

ASPECTOS ENDOSCÓPICOS DA MUCOSA GASTRODUODENAL DE CÃES PORTADORES DE *Helicobacter spp.* E SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM NIMESULIDA, MONOFENILBUTAZONA E MELOXICAM: ESTUDO EXPERIMENTAL

Paulo Renato dos Santos Costa¹
Roberto Baracat de Araújo²
Manuella Carvalho da Costa¹
Renner Emerson Negreiros Maia¹
João Carlos Pereira da Silva¹
José do Carmo Lopes Moreira¹
Mauro Pires Moraes¹
Luiza Antunes de Castro¹

RESUMO

O objetivo deste estudo foi investigar a possível correlação entre a infecção por *Helicobacter spp.* e o uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINE) em relação à incidência e gravidade das alterações endoscópicas da mucosa gastroduodenal em cães. Foram selecionados 24 animais clinicamente saudáveis e portadores naturais da infecção por *Helicobacter spp.* Esses cães foram separados inicialmente em dois grupos de 12. Um recebeu terapia tripla composta por amoxicilina, metronidazol e omeprazol, visando erradicar o *Helicobacter spp.*, e o outro grupo nenhum tipo de tratamento. Após 14 dias, foram formados três novos grupos de oito cães, sendo cada um constituído por quatro animais não infectados e quatro infectados. Cada um desses grupos foi submetido a tratamento experimental com nimesulida, ou monofenilbutazona, ou meloxicam durante 21 dias. Os animais foram submetidos a endoscopias e biopsias gástricas antes do início do estudo, ao término da terapia tripla e após o tratamento com os AINE. Em relação à incidência e gravidade das lesões endoscópicas da mucosa gastroduodenal, não houve diferenças significativas ($P < 0,05$) entre os grupos nos diferentes momentos do estudo. A infecção por *Helicobacter spp.* em cães não interferiu nas alterações da mucosa gastroduodenal durante tratamento com os AINEs empregados neste trabalho. Nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam mostraram-se seguros para o trato gastrointestinal de cães clinicamente saudáveis.

Palavras chave: *Helicobacter*, Antiinflamatórios não esteróides, estômago, cão

ABSTRACT

ENDOSCOPY OF GASTRODUODENAL MUCOSA IN DOGS INFECTED WITH *Helicobacter spp.* AFTER NIMESULIDE, MONOPHENYL BUTAZONE AND MELOXICAM ADMINISTRATION: EXPERIMENTAL STUDY

The aim of this study was to investigate a possible correlation between the infection by *Helicobacter spp.* and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) related to the incidence and intensity of endoscopic changes of the gastroduodenal mucosa in dogs. A total of 24 animals clinically healthy and naturally infected by

¹ Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa, Av. P.H. Rolfs – s/n, 36570-000 Viçosa, MG, E-mail: pre nato@ufv.br

² Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais. E-mail: baracat@vet.ufmg.br

Helicobacter spp. were selected. These dogs were first separated into two groups of 12 each. A group was given a triple therapy of amoxicillin, metronidazole and omeprazole to eradicate *Helicobacter spp.* and the other group without treatment. After 14 days, three new groups of 8 dogs were formed, each group with 8 dogs, 4 infected and 4 non-infected animals. Each of these groups was submitted to an experimental therapy with nimesulide or monophenilbutazone or meloxicam during 21 days. The animals underwent endoscopy and biopsy before the beginning of the study, at the end of triple therapy and after the NSAIDs therapy. In relation to the incidence and intensity of gastroduodenal mucosa endoscopic lesions there was no significant differences ($P < 0,05$) between the groups at different moments of the study. The *Helicobacter spp.* infection in dogs did not interfere with the gastroduodenal mucosa changes during the therapy with the NSAIDs used in this study. Nimesulide, monophenilbutazone and meloxicam showed safety to clinically healthy dogs gastrointestinal tract.

Key words: *Helicobacter*, non-steroidal anti-inflammatory, stomach, dog

INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINE) são considerados uma das principais causas de distúrbios gastrintestinais em várias espécies. Em seres humanos, além dos AINEs, o *Helicobacter pylori* é outro importante agente desencadeador de gastrite e úlcera péptica (Huang *et al.*, 2002). Em medicina veterinária, a importância do *Helicobacter spp.* também passou a ser explorada; porém, ao contrário da medicina humana, o potencial patogênico do *Helicobacter spp.* em cães é duvidoso e não há consenso entre os pesquisadores sobre a patogenicidade desse microrganismo (Flatland, 2002).

A relação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e AINE é bastante discutida em medicina humana. Alguns autores sugerem que a infecção com *Helicobacter pylori* e o uso simultâneo de AINE aumentam o risco de úlceras e sangramento gastroduodenal (Huang *et al.*, 2002; Papatheodoridis *et al.*, 2004). Pelo fato do *Helicobacter pylori* aumentar o risco de complicações, preconiza-se a erradicação da infecção em pacientes em tratamento com AINE, entretanto, esse é um assunto controverso e nem todos concordam com essa afirmação (Laine, 2002). Barkin (1998) citou que o *Helicobacter pylori* pode aumentar a concentração de prostaglandinas na mucosa e até mesmo exercer ação protetora contra úlceras desencadeadas pelos AINEs. Em animais domésticos, inexistem estudos abordando essa possível cor-

relação entre a infecção pelo *Helicobacter spp.* e o uso de AINE.

O presente estudo teve por objetivos avaliar o efeito do *Helicobacter spp.* em relação à incidência e intensidade das lesões gástricas de cães em tratamento com AINE e caracterizar as alterações endoscópicas da mucosa do trato gastrointestinal cranial de cães clinicamente saudáveis, submetidos a tratamento experimental com os AINE nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 24 cães clinicamente saudáveis (12 fêmeas e 12 machos), adultos, sem raça definida, com peso corporal entre 10 e 20 kg, porém portadores de infecção natural pelo *Helicobacter*. Os animais foram obtidos do Canil da Prefeitura Municipal de Viçosa e do Departamento de Veterinária (DVT) da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Todos os animais receberam vermífica³ e ectoparasiticida⁴ e ficaram em observação (quarentena) durante 15 dias. Os cães foram considerados clinicamente saudáveis por não apresentarem anormalidades nos exames físico, hemograma, urinálise e nos testes bioquímicos: uréia, creatinina, fosfatase alcalina (FA) e alanina aminotransferase (ALT), realizados no período de observação. Eles foram mantidos em baias coletivas com quatro animais nas dependências do Ca-

³ Drontal Cães – Bayer S.A.

⁴ Top-line – Merial

⁵ Kanina – Purina

nil da Pós-graduação do DVT/UFV. Durante o experimento, todos receberam a mesma ração comercial para cães adultos⁵ e água *ad libidum*.

Todos os cães foram submetidos à endoscopia digestiva cranial e biópsias gástricas para detecção da infecção por *Helicobacter spp.* A confirmação da infecção foi obtida pelo teste da urease, citologia, histopatologia e reação da polimerase em cadeia (PCR). As imagens endoscópicas foram gravadas, e as alterações observadas anotadas em fichas individuais.

Esses animais foram separados aleatoriamente por sorteio em dois grupos de 12 cães (A e B), obedecendo à proporcionalidade entre os sexos. O grupo A recebeu tratamento visando à erradicação da infecção por *Helicobacter spp.* Utilizou-se a terapia tripla formada pela combinação de amoxicilina⁶ (20 mg/kg, via oral, de 12 em 12 h), metronidazol⁷ (25 mg/kg, via oral, de 12 em 12 h) e omeprazol⁸ (20 mg/animal, via oral, a cada 24 h). O grupo B recebeu pequena porção de ração em lata⁹ nos mesmos horários de tratamento do grupo anterior. Os tratamentos foram mantidos durante 14 dias. Após esse período, os cães foram submetidos à nova endoscopia digestiva cranial e biópsias gástricas para os mesmos testes realizados anteriormente.

Após os 14 dias de tratamento, os grupos A e B foram separados por sorteio em três subgrupos de quatro cães. Dessa forma, foram obtidos no total seis subgrupos, denominados A1, A2 e A3, para os que receberam a terapia tripla previamente (grupo A) e B1, B2 e B3 para os animais originários do grupo B.

Os cães dos subgrupos recém formados passaram a receber tratamento com os antiinflamatórios não esteróides, com a seguinte distribuição: subgrupos A1 e B1 receberam nimesulida¹⁰ na dose de 5 mg/kg, uma vez ao dia pela via oral; subgrupos A2 e B2, monofenilbutazona¹¹ na dose de 30 mg/kg, uma vez ao dia pela via intravenosa; e subgrupos A3 e B3; meloxicam¹² na dose de 0,1 mg/kg, uma vez ao dia pela via oral. Todos os tratamentos foram efetuados durante 21 dias. O cronograma do delineamento experimental está ilustrado na Figura 1.

Durante o período de estudo os animais foram avaliados diariamente por meio de exame físico e observação

quanto à ingestão de alimento, água e ocorrência de vômitos e/ou diarreia ou qualquer outra alteração clínica digna de nota. Os exames laboratoriais (hemograma completo, urinálise, flutuação fecal, uréia, creatinina, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina) foram realizados na fase inicial do estudo com o objetivo de selecionar animais clinicamente saudáveis para participar do experimento. Os mesmos exames foram repetidos em todos os animais ao término dos tratamentos.

Todos os animais foram submetidos a exames endoscópicos do esôfago, estômago e duodeno em quatro momentos do estudo: antes do tratamento nos grupos A e B, depois desse tratamento e, portanto, antes do início dos AINEs (dia zero) e aos 10 e 21 dias de tratamento com os AINEs nos subgrupos. Durante as endoscopias foram colhidas biópsias gástricas, exceto no exame realizado no décimo dia de tratamento dos subgrupos.

Os fragmentos da mucosa gástrica foram colhidos com auxílio de pinças de biópsia endoscópica, sendo três espécimes da região do fundo, três do corpo e dois do antro. A primeira amostra obtida do corpo gástrico foi acondicionada em tubos e congelada imediatamente a 20 °C negativos, para posterior realização do PCR. Uma amostra do fundo gástrico foi utilizada para o teste rápido da urease em kit específico¹³. O teste foi considerado positivo pela presença de um halo de coloração rósea ao redor da amostra até 24 horas. Outra biópsia do fundo gástrico foi destinada à confecção de uma lâmina pela técnica de *imprint* para o exame citológico. A lâmina foi seca ao ar e corada com kit de coloração rápida para o exame ao microscópio. As demais biópsias foram colocadas em solução de formalina tamponada a 10% para posterior exame histopatológico. Entre os exames endoscópicos de cada animal, as pinças e o endoscópio foram esterilizados por imersão em solução de glutaraldeído 2,5%¹⁴, durante 30 minutos.

Para realização das endoscopias, os animais foram colocados em jejum por 12 horas antes do exame. Receberam medicação pré-anestésica com acepromazina¹⁵, e anestesia geral foi induzida e mantida com tiopental sódico¹⁶. Foi utilizado um videoendoscópio eletrônico¹⁷ de 1 m de comprimento por 9,8 mm de diâmetro,

⁶ Amoxicilina – Ranbaxy

⁷ Polibiotic – Prati, donaduzzi

⁸ Petprazol 20 – Vetnil

⁹ Ração em lata – Pedigree

¹⁰ Sulidene – Virbac

¹¹ Monofenew – Vetnil

¹² Maxicam – Ouro Fino

¹³ Urease-free – Iris d'água Ltda.

¹⁴ Glutaron II 2,5% – Rioquímica Ltda.

¹⁵ Acepran 1% – Univet S/A Indústria Veterinária

¹⁶ Thiopentax – Cristália

¹⁷ Videoendoscópio eletrônico Olympus CV-1

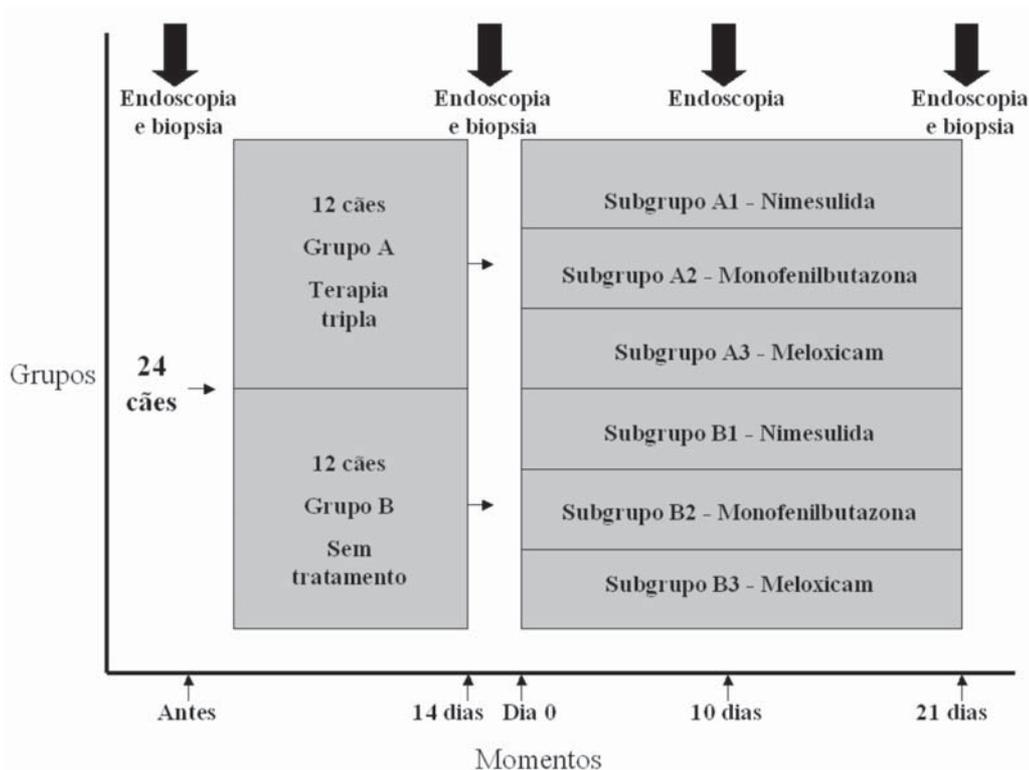


Figura 1 - Representação esquemática do delineamento experimental.

conectado a um monitor de vídeo. Com o animal sob anestesia geral, em decúbito lateral esquerdo, deu-se início ao exame endoscópico com a passagem do mesmo pelo esfíncter esofágico cranial com visualização direta. Inicialmente observou-se o trajeto esofágico até a cárdia, e na seqüência verificaram-se o corpo, o fundo, o antro, o piloro e o duodeno. Todos os resultados foram anotados e registrados em figuras. Os exames foram feitos sempre pelo mesmo médico-veterinário.

Os resultados das observações endoscópicas foram classificados pelo sistema Lanza modificado, adaptado de Shah *et al.* (2001). Nesse sistema, atribuem-se escores de zero a três, conforme a gravidade das lesões na mucosa. O escore zero foi empregado para indicar ausência de lesões. Lesões erosivas ou hemorrágicas únicas ou localizadas em uma única região do estômago receberam escore um. Erosões ou hemorragias puntiformes de forma mais difusa, atingindo mais de uma região do estômago, receberam escore dois. Uma ou mais úlceras de qualquer tamanho e independente da sua localização receberam escore três. Os escores foram atribuídos separadamente para o esôfago, estômago e duodeno.

Os fragmentos obtidos para o exame histopatológico foram fixados em formalina 10% e corados pela técnica

de Giemsa para identificação morfológica de bactérias espiraladas na mucosa.

Os exames pelo PCR foram realizados para documentar a presença de *Helicobacter spp.* nas amostras de biópsias gástricas analisadas. Esses exames foram executados no Laboratório de Virologia do Instituto de Pesquisa do Bioagro da Universidade Federal de Viçosa. As biópsias foram testadas pela técnica PCR, utilizando primers específicos para o gênero *Helicobacter*. A amplificação dos fragmentos foi conduzida em um termociclador “MJ Research, Inc. Modelo PTC-100-Watertown, USA”, utilizando um volume final de 25 µL contendo tampão de reação 10^x [Tris-HCl 10 mM, pH 9; KCl 50 mM, triton X-100 0,1%] MgCl₂ 1,5 mM; 0,2 mM de dNTPs, 1 µL de cada “primer” a 10 pmol e uma unidade de Taq DNA polimerase 10U/µL.

A reação foi processada em um programa de 94 °C por três minutos, seguido por 40 ciclos de 94 °C, por um minuto; 58 °C, por um minuto; e 72 °C, por três minutos. A etapa final de extensão foi de 10 minutos, a 72 °C. As amostras amplificadas foram armazenadas a -4 °C ou analisadas imediatamente. Aproximadamente 5 µL da reação de amplificação foram submetidos à eletroforese horizontal em gel de agarose a 1%, diluído

em tampão borato (TBE) 0,5X (TRIS-borato 1 M, ácido bórico 45 mM e EDTA 0,5 M, pH 8,0). O gel foi corado com brometo de etídio 0,5 mg/mL e visualizado com luz ultravioleta, utilizando-se os padrões de pesos moleculares.

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado, procurando estabelecer equivalência das amostras de acordo com raça, idade e sexo dos animais. Os resultados médios de grupos e subgrupos para variável grau de lesão da mucosa observada pela endoscopia foram comparados por análise de variância não paramétrica por meio do teste de Kruskal Wallis a 5% de significância (Sampaio, 1998).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao comparar os resultados do grupo A com os do grupo B após 14 dias, assim como confrontar os escores endoscópicos médios entre os subgrupos de origem dos grupos A e B, verifica-se que não houve diferença significativa entre os mesmos (Tabelas 1 e 2). A terapia tripla foi efetiva em erradicar a infecção pelo *Helicobacter spp.* O teste da urease, a citologia e as biópsias obtidas para histopatologia e PCR após a terapia tripla não revelaram a presença do *Helicobacter spp.* A não identificação do *Helicobacter* após o tratamento, principalmente pelo PCR, que é o exame mais sensível, indica a erradicação da infecção.

Os resultados mostram que essa bactéria em cães não apresenta correlação alguma com as alterações detectadas no exame endoscópico da mucosa gastroduodenal, conforme também descrito por Simpson *et al.*, (1999) e Wiinberg *et al.*, (2005), que consideram o *Helicobacter spp.* em cães não patogênico para a mucosa gastroduodenal.

Estes achados são opostos aos encontrados na medicina humana, em que a gastrite endoscópica e a infecção pelo *Helicobacter pylori* estão intimamente ligadas, conforme citam vários autores (Fenoglio-Preiser *et al.*, 1999; Willard, 2002; Buczolits *et al.*, 2003). Essa diferença entre a medicina veterinária e a humana pode ser explicada pela patogenicidade diferente das espécies de *Helicobacter*, já que no homem a infecção é geralmente causada pelo *Helicobacter pylori*, enquanto no cão são outras espécies. Outro fator que pode estar envolvido na patogenicidade diferente do *Helicobacter* entre o homem e os animais é a própria resposta imunológica do hospedeiro, que pode ser diferente em cada espécie para o mesmo agente.

Tabela 1 - Médias dos escores relacionados aos exames endoscópicos da mucosa gástrica de cães portadores de *Helicobacter spp.* e submetidos a tratamento com nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam dos grupos A e B, nos momentos antes e após tratamento com a terapia tripla (grupo A) ou controle (grupo B)

Grupos	Antes	Após tratamento (14 dias)
Grupo A	0,68 ^{aa*}	1,00 ^{aa}
Grupo B	0,44 ^{aa}	0,75 ^{aa}

*Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes (P<0,05).

Happonen *et al.* (1998) sugerem que algumas espécies ou determinadas cepas possam apresentar patogenicidade diferente. Isso explicaria por que alguns estudos, como os de DeNovo (2005), apontam o *Helicobacter* como causador de gastrite em cães. Porém, segundo Wiinberg *et al.* (2005), não houve diferença na intensidade da gastrite e na concentração de mediadores inflamatórios em biópsias gástricas de cães infectados com espécies diferentes de *Helicobacter*, sugerindo não existir diferenças na patogenicidade entre as espécies de *Helicobacter* comumente encontradas no cão. No presente trabalho as espécies de *Helicobacter* presentes não foram determinadas.

Nos exames endoscópicos do estômago, a maioria dos animais apresentou lesões mínimas, classificadas como escore 1 e caracterizadas principalmente por pontos hemorrágicos únicos ou múltiplos, porém localizados em uma única região do estômago. Essas lesões foram mais frequentemente vistas na região do antro, próximo ao piloro (figura 2). As lesões foram encontradas em animais pertencentes a todos os grupos e nos diferentes momentos da avaliação endoscópica. O esôfago e o duodeno não apresentaram alterações endoscópicas, recebendo escore zero em todos os animais. As causas dessas lesões hemorrágicas puntiformes nem sempre são claramente definidas. Segundo Couto (2003), a trombocitopenia ou desordens funcionais das plaquetas podem desencadear essas pequenas hemorragias na mucosa; entretanto, os animais do presente estudo apresentavam contagens de trombócitos dentro dos valores considerados normais para a espécie canina, não podendo a trombocitopenia ser incriminada nesse caso.

O aparecimento dessas lesões hemorrágicas nos cães pertencentes aos subgrupos tratados com AINE poderia estar associado aos efeitos adversos deste grupo de

Tabela 2 - Médias dos escores relacionados aos exames endoscópicos da mucosa gástrica dos oito subgrupos de cães portadores de *Helicobacter spp.* e submetidos a tratamento com nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam nos momentos zero, 10 e 21 dias de tratamento

Subgrupos	Momento zero	Momento 10	Momento 21
Subgrupo A1	1,00 ^{aA*}	1,00 ^{aA}	0,75 ^{aA}
Subgrupo B1	0,75 ^{aA}	1,00 ^{aA}	1,00 ^{aA}
Subgrupo A2	1,00 ^{aA}	1,00 ^{aA}	1,00 ^{aA}
Subgrupo B2	1,00 ^{aA}	0,50 ^{aA}	1,00 ^{aA}
Subgrupo A3	0,75 ^{aA}	1,00 ^{aA}	0,75 ^{aA}
Subgrupo B3	0,50 ^{aA}	0,50 ^{aA}	0,50 ^{aA}

*Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

drogas na hemostasia, concordando com diversos autores que citam os AINEs como uma das causas de distúrbios na função das plaquetas (Kore, 1990; McCarthy, 1995; Guilford & Strombeck, 1996; Couto, 2003). Esses fármacos impedem a formação de tromboxano A_2 pelas plaquetas e a agregação plaquetária. Segundo Flower *et al.* (1985), isso explicaria a maior tendência de sangramento em pacientes usuários de AINE, principalmente aqueles que fazem uso de AINE com ação não seletiva

pela ciclooxigenase 2 (COX-2), como o ácido acetilsalicílico. Como lesões de natureza hemorrágica e de mesma intensidade também foram constatadas nos momentos anteriores à administração dos AINEs, é pouco provável que eles tenham sido os únicos responsáveis por tais lesões.

O estresse pode ter contribuído para aparecimento dessas lesões na mucosa gástrica. Ele pode ter sido desencadeado pelo confinamento desses cães e pelo ma-

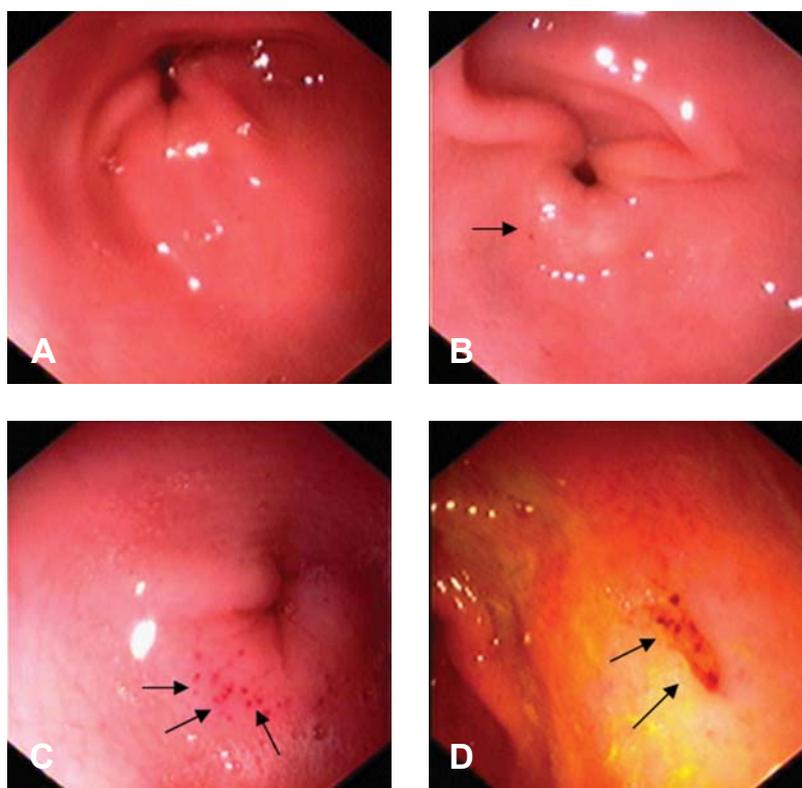


Figura 2. Imagens endoscópicas da mucosa gástrica, (A) mucosa do antro e piloro sem alterações, (B) mucosa do antro e piloro com um ponto hemorrágico (seta) e (C) e (D) apresentando múltiplos pontos hemorrágicos localizados (setas).

nejo diário para exame físico, colheita de material para exames laboratoriais e administração de medicamentos. A fisiopatologia das lesões por estresse na mucosa gástrica é complexa e não muito bem entendida. Conforme descrevem Guilford & Strombeck (1996), um dos principais fatores incriminados nas alterações induzidas pelo estresse sobre a mucosa gástrica é a redução do fluxo sanguíneo local pela vasoconstrição, associada ao aumento do tônus simpático devido aos níveis elevados de catecolaminas circulantes. A vasoconstrição não ocorre de maneira uniforme, produzindo áreas focais de isquemia, levando à quebra da barreira de muco e bicarbonato, penetração de ácido da luz para a mucosa e desenvolvimento de lesão endotelial e hemorrágica, podendo evoluir para erosão ou úlcera. Lesões de reperfusão por radicais livres no momento em que a circulação é restabelecida em um foco previamente isquêmico também podem contribuir para a gênese dessas alterações.

Entre as hipóteses para explicar as lesões encontradas na mucosa gástrica, o estresse provavelmente foi o fator mais consistente como agente desencadeador dessas alterações, pois foi uma variável presente em todos os grupos e subgrupos deste experimento. Esses resultados são semelhantes aos relatados por Forsyth *et al.* (1998), que também observaram lesões puntiformes e hemorrágicas em cães antes de receber qualquer tratamento e em animais do grupo controle em um estudo sobre tolerabilidade gastrintestinal com AINE. Esses autores também concluíram que as lesões nesses animais foram provavelmente provocadas pelo estresse do confinamento e manejo dos cães durante o período experimental.

Os testes da urease, citologia, histopatologia e PCR mostraram 100% de sensibilidade e especificidade na detecção da infecção pelo *Helicobacter spp.* Esses achados são semelhantes aos de diversos autores que citam esses testes como bastante sensíveis e específicos para detecção do *Helicobacter* (Jenkins & Bassett, 1997; Fenoglio-Preiser *et al.*, 1999; Strauss-Ayali & Simpson, 1999; Flatland, 2002).

Todos os animais mantiveram-se clinicamente hígidos durante o período de estudo, sem sinais de anorexia, vômito, diarreia ou perda de peso. Os resultados dos exames laboratoriais antes e após o término dos tratamentos apresentaram resultados com valores dentro da faixa de normalidade para a espécie canina. A ausência de alterações clínicas dignas de nota, principalmente na primeira parte da pesquisa, quando os cães foram submetidos a trata-

mentos que tradicionalmente não causam grandes alterações na homeostase do animal, era esperada de acordo com Plumb (2002), que cita a amoxicilina, o metronidazol e o omeprazol como fármacos seguros para utilização clínica em cães, desde que respeitada sua posologia, conforme foi no presente trabalho.

Na segunda parte do estudo, quando foi empregado o tratamento durante 21 dias com AINE, os cães envolvidos nesses grupos também não manifestaram sinais clínicos indicativos de algum efeito dos tratamentos utilizados. Isso sugere que os AINEs usados neste trabalho apresentaram-se seguros para utilização em cães. O emprego de animais clinicamente saudáveis também pode ter favorecido o não aparecimento de lesões graves. Cães sem doenças orgânicas certamente tiveram mecanismos de defesa preservados, tornando-os mais resistentes à agressão provocada pelo uso prolongado dos AINEs. Resultados similares também foram encontrados por Forsyth *et al.* (1998) e Reimer *et al.* (1999), que acompanharam cães em tratamento com AINE por 28 dias.

CONCLUSÕES

A infecção pelo *Helicobacter spp.* não apresenta nenhuma relação com a incidência ou gravidade de lesões sobre a mucosa gastroduodenal de cães em tratamento com os antiinflamatórios não esteróides nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam.

A terapia tripla composta por amoxicilina, metronidazol e omeprazol nas doses utilizadas neste experimento é eficaz na eliminação da infecção por *Helicobacter spp.* em cães.

Nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam podem ser considerados AINEs seguros para o trato gastrintestinal de cães clinicamente saudáveis.

REFERÊNCIAS

- Barkin J (1998) The relation between *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*, 105:22-27.
- Buczolits S, Hirt R, Rosengarten R & Busse HJ (2003) PCR-based genetic evidence for occurrence of *Helicobacter pylori* and novel *Helicobacter* species in the canine gastric mucosa. *Veterinary Microbiology*, 95:259-270.
- Couto CG (2003) Hematology and immunology, disorders of hemostasis. In: Nelson RW Couto CG (Ed.). *Small animal internal medicine*. 3 ed. St. Louis, Mosby. p.1185-1199.
- DeNovo RC (2005) Doenças do estômago. In: Tams TR(Ed.) *Gastroenterologia de pequenos animais*. 2 ed. São Paulo, Roca. p.155-189.

- Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB & Rilke FO (1999) Gastrointestinal pathology: an Atlas and text. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-raven. p.161-178.
- Flatland B (2002) *Helicobacter* infection in humans and animals. Compendium on Continuing Education for Veterinarians, 24:688-698.
- Flower RJ, Moncada S & Vane JR (1985) Substâncias antiinflamatórias e analgésicas-antipiréticas. In: Gilman AG Goodman LS & Rall TW (Eds.) As bases farmacológicas da terapêutica 7 ed. Rio de Janeiro, Guanabara. p.443-469.
- Forsyth SF, Guilford WG & Haslett SJ (1998) Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. Journal Small Animal Practice, 39:421-424.
- Guilford WG & Strombeck DR (1996) Acute gastritis. In: Guilford WG Center SA & Strombeck DR Small animal gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia, Saunders. p.261-274.
- Happonen I, Linden J & Saari S (1998) Detection and effects of helicobacters in healthy dogs and dogs with signs of gastritis. Journal of the American Veterinary Medical Association, 213:1767-1774.
- Huang JQ, Sridhar S & Hunt RH (2002) Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet, 359:14-22.
- Jenkins CC & Bassett JR (1997) *Helicobacter* infection. Compendium on Continuing Education for Veterinarians, 19:267-279.
- Kore AM (1990) Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice, 20:419-430,1990.
- Laine L (2002) The effect of *Helicobacter pylori* infection on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal tract injury. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 16:34-39.
- Mccarthy DM (1995) Mechanisms of mucosal injury and healing: the role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scandinavian Journal Gastroenterology, 30:24-29.
- Papatheodoridis GV, Papadelli D, Cholongitas E, Vassilopoulos D, Mentis A & Hadziyannis SJ (2004) Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The American Journal of Medicine, 116:601-605.
- Plumb DC (2002) Veterinary drug handbook, 4 ed. Ames, Iowa State Press. 960p.
- Reimer ME, Johnston SA & Leib MS (1999) The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs. Journal Veterinary Internal Medicine, 13:472-477.
- Sampaio IBM (1998). Estatística aplicada à experimentação animal. Belo Horizonte, FEP-MVZ. 221p.
- Shah AA, Thjodleifsson B & Murray FE (2001) Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. Gut, 48:339-346.
- Simpson KW, Mcdonough PL & Strauss-Ayali D (1999) *Helicobacter felis* infection in dogs: Effect on gastric structure and function. Veterinary Pathology, 36:237-248.
- Strauss-Ayali D & Simpson KW (1999) Gastric *Helicobacter* infection in dogs. The Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice, 29:397-414.
- Wiinberg B, Spohr A & Dietz HH (2005) Quantitative analyses of inflammatory and immune responses in dogs with gastritis and their relationship to *Helicobacter spp.* Infection. Journal Veterinary Internal Medicine, 19:4-14.
- Willard MD (2002) Gastric diseases and other causes of vomiting/anorexia. Revista Brasileira de Ciência Veterinária, 9:23-29.