

# Anatomia microvascular do estômago canino e lesão gástrica provocada por antiinflamatórios não esteróides

Karla Patrícia Cardoso  
ARAÚJO<sup>1</sup>  
Francisco Javier Hernandez  
BLAZQUEZ<sup>1</sup>

1 - Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da  
Universidade de São Paulo, São Paulo-SP

## Correspondência para:

Karla Patrícia Cardoso Araújo  
Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva,  
87, 05508-270 – São Paulo, SP  
e-mail: karlaaraujo@usp.br

Recebido para publicação: 25/05/2006  
Aprovado para publicação: 24/05/2007

## Resumo

Os Antiinflamatórios Não Esteróides (AINEs) inibem a síntese de prostaglandinas, com subsequente diminuição da secreção de muco e bicarbonato pelo epitélio gástrico, redução da hidrofobicidade da camada epitelial, comprometimento da reposição celular, redução do fluxo sanguíneo e aumento da aderência de neutrófilos. Ao longo dos anos, notou-se que as lesões gástricas provocadas pelo uso de AINEs se localizam com maior frequência nas regiões do antro pilórico e curvatura menor do estômago. A maior susceptibilidade destas regiões pode ser explicada por sua anatomia microvascular, a qual apresenta capilares estreitos, tortuosos e com menor diâmetro que em outras regiões do estômago; estes são mais separados entre si e há menos anastomoses entre os capilares ascendentes, tornando-os mais predispostos à trombose e consequente lesão gástrica.

## Palavras-chave:

AINEs. Lesão gástrica.  
Anatomia microvascular.  
Prostaglandinas.  
Fluxo sanguíneo.

## Introdução

Os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) estão entre os fármacos mais consumidos no mundo e seu extenso uso é devido, sobretudo, aos seus efeitos antiálgico, antiinflamatório e antipirético, dentre outras recentes aplicações.<sup>1,2</sup> Nos cães e também nos humanos, as lesões na mucosa gástrica, mais especificamente a gastrite erosiva aguda, é o efeito adverso mais comum observado e relacionado ao uso de AINEs.<sup>3,4,5</sup> Em ordem crescente de evolução, as lesões da mucosa gástrica podem incluir quadros de erosão, ulceração, perfuração e hemorragia.<sup>2,6,7,8</sup> Segundo Prokopiw et al.<sup>9</sup>, a arquitetura vascular do estômago canino é similar a do estômago humano, sendo considerada modelo para estudo da fisiologia microvascular e também para investigação dos efeitos de fármacos na microcirculação.

Os AINEs atuam inibindo a síntese de prostaglandinas, sendo que estas, são responsáveis pela manutenção do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e estimulam a síntese de muco e bicarbonato

indispensável à homeostase gástrica. A combinação da acidose e redução do fluxo sanguíneo pode, invariavelmente, causar lesão gástrica.<sup>7,10,11,12</sup> Ao longo dos anos, estudos médicos vêm comprovando que as lesões gástricas provocadas por AINEs e outros agentes tendem a se localizar com maior frequência próximo à curvatura menor e terço final do estômago, ou seja, abrangendo as áreas do antro e piloro.<sup>7,13,14,15,16,17</sup> Essa observação indica que alguma característica anatômica pode contribuir para a frequência de lesões nessas áreas.<sup>17</sup> Este trabalho, por meio de revisão da literatura, tem por objetivo avaliar essa relação, através do estudo da anatomia circulatória gástrica e os mecanismos de patogenia dos AINEs sobre a microcirculação levando às lesões gástricas já referidas.

## Revisão de Literatura

O estômago situa-se na parte cranial do abdômen, à esquerda da linha mediana do plano sagital mediano, caudalmente ao esôfago e cranialmente ao duodeno.<sup>16,18</sup> É

anatomicamente dividido em cárdia, fundo, corpo, antro e piloro.<sup>16,19</sup> O cárdia situa-se na junção do esôfago com o estômago e tem por função permitir a passagem de alimento e de água para o interior do estômago, e de impedir o refluxo gastroesofágico. Tanto o corpo quanto o fundo, armazenam alimento e água e podem dilatar-se para acomodar o material alimentar. Além disso, o corpo secreta enzimas digestivas, junto com o ácido clorídrico. O antro é responsável pelo fracionamento mecânico do alimento e o piloro constitui-se em válvula muscular que limita as dimensões das partículas eliminadas até o duodeno e ajuda a evitar o refluxo gastroduodenal.<sup>16</sup>

A parede do estômago consiste de quatro camadas: mucosa, submucosa, muscular e serosa.<sup>20</sup> As anastomoses ocupam toda a região da camada submucosa do estômago, entre a camada muscular e a mucosa, que são formadas por plexos entre pequenas artérias e também entre capilares formando interconexões entre os mesmos.<sup>9,13,21,22</sup>

No fundo e no corpo do estômago observa-se maior suprimento sanguíneo devido ao maior número de anastomoses<sup>22</sup>, ao passo que, no antro e na curvatura menor, a rede basal consiste de pequenos capilares tortuosos que se originam de arteríolas oriundas da submucosa. Esses capilares são estreitos e possuem menor diâmetro que em outras regiões do estômago. São mais separados entre si e apresentam poucas anastomoses entre os capilares ascendentes.<sup>9,13</sup>

O antro e o piloro são as regiões do estômago mais susceptíveis às lesões induzidas pelos AINEs.<sup>7,8,9,13,14,16,17,19,23,24,25</sup> A maior susceptibilidade destas regiões pode ser explicada pela observação da anatomia microvascular. A espécie canina possui poucas anastomoses entre os capilares superficiais do antro e piloro, em comparação com outras regiões. O fluxo sanguíneo no fundo e corpo do estômago chega a ser oito vezes superior ao fluxo da região antral.<sup>26</sup> A estase, ou trombose dos

capilares superficiais nestas regiões implica em áreas maiores de isquemia na mucosa, devido à falta dessas anastomoses. Essas lesões podem variar desde eritema superficial até erosões e, em casos mais graves, ulcerações.<sup>14,27,28</sup>

Assim como no homem, as artérias do estômago canino que suprem a mucosa gástrica na curvatura menor e antro pilórico são mais espaçadas que em outras regiões do estômago, mais finas e com poucas anastomoses na submucosa. Segundo Reeves<sup>13</sup>, os vasos que saem das anastomoses nessas regiões se dirigem de forma tortuosa para o interior da mucosa, e, assim, essa característica também representa empecilho para a passagem do fluxo sanguíneo. Nessas áreas verifica-se maior resistência ao fluxo sanguíneo, o que resulta em diminuição e lentidão do mesmo e conseqüente risco de trombose.<sup>13,28</sup>

A mucosa gástrica está exposta a diversos agentes agressores, como o ácido clorídrico, a pepsina, os ácidos biliares, toxinas e demais substâncias irritantes. Entretanto, sob condições normais, essa não é lesada, sendo a sua integridade mantida por barreira protetora. Didaticamente, os componentes dessa barreira são divididos em pré-epiteliais, epiteliais e pós-epiteliais.<sup>16</sup>

O componente pré-epitelial é formado pela presença de muco e de bicarbonato.<sup>3,16</sup> O componente epitelial é constituído pela hidrofobicidade e pela alta taxa de renovação do epitélio gástrico.<sup>29</sup> Já o componente pós-epitelial é representado pelo fluxo sanguíneo da mucosa.<sup>3,16</sup>

O muco, composto por glicoproteínas, adere-se à superfície luminal, atuando como barreira física, evitando o contato direto das células epiteliais com o ácido gástrico e pepsina. O bicarbonato, que é secretado ativamente nessa camada, contribui para a formação de gradiente de pH entre a superfície epitelial e o lúmen gástrico.<sup>3,12,16,18</sup>

As células epiteliais da mucosa gástrica possuem membrana apical altamente resistente à penetração de ácido. E, quando isso ocorre, esse é rapidamente excretado

pelas membranas laterais das células epiteliais.<sup>16</sup> A hidrofobicidade da mucosa exclui ou retarda a absorção de substâncias hidrofílicas danosas ao epitélio. Essa atividade é realizada pelos fosfolípidios da camada epitelial, embora haja contribuição de glicoproteínas presentes no muco.<sup>3</sup>

Outro fator importante entre os mecanismos de proteção epitelial é a rápida taxa de renovação do epitélio gástrico.<sup>29</sup> A renovação epitelial normalmente ocorre a cada dois a quatro dias, porém quando o epitélio é danificado, há um mecanismo de reparo, após cerca de quinze a trinta minutos da lesão. O reparo epitelial ocorre por meio de células saudáveis, adjacentes ao local da lesão que se expandem, por pseudopodia e migração, cobrindo a área lesada. Esse mecanismo impede o agravamento da lesão, até que ocorra novo ciclo de renovação epitelial.<sup>3,18</sup>

O pH na superfície da célula epitelial gástrica pode ser mantido em torno de sete, mesmo na presença de um pH luminal de dois. Este gradiente de pH é mantido pela secreção de muco que retarda a difusão dos íons de hidrogênio ( $H^+$ ), que se encontram em alta concentração na luz estomacal, e de bicarbonato, que o neutraliza.<sup>24</sup> Essa parece ser a primeira linha de defesa da mucosa gástrica contra o pH extremamente baixo do lúmen gástrico.<sup>16</sup>

Os cães e gatos são mais susceptíveis que o homem aos efeitos adversos dos AINEs. Essa sensibilidade é devida às altas taxas de absorção gastrintestinal, ao ciclo entero-hepático mais extenso e ao aumento da meia vida das drogas quando comparadas a outras espécies.<sup>8</sup>

Os efeitos deletérios dos AINEs sobre a mucosa gástrica ocorrem pela depleção da síntese de prostaglandinas endógenas com subsequente diminuição da secreção de muco e bicarbonato, redução da hidrofobicidade da camada epitelial, comprometimento da restituição celular, redução do fluxo sanguíneo e aumento da aderência de neutrófilos.<sup>30,31</sup>

Prostaglandinas, principalmente PGE e PGI<sup>14</sup>, são potentes vasodilatadores que

são produzidos continuamente pelo endotélio vascular. Assim, a inibição de sua síntese por AINEs leva a redução do tônus vascular. Essa ação é responsável, sobretudo, pela diminuição do fluxo sanguíneo na mucosa, tendo como conseqüências o comprometimento da restituição celular e propensão às isquemias e injúrias epiteliais.<sup>7</sup> Segundo Jacobson<sup>34</sup> e Kalia et. al.<sup>35</sup>, os danos à microcirculação são o alvo inicial para a formação e perpetuação da lesão gástrica.

O fluxo da mucosa quando alterado afeta sua habilidade em remover toxinas e produtos bacterianos, que entram em contato com a lâmina própria e, dessa forma, aumentam a susceptibilidade da mucosa a outros agentes lesivos.<sup>31</sup> Os AINEs induzem a aderência de neutrófilos ao endotélio vascular. Essas células liberam proteases (elastase e colagenase) e radicais livres derivados do oxigênio que, juntamente com outros elementos do sangue, como plaquetas, produzem obstrução dos capilares, redução do fluxo sanguíneo e conseqüente necrose por isquemia.<sup>10,14,31,37</sup>

A restituição celular assim como a pronta resolução das lesões gástricas ficam comprometidas pela inibição da síntese de prostaglandinas e pela diminuição do fluxo sanguíneo, que além de remover substâncias tóxicas lesivas, desempenha importante função no transporte de substâncias nutritivas e oxigênio essenciais à restituição epitelial.<sup>36</sup>

No estômago vazio, a área de contato entre a mucosa e a droga aumenta consideravelmente quando comparado com o estômago cheio, fato que resulta em alta concentração localizada da droga aumentando o potencial para formação de lesão<sup>37</sup>. Um estudo que exemplifica esse potencial tóxico foi realizado por Brodie et. al.<sup>38</sup>, que demonstraram que ratos em jejum tratados com ácido acetilsalicílico eram 13 vezes mais susceptíveis a danos gástricos que ratos alimentados, quando esses recebiam a mesma dose do medicamento.

A administração retal ou parenteral de AINEs minimiza o efeito irritativo do medicamento em contato com a mucosa

gástrica, porém não previne a indução de lesões, uma vez que continua interferindo com a síntese de prostaglandinas essenciais aos mecanismos de proteção da mucosa.<sup>14</sup>

## Conclusão

As lesões provocadas por AINEs se localizam mais freqüentemente em regiões específicas do estômago - antro pilórico e curvatura menor. Esse fato se deve à anatomia microvascular dessas regiões que apresentam menos anastomoses entre os vasos que as suprem, além de capilares mais finos, mais distantes uns dos outros e mais tortuosos que em outras regiões do

estômago. Essa característica torna o fluxo sanguíneo mais lento, que juntamente com as lesões provocadas pelos AINEs, como aderência de neutrófilos e ativação de plaquetas, predis põe a mucosa gástrica à isquemia e posteriormente a necrose.

O estômago canino apresenta similaridade anatômica microvascular ao estômago humano. Neste trabalho observou-se que as lesões gástricas provocadas por AINEs se localizam nas mesmas regiões anatômicas em ambas as espécies, demonstrando a importância do uso desses animais para o estudo da fisiologia gástrica humana e conseqüente enriquecimento científico e médico.

## Microvascular anatomy of canines stomach and gastric injury caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs

### Abstract

The nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) inhibit the synthesis of prostaglandins, with subsequent reduction of mucus and bicarbonate secretion by the gastric epithelium, reduction of the hydrophobicity of the epithelial layer, impairment of cellular restitution, reduction of the blood flow and increase of neutrophils adhesive properties. It has been known that the gastric lesions secondary to NSAIDs use are more often located in the antral piloric and lesser curvature regions of the stomach. The higher susceptibility of these regions can be explained by their microvascular anatomy, which presents capillaries that are narrower and more contorted than those observed in other regions of the stomach; they also are more separated one from the other and they have fewer anastomosis between the ascending capillaries, becoming more predisposed to thrombosis, and consequently to gastric injury.

### Key words:

NSAIDs.  
Gastric damage.  
Microvascular anatomy.  
Prostaglandins.  
Blood flow.

### Referências

- 1 TAYLOR, P. M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and combinations. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 719-735, 1999.
- 2 VILLEGAS, I. et al. Mucosal damage induced by preferential COX-1 and COX-2 inhibitors: Role of prostaglandins and inflammatory response. **Life Sciences**, v. 74, p. 873-884, 2004.
- 3 MATZ, M. E. Gastrointestinal ulcer therapy. . In: KIRK, R. W.; BONAGURA, J. D. **Current veterinary therapy XIII- Small Animal Practice**. 12 ed. Philadelphia: Saunders 1995. p. 706-710.
- 4 JONES, C. **Practical COX-1 and COX-2 pharmacology**: What's it all about? Lenexa, Kan: Thomson Veterinary Healthcare Communications, 2003. Novartis Animal Health.
- 5 WEBB, C.; TWEDT, D. C. Canine gastritis. **Veterinary Clinics of Small Animal**, v. 33, p. 969-985, 2003.
- 6 BURROWS, C. F. Diseases of the canine stomach. **Veterinary Annual**, v. 26, p. 270-282, 1986.
- 7 GUILFORD, W. G.; STROMBECK, R. Gastric Structure and Function. In: GUILFORD, W.; CENTER, S. A.; STROMBECK, D. R.; WILLIAMS, D. A.; MEYER, D.J. **Strombeck's small animal gastroenterology**. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996b. p. 261-274.
- 8 KORE, A. M. Over-the-counter analgesic drug toxicoses in small animals. **Veterinary Medicine**, v. 92, n. 2, p. 158-165, 1997.

- 9 PROKOPIW, I. et al. The Microvacular Anatomy of the Canine Stomach: A Comparison between the Body and the Antrum. **Gastroenterology**, v. 100, p. 638-647, 1991.
- 10 PESKAR, B. M.; MARICIC, N. Role of prostaglandins in gastroprotection. **Digestive Diseases Science**, v. 43, n. 9, p. 23-29, 1998.
- 11 SAVARINO, V. et al. Effect of One-Month Treatment with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) on Gastric pH of Rheumatoid Arthritis Patients. **Digestive Diseases Science**, v. 43, n. 3, p. 459-463, 1998.
- 12 GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de histologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- 13 REEVES, T. B. A Study of the Arteries Supplying the Stomach and Duodenum and their Relation to Ulcer. **Surgical Gynecology and Obstetrics**, v. 30, pag. 374-385, 1920.
- 14 DOW, S. W. et al. Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs. **American Journal Veterinary Research**, v. 51, n. 7, p. 1131-1138, 1990.
- 15 KORE, A. M. Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 419-430, 1990.
- 16 WILLARD, M. D. Afecções do estômago. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 4 ed. São Paulo: Manole, 1995. v. 2, p. 1583-1617.
- 17 ANTHONY, A. Vascular anatomy in gastrointestinal inflammation. **Journal Clinical Pathology**, v. 25, p. 381-384, 1999.
- 18 GUILFORD, W. G.; STROMBECK, R. Gastric Structure and Function. In: GUILFORD, W.; CENTER, S. A.; STROMBECK, D. R.; WILLIAMS, D. A.; MEYER, D.J. **Strombeck's small animal gastroenterology**. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p. 239-255.
- 19 STURGES, C. P. Doenças do trato alimentar. In: DUNN, J. K. **Tratado de medicina interna de pequenos animais**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2001. p. 367-443.
- 20 DYCE, K. M.; SACK W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1990. 567p.
- 21 BARCLAY, A. E.; BENTLEY, F. H. The Vascularization of the Human Stomach. **Gastroenterology**, v. 12, n. 2, p. 177-183, 1949.
- 22 WOMACK, N. A. Blood Flow Through the Stomach and Duodenum. **The American Journal Surgery**, v. 117, p. 771-780, 1969.
- 23 BONNEAU, N. H. et al. Comparison of gastrophotography and contrast radiography for diagnosis of aspirin-induced gastritis in the dog. **Journal American Veterinary Medicine Association**, v. 61, n. 2, p. 190-198, 1972.
- 24 SULLIVAN, M.; YOLL, D. A. Review: gastric disease in the dog and the cat. **The Veterinary Journal**, v. 156, p. 91-106, 1998.
- 25 MICHAUD, D. S. et al. Peptic Ulcer Disease and the Risk of Bladder Cancer in a Prospective Study of Male Health Professional. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v.13, p. 250-254, 2004.
- 26 DELANEY, J. P.; GRIM, E. Canine gastric blood flow and its distribution. **American Journal of Physiology**, v. 207, p. 253-268, 1965.
- 27 JACOBSON, E. D. The Circulation of the Stomach. **Gastroenterology**, v. 48, n. 1, p. 85-100, 1965.
- 28 BARLOW, T. E.; BENTLEY, F. H.; WALDER, D. N. Arteries, Veins, and Arteriovenous Anastomoses in the Human Stomach. **Surgery Gynecology and Obstetrics**, v. 93, p. 657-671, 1951.
- 29 VAN KRUININGEN, H. J. Sistema Gastrointestinal. In: CARLTON, W. W.; MACGAVIN, M. D. **Patologia veterinária especial de Thomson**. 2 ed. Porto Alegre: ArtMed, 1998. p. 13-94.
- 30 GUTH, P. H. Stomach Blood Flow and Acid Secretion. **Annual Review Physiology**, v. 44, p. 3-12, 1982.
- 31 WALLACE, J. L. How do NSAIDs cause ulcer disease? **Baillière's Clinical Gastroenterology**, v. 14, n. 1, p. 147-159, 2000.
- 32 BI, L. C.; KAUNITZ, J. D. Gastroduodenal mucosal defense: an integrated protective response. **Current Opinion Gastroenterology**, v. 19, p. 526-532, 2003.
- 33 HAWKEY, C. J.; RAMTON, D. S. Prostaglandins and gastrointestinal mucosa: are they important in its function, disease, or treatment? **Gastroenterology**, v. 89, n. 5, p. 1162-1188, 1985.
- 34 JACOBSON, E. D. Circulatory Mechanisms of Gastric Mucosal Damage and Protection. **Gastroent. Gastroentology**, v. 102, p. 1788-1800, 1992.
- 35 KALIA, N. et al. Studies on gastric mucosal microcirculation. 1- the nature of regional variations induced by ethanol injury. **Gut**, v. 40, p. 31-35, 1997a.
- 36 RICHTER, K. P. Therapy for vomiting patients with gastrointestinal ulcers. **Veterinary Medicine**, v. 87, n. 8, p. 819-830, 1992.
- 37 MATHEWS, K. A. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. **Journal Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n. 12, p. 89-97, 2002.
- 38 BRODIE, D. A.; TATE, C. L.; HOOKE, K. F. Aspirin: intestinal damage in rats. **Science**, v. 170, p. 183-185, 1970.