as secreções de ácido gástrico e a motilidade gástrica e intestinal, e fazem a citoproteção através da potencialização da secreção de muco gástrico e bicarbonato. A inflamação mediada e mantida pelas prostaglandinas e leucotrienos resulta da vasodilatação, alteração na permeabilidade capilar e pela potencialização sobre o efeito de outros mediadores da inflamação, como a histamina e a bradicinina (CONLON, 1988; BOOTHE, 1989).

A maioria dos medicamentos utilizados na terapia anti-inflamatória bloqueia tanto a COX 1 como a COX 2, apesar desta inibição ocorrer em graus diferentes. O desenvolvimento de AINES específicos à inibição da COX 2 tem por finalidade a obtenção do controle da dor, sem os efeitos colaterais que acompanham estes fármacos (MATHEWS, 1997).

Os efeitos colaterais provocados pelos AINES estão relacionados com a inibição na formação das prostaglandinas, sendo que os mais comuns incluem as úlceras gástricas, as nefropatias e as discrasias (HASKINS, 1987; VASSEUR *et al.*, 1995; MATHEWS, 1996; CRUZ *et al.*, 1998). A ulceração e a erosão gástrica resultam da inibição das prostaglandinas, que são responsáveis pelo estímulo na secreção de muco e bicarbonato no estômago e pela inibição da secreção de gastrina e ácido clorídrico. As disfunções na barreira mucosa gastrintestinal e na difusão de íons de hidrogênio também contribuem na patogênese da erosão ou ulceração do estômago. Alguns AINES irritam a mucosa gástrica diretamente, como ocorre com a aspirina (BOOTHE, 1989).

Nos rins, as prostaglandinas

vasodilatadoras modulam os estímulos vasoconstritivos da epinefrina e da angiotensina II. Em determinadas condições patológicas, as perdas que ocorrem através dos efeitos vasodilatadores das prostaglandinas levam à queda aguda da função renal. As nefropatias que ocorrem quando da utilização dos AINES, normalmente estão limitadas a pacientes que já apresentam algum grau de insuficiência renal, cardíaca, hepática ou animais que estão recebendo medicamentos nefrotóxicos ou outros que inibam a formação das prostaglandinas renais (BOOTHE, 1989; MATHEWS, 1996).

Segundo MACPHAIL *et al.* (1998) os principais sinais físicos observados em cães intoxicados com os AINES são a emese e a anorexia. Outras alterações como a letargia, diarreia, poliúria, polidipsia, hematúria, melena e hematoquesia também são observados com frequência.

O carprofeno é um ácido carboxílico pertencente a classe dos AINES conhecida como ácido aril-propiônico, na qual estão incluídos o vedaprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, naxoprofeno e o

fenoprofeno (BERGMAN *et al.*, 1996). Conforme MACPHAIL *et al.* (1998), o carprofeno é o fármaco mais lipofílico da sua classe e seu mecanismo de ação ocorre principalmente através da inibição da fosfolipase A₂ e com pouca ação sobre as ciclooxigenases. Devido à sua inibição seletiva COX 2:COX 1, o carprofeno provoca menor toxicose renal e gastrointestinal quando comparado a outras classes de AINES (MCKELLAR *et al.*, 1990; BALMER *et al.*, 1998; MACPHAIL *et al.*, 1998). Segundo VASSEUR *et al.* (1995), as lesões na mucosa gástrica e duodenal são as principais complicações observadas nos cães que recebem carprofeno; estas aparecem com aproximadamente 19 dias após o início do tratamento, mas a prevalência dos efeitos colaterais é baixa em várias espécies, incluindo a humana.

Conforme JEUNET (1982), o carprofeno é um excelente analgésico no controle da dor aguda e crônica, promove boa analgesia peri e pós-operatória, em intervenções cirúrgicas de tecidos moles e apresenta maior tempo de ação quando comparado com a petidina (LASCELLES *et al.*, 1994; WELSH *et al.*, 1997; BALMER *et al.*, 1998).

FIGURA 1 – EXAME ENDOSCÓPICO DE 01 CÃO QUE RECEBEU VEDAPROFENO DURANTE 30 DIAS, NÃO FORAM OBSERVADAS ALTERAÇÕES NA MUCOSA GÁSTRICA.



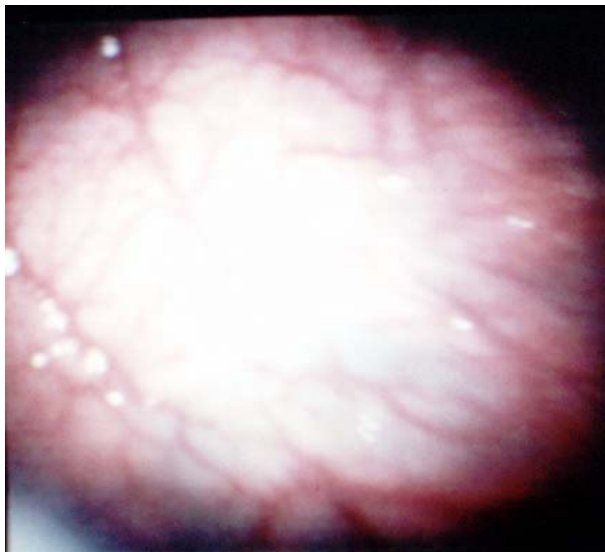
O vedaprofeno, pertencente a mesma classe de AINES do carprofeno, é eficaz no controle da dor crônica em cães e não são observados efeitos gastrintestinais e renais, em cães, quando administrado por períodos de até 56 dias (BERGMAN e LAAR, 1996; BERGMAN *et al.*, 1997).

O presente trabalho teve como objetivos avaliar os efeitos gástricos decorrentes da administração oral do carprofeno e do vedaprofeno e comparar os resultados dos exames endoscópicos nas alterações gástricas com os achados clínicos, em cães.

Material e Métodos

Vinte e um cães, sem raça definida, e peso médio de 10 kg, provenientes do Canil Municipal de Curitiba/Pr, foram submetidos à vacinação, desverminação, e a exames físicos diários, permanecendo com alimentação à base de ração industrializada balanceada por dez dias, no canil do Hospital Veterinário da UFPR – Campus Curitiba. Após dez dias de adaptação os pacientes foram submetidos a exame endoscópico do estômago. Somente aqueles clinicamente saudáveis e sem qualquer alteração gástrica foram inseridos no experimento.

FIGURA 2 – EXAME ENDOSCÓPICO DE 01 CÃO QUE RECEBEU VEDAPROFENO DURANTE 30 DIAS, OBSERVAR HIPEREMIA LEVE NA REGIÃO DE FÚNDICA.



Os 21 cães foram divididos aleatoriamente em três grupos, cada um contendo sete animais. Os cães do Grupo I receberam a dose terapêutica de 2,2 mg/kg de carprofeno¹ via oral, de 12 em 12 horas, o Grupo II recebeu vedaprofeno² via oral, na dose terapêutica de 0,5 mg/kg de 12 em 12 horas e ao Grupo III foi administrado placebo, via oral de 12 em 12 horas. O tratamento foi mantido durante 30 dias consecutivos.

Os animais foram avaliados mediante exames físicos diários, alterações de comportamento e submetidos a endoscopia nos dias 10 e 30 após o início do tratamento. Para a realização do exame endoscópico, os cães foram

mantidos em jejum hidro-alimentar de 12 horas e anestesiados com tiopental sódico na dosagem suficiente para permitir a realização do exame.

Resultados

Clinicamente, os cães apresentaram normúria, normoquesia, normodipsia e não demonstraram alterações comportamentais, durante todo o experimento. Ao exame endoscópico, realizados antes e 10 dias após o início do tratamento, não foram observadas alterações na mucosa gástrica em nenhum dos pacientes (FIGURA 1). Na endoscopia, realizada 30 dias após o

início do tratamento, foi observado hiperemia leve, na região de fundo do estômago, em um cão do Grupo I e dois animais do Grupo II (FIGURA 2). Os resultados dos exames endoscópicos estão representados no QUADRO 1.

Discussão

As lesões gastrintestinais constituem as principais complicações, após o uso dos anti-inflamatórios não esteroidais por períodos prolongados (HASKINS, 1987; BOOTHE, 1989; VASSEUR *et al.*, 1995; MATHEWS, 1996; CRUZ *et al.*, 1998). Tendo em vista o uso cada vez mais freqüente destes medicamentos para o controle da dor aguda (OWENS *et al.*,

1995; WELSH *et al.*, 1997) e crônica (BOOTHE, 1989; MATHEWS, 1996), e ainda como antipirético e agente anti-inflamatório (WATSON *et al.*, 1996; CRUZ *et al.*, 1998), faz-se necessário pesquisar sobre os medicamentos que se encontram atualmente no mercado.

No decorrer do experimento não foram observadas alterações comportamentais bem como nos exames físicos como emese, anorexia, letargia, diarreia, poliúria, hematúria, melena e hematoquesia em nenhum dos animais, fato que pode ser associado a inibição seletiva sobre as cicloxigenases (COX2:COX1) confirmado relato de MCKELLAR *et al.*, (1990); MACPHAIL *et al.*, (1998); BALMER *et al.*, (1998).

QUADRO 1 – ACHADOS DE ENDOSCOPIA NO DIA 0 (ANTES DO TRATAMENTO) E NOS DIAS 10 E 30 APÓS O INÍCIO DA MEDICAÇÃO NOS GRUPOS I (CARPROFENO), GRUPO II (VEDAPROFENO) E GRUPO III (PLACEBO), 2001.

	Dia 0 (antes do tratamento)	Dia 10	Dia 30
Grupo I (carprofeno) (n=7)	NDN	NDN	Hiperemia leve, na região de fundo do estômago (n=1).
Grupo II (vedaprofeno) (n=7)	NDN	NDN	Hiperemia leve, na região de fundo do estômago (n=2).
Grupo III (placebo) (n=7)	NDN	NDN	NDN

Ao exame endoscópico não foram observadas alterações na mucosa gástrica no décimo dia após o início do tratamento, e se observou hiperemia leve aos 30 dias em 14% dos cães tratados com carprofeno e 28% dos animais tratados com vedaprofeno. Pesquisas ressaltam o mecanismo de ação do carprofeno, que ocorre principalmente através da inibição da fosfolipase A₂ (MACPHAIL *et al.*, 1998), diminuindo assim os efeitos gastrintestinais e renais (VASSEUR *et al.*, 1995). Apesar das ulcerações e erosões da mucosa gástrica serem as principais complicações observadas após o uso crônico do

carprofeno, no presente estudo não se observou lesões macroscópicas na mucosa, mesmo após 30 dias de tratamento.

A hiperemia em grau leve em 28% dos animais que receberam o vedaprofeno, 30 dias após o início do tratamento, pode ser justificada como no presente experimento pelo menor intervalo entre doses administrado, que foi de 12 em 12 horas, embora o intervalo recomendado pelo laboratório seja a cada 24 horas. Apesar do achado endoscópico, os cães não apresentaram sinais físicos compatíveis com gastropatia, o mesmo foi observado por BERGMANN e LAAR (1996) e BERGMAN *et al.* (1997).

¹Rimadyl 25mg – Pfizer Animal Health

²Quadrisol 5 – Intervet International B. V.

Conclusão

Baseado nos resultados deste estudo concluiu-se que o carprofeno e o vedaprofeno, podem ser administrados via oral, em dose terapêutica, durante período de 30 dias consecutivos, causando insignificantes alterações gástricas em cães.

Agradecimentos

Os autores agradecem os laboratórios Intervet Internacional B.V. e Pfizer do Brasil Ltda. divisão de saúde animal pelo fornecimento do Quadrisol e do Rymadil, respectivamente.

Referências

- BALMER, T.V.; IRVINE, D.; JONEST, R.S.; ROBERTS, M.J.; SLINGSBY, L.; TAYLOR, P.M.; WATERMAN, A.E.; WATERS, C. Comparasion of carprofen and pethidine as postoperative analgesics in the cat. **Journal of Small Animal Practice**, London, v. 39, p. 158-164, 1998.
- BERGMAN, J.G.H.E.; LAAR, P.V. Field trials whith vedaprofen, a new non-steroidal anti-inflammatory drug. **The Veterinary Quaterly**, Utrecht, v. 18, p. S20, 1996.
- BERGMAN, J.G.H.E.; LAAR, P.V.; HOEIJMAKERS, M. Clinical efficacy of vedaprofen in dogs suffering from disorders of the musculoskeletal system. **The Veterinary Quaterly**, Utrecht, v. 19, p. S28-29, 1997.
- BOOTHE, D.M. Controlling inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 8, p. 875-883, 1989.
- CONLON, P.D. Nonsteroidal drugs used in the tratment of inflammation. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 18, n° 6, p.1115-1118, 1988.
- CRUZ, M.L.; LUNA, S.P.L.; SAMPAIO, R.L.; LAUFER, R. Avaliação de efeitos gastrointestinais do flunixin meglumine em cães. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, n. 18, p. 33-38, 1998.
- HASKINS, S.C. Use of analgesics postoperatively and in a small intensive care setting. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.191, n° 10, p.1266-1268, 1987.
- JEUNET, F. **General assessment of "Imadyl"; na overview of preclinical and clinical investigations**. Basle. 1982. p. 19.
- LASCELLES, B.D.X.; BUTTERWORTH, S.J.; WATERMAN, A.E. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. **Veterinary Records**, London, v. 134, p. 187-191, 1994.
- MACPHAIL, C.A.; LAPPIN M.R.; MEYER, D.J.; SMITH, S.G.; WEBSTER, C.R.L.; ARMSTRONG, P.J. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 212, p. 1895-1901, 1998.
- MATHEWS, K.A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain managemente in dogs and cats. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 37, p. 539-545, 1996.
- MATHEWS, K.A. Nonsteroidal antiinflammatory analgesics to manage acute pain in dogs and cats. **The compendium**, v. 10, p. 1117-1123, 1996.
- MCKELLAR, Q.A.; PEARSON, T.; BOGAN, J.A.; GALBRAITH, E.A.; LEES, P.; LUDWIG, B.; TIBERGHEN, M.P. Pharmacokinetics, tolerance and serum tromboxane inhibition of carprofen in the dog. **Journal of Animal Small Practice**, London, v. 31, p.43-448, 1990.
- OWENS, J.G.; KAMERLING, S.G.; STANTON, S.R.; KEOWEN, M.L. Effects of Ketoprofen and phenylbutazone on chronic hoof pain and lameness in the horse. **Equine Veterinary Journal**, Suffolk, v. 27, n. 4, p. 296-300, 1995.
- VASSEUR, P.B.; JOHNSON, A.L.; BUDSBERG, S.C.; LINCOLN, J.D.; TOOMBS, J.P.; WHITEHAIR, J.G.; LENTS, E.L. Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of oteoarthritis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 206, n. 6, p. 807-811, 1995.
- WELSH, E.M.; NOLAN, A.M.; REID, J. Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. **Veterinary Records**, London, v. 6, p. 251-253, 1997.
- WATSON, A.D.J.; NICHOLSON, A.; CHURCH, D.B.; PEARSON, M.R.B. Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats. **Australian Veterinary Journal**, Artamon, v. 74, n. 3, p.203-210, 1996.

Recebido para publicar: 20/08/2002
Aprovado: 19/10/2002