

TECIDO DE GRANULAÇÃO EXUBERANTE COM PRESENÇA DE *Candida sp* NO ESTÔMAGO DE PÔNEIS TRATADOS COM OMEPRAZOL

José de Oliveira Pinto¹
Maria Verônica de Souza²
Paulo Renato dos Santos Costa²
José Ivo Ribeiro Júnior³
José do Carmo Lopes Moreira⁴

RESUMO

Relata-se caso de tecido de granulação exuberante recobrimdo a superfície de úlceras gástricas aglandulares espontâneas em dois pôneis hígidos submetidos a 31 dias de tratamento com omeprazol por via oral, na dose de 4 mg kg⁻¹. O exame histopatológico revelou úlcera com necrose tecidual, exsudato fibrino-leucocitário e exuberante tecido de granulação. Adicionalmente, foram observadas estruturas semelhantes a bactérias, pseudo-hifas e esporos de *Candida sp*. Apesar do quadro apresentado, os animais permaneceram aparentemente sadios durante o tratamento. A lesão gástrica anteriormente observada esteve ausente entre 75 e 90 dias após o término do tratamento com omeprazol.

Palavras-chave: úlcera gástrica; eqüino, inibidores da secreção ácida; candidíase.

EXUBERANT GRANULATION TISSUE WITH PRESENCE OF *Candida sp* IN STOMACH OF PONIES TREATED WITH OMEPRAZOLE

ABSTRACT

Two case of exuberant granulation tissue covering spontaneous nonglandular gastric ulcers bed in two ponies healthy orally fed 4 mg kg⁻¹ of omeprazole during 31 days, are reported. The histopathological examination of this tissue disclosed ulcers with tissue necrosis, fibrinous-leucocytary exudates, and exuberant granulation tissue. Additionally, structures similar to bacteria, pseudo-hyphas and spores of *Candida sp* were observed. Although the problem, the animals were apparently healthy during the treatment. The gastric lesion previously observed was absent between 75 and 90 days the ending of the treatment with omeprazole.

Key words: gastric ulcer; horse; gastric acid inhibitors; candidiasis.

TEJIDO DE GRANULACIÓN EXUBERANTE CON LA PRESENCIA DE *Candida sp* EN EL ESTÓMAGO DE PONIS TRATADOS CON OMEPRAZOL

RESUMEN

Se relata caso de tejido de granulación exuberante por encima de los bordes de úlceras espontâneas presentes en la porción aglandular del estómago de dos ponis sanos tratados con omeprazol, por via oral, en la dosis de 4 mg kg⁻¹ durante 31 días. El examen histopatológico de este tejido reveló úlceras con necrosis tejidual, exudado fibrino-leucocitario y exuberante tejido de granulación. Además, fueron observadas estructuras semejantes a bacterias, pseudohifas y esporas de *Candida sp*. A pesar del cuadro presentado, los animales se mostraron aparentemente sanos durante el tratamiento. La lesión gástrica

¹Estudante do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG, Brasil. E-mail: jolip@ufv.br

²Professor Adj., Setor de Clínica, Departamento de Veterinária (DVT), UFV, 36570-000, Viçosa, MG. Telefone: 0x31 38991447, Fax: 0x31 38992317. E-mail: msouza@ufv.br. Autor para correspondência.

³Professor Adj., Departamento de Informática, UFV, Viçosa, MG, Brasil. E-mail: jivo@dpi.ufv.br

⁴Médico patologista, DVT, UFV, Viçosa, MG. E-mail: tmjc@terra.com.br

anteriormente observada esteve ausente entre los 75 y 90 días del término del tratamiento con omeprazol.

Palabras-clave: úlcera gástrica; caballo; inhibidores de la secreción ácida; candidiásica.

INTRODUÇÃO

A úlcera gástrica em eqüinos resulta do desequilíbrio entre fatores agressores (ácido clorídrico, pepsina, ácidos biliares e ácidos graxos resultantes da fermentação dos carboidratos) e protetores da mucosa (barreira muco-bicarbonato, protaglandina E₂, fluxo sanguíneo, restituição celular e fatores de crescimento que promovem a angiogênese e reepitelização da mucosa) (ANDREWS e NADEAU, 1999).

A maioria dos potros com lesões gástricas não apresentam manifestações clínicas. Entretanto, o clássico quadro desta afecção inclui inapetência, bruxismo, salivação, refluxo gástrico, diarreia, cólica e permanência por períodos prolongados em decúbito dorsal. Alguns animais apresentam crescimento insatisfatório, pelagem áspera e/ou abdômen protuberante nos casos de ulceração grave da mucosa não glandular ou escamosa (MURRAY, 2000). Nos eqüinos adultos as manifestações mais freqüentes são inapetência, cólica aguda ou crônica recorrente e fezes pastosas (MacALLISTER e SANGIAB, 1993).

O omeprazol, utilizado nos eqüinos na dose de 1,5 a 4 mg kg⁻¹ a cada 24 horas (MacALLISTER, 1999; DOUCET et al., 2003) é considerado um dos mais efetivos inibidores da secreção ácida gástrica. Atua inibindo a bomba de prótons por ligação irreversível com a enzima H⁺,K⁺-ATPase das células parietais gástricas, que secretam os íons hidrogênio para o lúmen do estômago em troca dos íons de potássio, resultando na inibição da produção do ácido clorídrico. Também inibe seletivamente a anidrase carbônica, o que potencializa sua propriedade ácido-supressiva (MacALLISTER, 1999; HOOPERWERF e PASRICHA, 2001).

As lesões de mucosa podem cicatrizar espontaneamente, sendo, no entanto, fundamental o tratamento nos casos crônicos ou quando existe pronunciado sinal de dor (VERNER et al., 1999). MacAllister (1999) utiliza a avaliação endoscópica da severidade das lesões, combinada às manifestações clínicas, para determinar a necessidade do tratamento. O objetivo deste trabalho foi relatar a ocorrência de tecido de granulação exuberante no local da úlcera gástrica de pôneis submetidos a tratamento com omeprazol.

RELATO DOS CASOS

Com a finalidade de descartar possíveis portadores de lesões no estômago, sete pôneis hígidos que seriam utilizados em experimento com antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), foram submetidos a videoendoscopia, sendo constatado que dois machos, com 3 (número 1) e 2 anos (número 2) de idade apresentavam úlceras na mucosa não glandular do estômago, próximas ao *margo plicatus*, em grau 4 e 1, respectivamente, segundo a classificação de Murray et al. (1987).

Para a realização da videoendoscopia, os pôneis foram submetidos a jejum alimentar e hídrico de 14 horas. Cinco minutos antes do início da técnica, os animais foram contidos individualmente por um cabresto e receberam xilazina a 2% (Calmun®, Agener União Química) por via intravenosa, na dose de 0,8 mg kg⁻¹, como pré-anestésico e 25 g de éter gliceril guaiacol (EGG®, Vetec Química Fina Ltda), diluído em 500 mL de soro ringer com lactato de sódio para imobilização. Após indução anestésica, os animais foram colocados em decúbito lateral esquerdo para o procedimento endoscópico, de acordo com a técnica descrita por Speirs (1999).

Por um período de 30 dias estes pôneis estavam sendo mantidos em piquete gramado. A alimentação estava sendo fornecida três vezes ao dia e consistia de capim elefante (*Pennisetum purpureum Schum*) e feno de Tifton 85 (*Cynodon spp.*). Adicionalmente, duas vezes ao dia era colocado sobre 35 kg de capim elefante, 5 kg de ração granulada (Eqüino 15P®, Total Alimentos S/A) onde todos os 7 animais podiam ter acesso. Sal mineral e água foram deixados *ad libitum*. Os animais haviam sido vermifugados com ivermectina e pamoato de pirantel (Centurion®, Vallée S/A) 30 dias antes de detectadas as úlceras.

Uma vez constatada a presença das úlceras, os dois pôneis foram descartados do experimento com AINEs e tratados por um período de 31 dias, com 4 mg kg⁻¹ de omeprazol¹ (Equiprazol®, Vetnil)

por via oral. Para facilitar a ingestão pelos animais, os grânulos de omeprazol foram misturados com 5 mL de mel de abelha em uma seringa de 10 mL. Durante o tratamento os pôneis foram submetidos ao manejo alimentar anteriormente descrito.

Uma vez iniciado o tratamento com omeprazol, os pôneis foram submetidos a exame físico diário, sendo verificados: coloração das mucosas, tempo de preenchimento capilar (TPC), consistência das fezes, apetite e comportamento. A classificação dessas variáveis seguiu as referências mencionadas por Speirs (1999).

No dia seguinte ao término do tratamento, os animais foram novamente examinados por videoendoscopia, sendo verificado tecido de granulação exuberante recobrimdo a cratera ulcerada em um (Figura 1a) e dois locais previamente lesionados (Figura 1b,c), nos pôneis de número um e dois, respectivamente. Este tecido, em formato de pólipio, apresentava altura entre 0,8 a 1 cm com relação a superfície da mucosa gástrica (Figura 1d,e,f). Diante deste achado, fragmentos foram coletados com pinça endoscópica (olympus FB-47K) e submetidos a exame histopatológico, seguindo o processamento descrito por Prophet et al. (1992). Os cortes histológicos foram seriados a 4 µm de espessura em micrótomo de rotação HM 360 MICROM® e corados pela técnica da Hematoxilina-Eosina (H&E).

O exame histopatológico desse tecido revelou úlceras com necrose tecidual nos fragmentos da mucosa não glandular, com região de epitélio hiperplásico-regenerativo (Figura 1a,b), exsudato fibrino-leucocitário e exuberante tecido de granulação (Figura 1c). Um dos fragmentos mostrou epitélio escamoso hiperplásico em meio ao tecido ulcerado. Ainda foram observadas bactérias filamentosas, pseudo-hifas e esporos de *Candida sp* (Figura 1d). Videoendoscopias seriadas, realizadas a cada 15 dias depois de constatada a estrutura polipóide revelou que aos 75 e 90 dias após o término do tratamento com omeprazol, os animais de número 1 e 2, respectivamente, apresentaram ausência do tecido de granulação anteriormente observado e aparente cicatrização da mucosa gástrica.

A inibição quase total da secreção ácida do estômago produzida pelo omeprazol pode ter sido a responsável pela colonização local por *Candida sp*, já que em humanos, este fármaco é considerado como um fator predisponente para o aparecimento de candidíase (KARMELI et al., 1995; GOENKA et al., 1996; MARTÍNEZ et al., 2000; ANDRADA et al., 2002), visto que a acidez gástrica é uma barreira importante na inibição do crescimento fúngico (GOENKA et al., 1996) e bacteriano (KARMELI et al., 1995). Prim e Vila (2002) descreveram um caso de candidíase orofaríngea em paciente humano de 65 anos submetido à ingestão diária de 20 mg de omeprazol. Segundo os autores, a paciente não apresentava nenhum fator de risco, nem antecedentes que justificassem uma infecção por *Candida sp*. Também não havia sido medicado com antibiótico ou outro imunossupressor e seu estado imunitário era adequado. Esofagite por este agente em paciente humano já havia sido relatada por Larner e Lendrum (1992), Martínez et al. (2000) e Andrada et al. (2002). A *Candida sp* também já foi encontrada em pacientes com úlceras gástricas (HIRASAKI et al., 1999) e duodenais (GOENKA et al., 1996).

Os animais que já se mostravam assintomáticos antes do diagnóstico das úlceras por videoendoscopia, permaneceram aparentemente sadios durante o tratamento com omeprazol, não sendo observadas alterações no apetite, comportamento e consistência das fezes. As mucosas se mantiveram normocoradas e o TPC inferior a dois segundos.

Não há relato na literatura científica do crescimento de tecido de granulação após realização de endoscopia e utilização de mel ou omeprazol em eqüídeos, mas há citação de hiperplasia de células semelhantes a enterocromafins e tumores carcinóides gástricos em ratos tratados com este inibidor da secreção ácida (HOOGERWERF e PASRICHA, 2001). Na opinião de Klinkenberg-Knol et al. (1994), a hipergastrinemia que ocorre em aproximadamente 5 a 10% dos pacientes humanos que fazem uso prolongado do omeprazol, pode promover o crescimento de diferentes espécies de tumores no trato gastrointestinal.

Também não existem publicações em eqüinos de úlcera gástrica infectada por *Candida sp*, associada à presença de tecido granulomatoso. Entretanto, Hirasaki et al. (1999) descreveram em paciente humano, a associação do agente com lesão na submucosa gástrica semelhante a massa tumoral. Segundo os autores, este achado pode estar relacionado com a inflamação da camada mucosa profunda e pode ser específico de infecção de úlcera gástrica por *Cândida sp*, já que úlceras não infectadas raramente apresentam este tipo de crescimento.

Em humanos a redução da acidez gástrica pelo omeprazol também está associada com colonização bacteriana do estômago por bactérias e leveduras residentes na cavidade bucal (KARMELI et al., 1995).

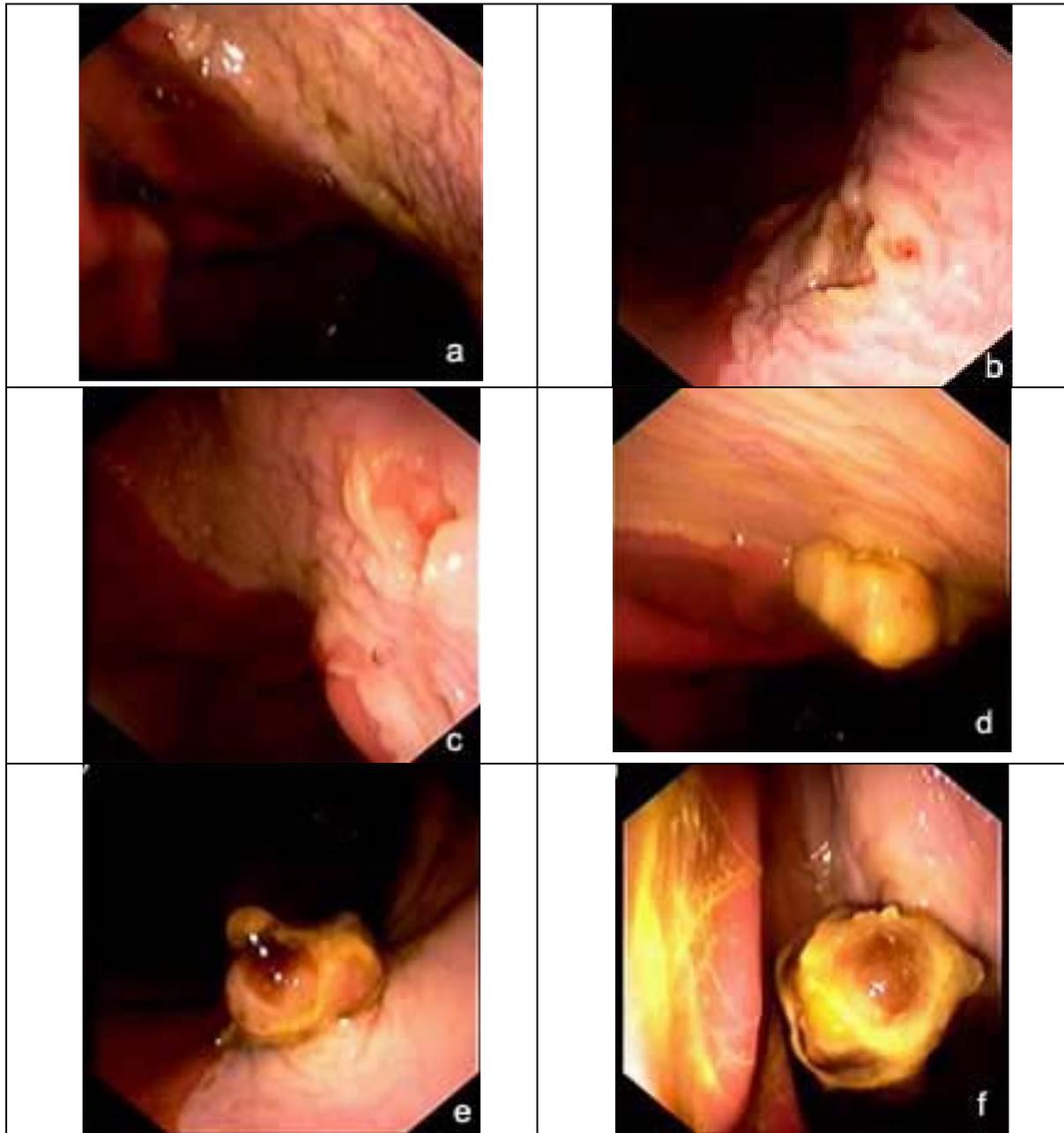


FIGURA 1. Imagens endoscópicas das úlceras presentes na região não glandular do animal de número um (a) e dois (b, c); tecido de granulação exuberante no local de algumas das lesões ulceradas nos animais de número um (d) e dois (e,f), observado após o término do tratamento com omeprazol.

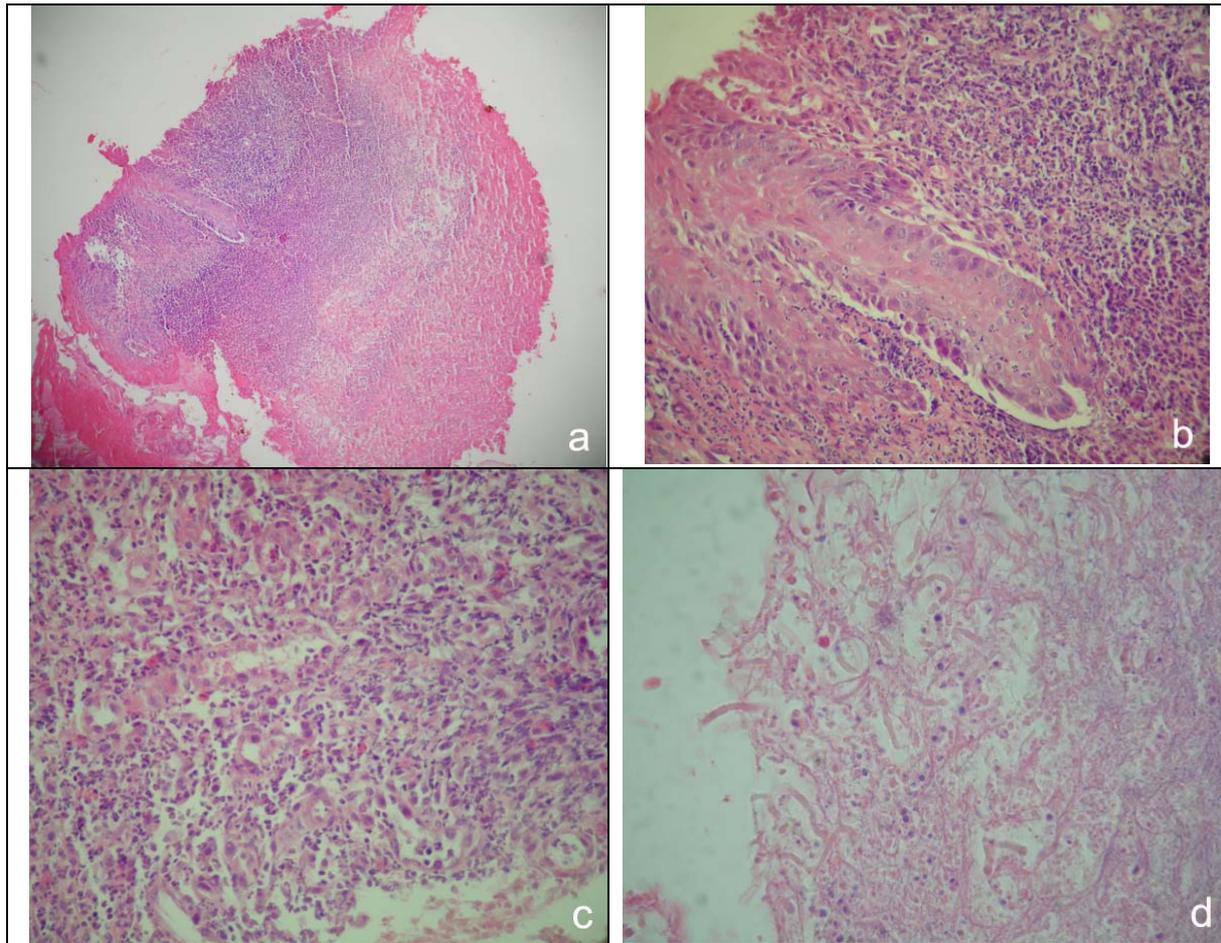


FIGURA 2. Imagens histopatológicas das úlceras gástricas. Mucosa não glandular ulcerada com lingüetas de epitélio hiperplásico-regenerativo – 100x (a); detalhe em maior aumento da borda da úlcera com alterações no epitélio – 400x (b) região da úlcera abaixo da área de necrose fibrinóide, mostrando tecido de granulação com endotélio tumefeito - 400x (c); pseudo-hifas e esporos de *Candida sp* em meio ao exsudato fibrinóide e colônias de bactérias - 400x (d).

O manejo e o tipo de alimentação recebida pelos animais não justificam o aparecimento do tecido polipóide. Na espécie humana, o mel apresenta efeito antifúngico contra *Candida sp* (CARTER et al., 2006), inclusive El-Arab et al. (2006) sugerem a substituição do açúcar utilizado na dieta de crianças por alta concentração de mel, exatamente com o objetivo de evitar o crescimento fúngico e prevenir a formação de micotoxinas. Nesse sentido, acredita-se que o tratamento com omeprazol pode favorecer infecção local bacteriana e fúngica, além da formação de tecido de granulação exuberante, com posterior desaparecimento espontâneo, durante o processo de cicatrização de úlceras gástricas em pôneis.

REFERÊNCIAS

- ANDRADA, J.M.L-C. et al. Esofagitis candidiásica: ¿infección oportunista? **Rev. Esp. Enferm. Dig.**, v.94, n.11, p.706-707, 2002.
- ANDREWS, F.M.; NADEAU, J.A. Clinical syndromes of gastric ulceration in foals and mature horses. **Equine vet. J. Suppl.** 29, p.30-33, 1999.
- DOUCET, M.Y. et al.. Efficacy of a paste formulation of omeprazole for the treatment of naturally occurring gastric ulcers in training standardbred racehorses in Canada. **Can. Vet. J.**, v.44, n.7, p.581-585, 2003.

- EL-ARAB, A.M.E. et al. Effect of dietary honey on intestinal microflora and toxicity of mycotoxins in mice. **BMC Complement. Altern. Med.**, v.6, p.1-13, 2006.
- GOENKA, M.K.M.D. et al. Candida overgrowth after treatment of duodenal ulcer: a comparison of cimetidine, famotidine, and omeprazole. **J. Clin. Gastroenterol.**, v.23, n.1, p.7-10, 1996.
- HIRASAKI, S. et al. Benign gastric ulcer associated with Candida infection in a healthy adult. **J. Gastroenterol.**, v.34, n.6, p.688-693, 1999.
- IRISH, J. et al. Honey has an antifungal effect against Candida species. **Med. Mycol.**, v.44, n.3, p.289-291, 2006.
- HOOGERWERF, W.A.; PASRICHA, P. J. Agents used for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease. In: GILMAN, A.G.; LIMBIRD, L.E.; HARDMAN, J.G. **The pharmacological basis of therapeutics**, 10th ed., New York: Mc Graw-Hill, 2001. p.1005-1020.
- KARMELI, Y. et al. Conventional dos of omeprazole alters gastric flora. **Dig. Dis. Sci.**, v.40, n.9, p.2070-2073, 1995.
- KLINKENBERG-KNOL, E.C. et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. **Ann. Intern. Med.**, v.121, n.3, p.161-167, 1994.
- LARNER, A.J.; LENDRUM, R. Oesophageal candidiasis after omeprazole therapy. **Gut**, v.33, p.860-861, 1992.
- MacALLISTER, C.G. A review of medical treatment for peptic ulcer disease. **Equine Vet. J.**, Suppl. 29, p.45-49, 1999.
- MacALLISTER, C.G.; SANGIAB, S. Effect of ranitidine on healing of experimentally induced gastric ulcers in ponies. **Am. J. Vet. Res.**, v.54, n.7, p.1103-1107, 1993.
- MARTINÉZ, A.C. et al. Risk factors for esophageal candidiasis. **Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.**, v.19, n.2, p.96-100, 2000.
- MURRAY, M.J. Ulceração gastroduodenal. In: REED, S.M.; BAYLY, W.M.. **Medicina interna eqüina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.530-37.
- MURRAY, M.J.; HART, J.; PARKER, G.A. Equine gastric ulcer syndrome: prevalence of gastric lesions in asymptomatic foals. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAM ASSOCIATION EQUINE PRACTITIONERS, 33, 1987, New Orleans. **Proceedings...** New Orleans: AAEP, 1987. p.769-776.
- PRIM, F.J.P.; VILA, I. Tratamiento continuado com omeprazol y aparición de candidiasis orofaríngea. **Atención Primaria**, v.30, n.10, p.663-664, 2002.
- PROPHET, E.B. et al. **Laboratory methods in histotechnology**. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1992. 264p.
- SPEIRS, V.C. **Exame clínico de eqüinos**. Porto Alegre: Artmed, 1999. 366p.

VENNER, M.; LAUFFS, S.; DEEGEN, E. Treatment of gastric lesions in horses with pectin-lecithin complex. **Equine Vet. J.**, Suppl. 29, p.91-96, 1999.

Recebido em: 13/09/2007

Aceito em: 25/02/2008