CAROLINNE BROGLIO DEUSDADO

Perfil metabólico, pH abomasal, urinário e fecal e dosagem de pepsinogênio sérico em ovinos tratados com omeprazol oral

São Paulo
2016

CAROLINNE BROGLIO DEUSDADO

Perfil metabólico, pH abomasal, urinário e fecal e dosagem de pepsinogênio sérico em ovinos tratados com omeprazol oral

Dissertação/Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre/Doutor em Ciências.

Departamento:
Clínica Médica

Área de concentração:
Clínica Veterinária

Orientador:
Prof. Dr. Maria Claudia Araripe Sucupira

De acordo: _____
Orientador

São Paulo
2016

Obs: A versão original se encontra disponível na Biblioteca da FMVZ/USP

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.3370
FMVZ

Deusdado, Carolinne Broglio

Perfil metabólico, pH abomasal, urinário e fecal e dosagem de pepsinogênio sérico
em ovinos tratados com omeprazol oral / Carolinne Broglio Deusdado. – 2016.
47 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2016.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Maria Claudia Araripe Sucupira.

1. Inibidores da bomba de prótons. 2. Ruminantes. 3. Cálcio iônico. 4. Cloro. I. Título.

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação do perfil metabólico, pH abomasal e fecal, dosagem de gastrina e pepsinogênio séricos em ovinos tratados com omeprazol oral", protocolado sob o CEUA nº 4539210915, sob a responsabilidade de **Maria Cláudia Araripe Sucupira e equipe; Carolinne Broglio Deusdado** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 26/10/2015.

We certify that the proposal "Metabolic profile, abomasal and fecal pH, gastrin and serum pepsinogen dosage in sheep treated with oral omeprazole", utilizing 6 Ovines (6 males), protocol number CEUA 4539210915, under the responsibility of **Maria Cláudia Araripe Sucupira and team; Carolinne Broglio Deusdado** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the University of São Paulo (CEUA/FMVZ) in the meeting of 10/26/2015.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **Out/201** a **set/201**

Área: **Clínica Médica Veterinária**

Procedência: **Animais provenientes de estabelecimentos comerciais**

Espécie: **Ovinos**

sexo: **Machos**

idade: **a**

N: **6**

Linhagem: **N/A**

Peso: **a**

Resumo: Visando melhorar a criação de ovinos, pode ser implementado mudanças na dieta desses animais, que favorecem a incidência de transtornos digestórios, como a úlcera abomasal. O desenvolvimento da úlcera também pode ser relacionado à outros fatores estressantes, como mudanças ambientais, e pode se apresentar de forma inaparente ou apresentar sinais clínicos leves e inespecíficos. As úlceras podem causar prejuízos econômicos, pois desencadeiam queda da produção, menor consumo de alimentos e diminuição do ganho de peso, portanto é importante estudar fármacos que possam ser usados para o tratamento dessa enfermidade. Em animais monogástricos há vários estudos clínicos que mostraram que os inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, são significativamente efetivos no tratamento das úlceras gástricas, mas em ruminantes são escassos os estudos que avaliem o uso desse fármaco, principalmente com relação à administração oral. O presente estudo visa avaliar perfil bioquímico, pH abomasal, urinário e fecal, e as dosagens de gastrina e pepsinogênio séricos em ovinos que receberão omeprazol, na dose de 4mg/kg por via oral, durante 7 dias.

Local do experimento:

São Paulo, 29 de junho de 2016

Prof.ª Dra. Denise Tabacchi Fantoni

Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes

Secretaria Executiva da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: DEUSDADO, Carolinne Broglio

Título: **Perfil metabólico, pH abomasal, urinário e fecal e dosagem de pepsinogênio sérico em ovinos tratados com omeprazol oral**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Ao meu marido Bruno e nossa família, que está começando agora;

*Aos meus amados animais, que são o razão de eu ter escolhido
minha profissão;*

*Aos queridos carneiros, que adoravelmente contribuíram para meu
estudo;*

Dedico esta obra!

Agradeço à professora Macau pela orientação, foi perfeita. Você me encorajou a alcançar meus sonhos apesar dos obstáculos, me ensinou o caminho da ciência, e me mostrou que a medicina veterinária é mais ampla do que eu vivia. Admiro você como profissional e mulher. Sua integridade e segurança inspiram. Obrigada!

Agradeço às minhas colegas de equipe Priscilla, Débora, Marcela e Aline, que estiveram ao meu lado durante todo o projeto. A ajuda de vocês foi determinante para essa realização. Obrigada!

Agradeço à minha equipe 'nefro': Cinthia, Douglas, Fernanda e Luciano. Que estiveram ao meu lado em todos os momentos, mas especialmente nos ruins. Sempre me apoiando e incentivando. Obrigada pelo companheirismo e amizade.

Agradeço ao professor Mazza pela paciência, pelo conhecimento e por sempre estar disposto a ajudar. Você fez eu me dedicar à estatística, desvendando o significado dos números!

Agradeço ao Dinho e Quina por terem me auxiliado durante todo o experimento, por estarem sempre dispostos a ajudar, e por cuidarem dos nossos animais.

Agradeço à Clara por me ajudar na realização dos exames laboratoriais, com muita sabedoria e paciência.

Aos meus pais Mari e Mingo, meu infinito agradecimento. Vocês sempre estiveram ao meu lado, me proporcionando tudo o que preciso e me fazendo acreditar que posso mais do que imagino.

Agradeço ao meu marido Bruno, que é a razão pela qual eu consegui realizar esse sonho. Você trabalhou por mim, se dedicou aos meus compromissos, me orientou e apoiou em todos os momentos. Sempre acreditou em minha capacidade e isso me fez fazer o melhor de mim. Obrigada pelo amor incondicional.

Agradeço aos meus irmãos Catí e Leo, e ao meu cunhado Manzano. Obrigado pela paciência, apoio e amor. Vocês tornam tudo mais leve!

Agradeço a todos que me ajudaram de alguma maneira ao longo do caminho. Muito obrigada!

*'Antes de ter amado um animal,
parte da nossa alma permanece desacordada'*

Anatole France

RESUMO

DEUSDADO, C. B. **Perfil metabólico, pH abomasal, urinário e fecal e dosagem de pepsinogênio sérico em ovinos tratados com omeprazol oral.** [Metabolic profile, abomasal, urinary and fecal pH, serum pepsinogen dosage in sheep treated with oral omeprazole]. 2016. 47 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Para avaliar o efeito do uso oral de omeprazol em ruminantes adultos saudáveis, foram utilizados cinco ovinos machos, com dois anos de idade, hígidos e providos de cânula abomasal, que ou não receberam nada (grupo controle) ou receberam omeprazol oral em pasta, na dose de 4 mg/kg de peso vivo a cada 24 horas, durante 7 dias, em delineamento experimental de cross-over, com período de 'wash-out' de 7 dias. Diariamente os animais foram avaliados clinicamente e foram realizados o hemograma, a hemogasometria venosa; a mensuração dos eletrólitos, o perfil bioquímico, a concentração de pepsinogênio e o pH abomasal, urinário e fecal. Foi realizada, no último dia do período experimental a curva de 24 horas, com intervalo de duas horas, para o pH abomasal e o pepsinogênio sérico. Não houve efeito de tratamento para as variáveis analisadas, que permaneceram dentro do intervalo fisiológico para a espécie ovina. O uso do omeprazol na dose de 4 mg/kg de peso corporal durante sete dias, apesar de não aumentar o pH abomasal, diminuiu as concentrações de cálcio iônico e de cloro séricas.

Palavras-chaves: Inibidores da bomba de prótons. Ruminantes. Cálcio iônico. Cloro.

ABSTRACT

DEUSDADO, C. B. **Metabolic profile, abomasal, urinary and fecal pH, serum pepsinogen dosage in sheep treated with oral omeprazole.** [Perfil metabólico, pH abomasal, urinário e fecal e dosagem de pepsinogênio sérico em ovinos tratados com omeprazol oral]. 2016. 47 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

To evaluate the effect of oral omeprazole in healthy adult ruminants, five male sheep, two years old, healthy and provided with abomasal cannula, were used. Either received nothing (control group) or received oral omeprazole paste in dose of 4 mg / kg body weight every 24 hours for 7 days in experimental design of cross-over, with period of 'wash-out' of 7 days. Every day the animals were evaluated clinically and were performed the blood test, venous blood gas analysis; the measurement of electrolytes, biochemical profile, the concentration of pepsinogen and abomasal pH, urinary and fecal. It was held in last day trial period to 24 hours curve with an interval of two hours for the abomasal pH and serum pepsinogen. There was no treatment effect for the variables that remained within the physiological range for the sheep. The use of omeprazole at 4 mg / kg body weight for seven days, while not increasing the pH abomasal decreased the calcium ion concentration and serum chlorine.

Keywords: Proton pump inhibitors. Ruminants. Ionic calcium. Chlorine.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Valores médios, média geral, erro padrão da média e valores de P das funções vitais de ovinos tratados ou não com omeprazol oral30
- Tabela 2 - Valores médios, média geral, erro padrão da média e valores de P das variáveis que compõem o hemograma e da concentração de fibrinogênio de ovinos tratados ou não com omeprazol oral33
- Tabela 3 - Valores médios, erro padrão da média e valores de P das variáveis bioquímicas de ovinos tratados ou não com omeprazol oral34
- Tabela 4 - Valores médios, média geral, erro padrão da média e valores de P das concentrações de pepsinogênio, pH, gasometria venosa e eletrólitos séricos de animais tratados ou não com omeprazol oral.....35
- Tabela 5 - Valores médios, erros padrão da média e valores de P de pepsinogênio e pH abomasal em 24 horas de animais tratados ou não com omeprazol oral..... 38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Valores médios da frequência cardíaca (bpm) de ovinos tratados ou não com omeprazol oral.....	31
Gráfico 2 - Valores médios da frequência respiratória (mrpm) de ovinos tratados ou não com omeprazol oral	31
Gráfico 3 - Valores médios de movimentos ruminais (mov/3min) de ovinos tratados ou não com omeprazol oral.....	32
Gráfico 4 - Valores médios da temperatura retal (°C) de ovinos tratados ou não com omeprazol oral.....	32
Gráfico 5 - Valores médios de pH abomasal, pH urinário, pH fecal e pH sanguíneo de ovinos tratados ou não com omeprazol oral....	36
Gráfico 6 - Valores médios de potássio plasmático de ovinos tratados ou não com omeprazol oral	36
Gráfico 7 - Valores médios de cloro plasmático de ovinos tratados ou não com omeprazol oral	37
Gráfico 8 - Valores médios de cálcio iônico plasmático de ovinos tratados ou não com omeprazol oral	37
Gráfico 9 - Valores médios pH abomasal durante 24 horas de ovinos tratados ou não com omeprazol oral	38
Gráfico 10 - Valores médios pepsinogênio sérico durante 24 horas de ovinos tratados ou não com omeprazol oral.....	39

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Úlcera de abomaso	17
2.1.1 Fisiopatogenia e classificação	17
2.1.2 Diagnóstico	18
2.2 Tratamento das úlceras abomasais.....	19
3 MATERIAIS E MÉTODOS	27
4 RESULTADOS	30
5 DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÕES	43
REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

A intensificação dos sistemas produtivos trás importantes incrementos para a produção animal. Apesar desses benefícios há aumento, em menores proporções, da frequência de certas enfermidades metabólicas e nutricionais, como a úlcera abomasal. Esta enfermidade tem causa multivariada, mas o fator fundamental, que deflagra seu desenvolvimento, é indubitavelmente o estresse.

Para ruminantes adultos, o tratamento recomendado é considerado conservador e inespecífico, à base de antiácidos, sem muito efeito; protetores de mucosa, que normalmente são diluídos no ambiente ruminal; e fluidoterapia. Assim, se houvesse a comprovação de eficiência e segurança, para ruminantes, dos fármacos já consagrados em monogástricos, possibilitando tanto a prevenção quanto o tratamento da lesão ou úlcera de abomaso, certamente seria um benefício à produção e ao bem-estar animal.

Dos fármacos com potencial de serem utilizados, os inibidores da bomba de prótons são considerados os mais efetivos. Dentre estes o omeprazol merece destaque por estar comercialmente disponível para uso veterinário em formulação oral, que é de fácil administração durante o manejo de ovinos. São escassas as informações científicas quanto à utilização deste fármaco em ruminantes adultos, tornando imprescindíveis pesquisas que avaliem os efeitos do omeprazol em ruminantes adultos.

Assim, é objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da administração oral do omeprazol em pasta em ovinos por meio do perfil metabólico, pH abomasal, urinário e fecal e dosagem de pepsinogênio.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Os sistemas produtivos cada vez mais vislumbram otimização da produção, maximizando qualidade do produto final. Uma das formas de fazê-lo seria por meio dos ciclos de produção intensivos, cujo foco está na utilização de programa dietético que oferece grande quantidade de concentrado para o rebanho. Essa mudança na proporção de concentrado em relação à fibra natural, quando realizada de forma abrupta favorece a incidência das alterações do sistema digestório (MORGADO, 2013).

A intensificação do processo produtivo causa a melhora na eficiência, mas pode causar também aumento na frequência de alguns problemas metabólicos e nutricionais. As enfermidades do sistema digestório de ruminantes, como úlcera abomasal, rumenites, meteorismo, acidose láctica ruminal, e deslocamento de abomaso, são alguns exemplos de problemas decorrentes do fornecimento de alimentos em proporções inadequadas que resultam em grandes perdas econômicas (DE LIRA et al., 2013).

De maneira geral, estas doenças são relativamente simples de serem diagnosticados. Exceção é feita para alguns tipos de úlcera abomasal que, na maior parte das vezes, passa despercebida pelo produtor e pelo veterinário, apesar de comprometer o desempenho do animal e só ser encontrada quando da realização da necropsia.

Em estudo no Iran, foram avaliados 100 ovinos, regularmente abatido durante 2011, e foram encontradas úlceras e erosões em abomaso em 75% dos animais. As alterações eram localizadas predominantemente em corpo e piloro e consistiam em lesões mínimas (66%), erosões com hemorragia local (38%), erosões profundas (18%), erosões profundas cm rugas marginais (7%), e úlceras hemorrágicas (1%) (KHODAKARAM-TAFTI; HAJIMOHAMMADI; AMIRI, 2015). Todos animais abatidos estavam saudáveis e sem sinais clínicos, que reforça a dificuldade para identificar a alteração em animais vivos e que a maioria dos diagnósticos são realizados com achados de necropsia. Infelizmente não foram confrontados os achados com os sistemas de criação utilizados.

2.1 Úlcera de abomaso

As úlceras de abomaso são afecções pouco relatadas em pequenos ruminantes no Brasil, mas que podem ter grandes efeitos na produtividade por causarem menor consumo de alimentos e, portanto menor ganho de peso, o que resulta na queda de produção. A etiologia da úlcera pode estar relacionada a diversos fatores, como estresse, mudança ambiental, composição nutricional, consumo de rações concentradas e hiperacidez gástrica (BISCARDE; CARVALHO; RODELLO, 2011; DE LIRA et al., 2013).

Em estudo que avaliou doenças do sistema digestório de caprinos e ovinos no semiárido brasileiro, apesar dos casos diagnosticados de úlcera abomasal grave não terem sua etiologia definida, foi constatada a presença de fatores predisponentes, como estresse relacionado ao desmame, ou ao transporte, ao parto, ou ainda à presença de doenças intercorrentes. Também são considerados fatores predisponentes as alterações dietéticas, principalmente associadas ao fornecimento de maior quantidade de concentrado na dieta ou de alimentos com má qualidade de fibra, e de substituto do leite à vontade (AUKEMA; BREUKINK, 1974; BISCARDE; CARVALHO; RODELLO, 2011; DE LIRA et al., 2013).

Apesar dos fatores predisponentes serem frequentes nos sistemas de criação especialmente dos pequenos ruminantes, há poucos artigos relacionando a casuística ou mesmo a epidemiologia desta enfermidade. Em recente estudo com 698 bovinos provenientes de clínica média da cidade de Araras (São Paulo), 33 deles (4,7%) foram positivos para pesquisa de sangue oculto nas fezes (SOF). Esses animais tinham controle de parasitoses intestinais, portanto, a perda de sangue pelas fezes foi atribuída à úlcera de abomaso ou abomasite hemorrágica (VILLA FILHO, 2014).

2.1.1 Fisiopatogenia e classificação

Dentre as possibilidades de classificação, as úlceras podem ser agrupadas em úlceras pépticas e não pépticas. As úlceras não pépticas são causadas por processos inflamatórios e necróticos, normalmente induzidos por traumas como por corpo estranho ou por neoplasias. Úlceras pépticas tem como fisiopatologia o desequilíbrio entre os fatores de defesa da mucosa (bicarbonato, mucina, prostaglandina, óxido nítrico, outros peptídios e fatores de crescimento) e fatores agressivos (ácido e pepsina) (BRAGA; BONA; INÊS, 2011; SILVA FILHO et al., 2012).

O uso de glicocorticoides exógenos ou o estresse, que causa liberação de glicocorticoides endógenos, aumentam a liberação de ácido clorídrico; e esse fator, adicionado à alimentação rica em carboidrato solúvel, libera grande quantidade de ácidos graxos de cadeia curta e ácido láctico, e o aumento desses ácidos lesiona a barreira da mucosa favorecendo a formação das úlceras (BRAGA; BONA; INÊS, 2011; SILVA FILHO et al., 2012).

O uso de anti-inflamatórios não esteróides também pode favorecer a formação de úlceras, devido à sua ação em inibir a produção de prostaglandinas, principalmente E2 e I2, sintetizadas na mucosa gástrica principalmente pela enzima cicloxigenase -1 (COX-1). Essas prostaglandinas promovem proteção gástrica contra lesões por estimular a secreção de muco e bicarbonato, diminuir a secreção ácida e causar vasodilatação (BRAGA; BONA; INÊS, 2011; TASAKA, 2011).

2.1.2 Diagnóstico

Há poucos relatos sobre manifestação e achados clínicos de úlcera de abomaso, sendo que a maioria das descrições é baseada em observações de necropsia. Além disso, a complexidade do trato digestório e a falta de estudos que embasam exames laboratoriais e de imagem contribuem para a dificuldade diagnóstica (SILVA FILHO et al., 2012; MORGADO, 2013).

A úlcera pode iniciar de forma branda e inespecífica, com o animal manifestando apatia, diminuição do apetite e da produtividade. Alguns autores descrevem que, podem ser manifestações clínicas de úlcera, a fraqueza crescente e depressão, desidratação, cólica leve, hipomotilidade de todo trato digestório,

abdome distendido, taquicardia, taquipneia, fezes em pouca quantidade, fétidas, com muco e coloração enegrecida. Os sinais mais graves surgem decorrentes de hemorragias acentuadas, que podem causar morte súbita, e/ou de peritonite (RADOSTITS et al., 2002; SILVA FILHO et al., 2012).

2.2 Tratamento das úlceras abomasais

Assim como o diagnóstico, o tratamento da úlcera abomasal também é um desafio, pois alguns tratamentos específicos muito frequentemente utilizados nas úlceras estomacais de monogástricos são pouco estudados e utilizados em ruminantes (VILLA FILHO, 2014). Dentre os protocolos de tratamento recomendados para ruminantes adultos, além de se afastar a possível causa de base do estresse, recomenda-se, sem muitas expectativas devido à diluição que ocorre no rúmen, a utilização de antiácidos e protetores de mucosa (GUARD, 2006). A terapia de suporte com fluidos e eletrólitos, bem como com transfusão sanguínea, nos casos de desidratação e de baixo volume globular, respectivamente, também são recomendados (FUBINI; DIVERS, 2008).

A regulação da secreção de ácido pelas células parietais é especialmente importante na patogênese da úlcera péptica e constitui alvo para a ação dos principais fármacos utilizados no tratamento e prevenção desta enfermidade (BRAGA; BONA; INÊS, 2011). O uso de antiácidos orais, como o hidróxido de alumínio ou hidróxido de magnésio, e a administração oral ou parenteral de bloqueadores de histamina tipo 2 e de inibidores da bomba de prótons, têm como objetivo neutralizar ou inibir a secreção de ácido gástrico (AHMED; CONSTABLE; MISK, 2002).

Os antiácidos são bases fracas e sua maioria possui sais de magnésio, alumínio, bicarbonato de sódio ou carbonato de cálcio. A ação dos antiácidos pode ser sistêmica ou não sistêmica. Os de ação sistêmica sofrem absorção da parte catiônica da molécula e os não sistêmicos reagem no local com o HCl e não são absorvidos. Geralmente a ação dos sistêmicos é rápida e breve, mas tem potencial efeito rebote, pois elevam a secreção de gastrina além de poderem causar alcalose sistêmica. Normalmente não são indicados nos tratamentos a longo prazo. Os não

sistêmicos têm ação mais lenta e duradoura, e, de maneira geral, não apresentam efeito rebote (SPINOSA, 2011).

Assim, o bicarbonato de sódio por ter ação sistêmica, induz alcalemia pela absorção de sódio, que causa aumento da diferença de íon forte, apesar de ter ação local interagindo com o ácido clorídrico abomasal ($\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{NaCl} + \text{CO}_2$). Seu fornecimento por via oral neutraliza o ácido, eleva o pH, que induz liberação de gastrina e promove a secreção ácida, portanto, apesar de inicialmente alcalinizar o lúmen abomasal, induzirá posterior hipersecreção ácida, o chamado efeito rebote. O carbonato de cálcio tem ação local semelhante ($\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} \leftrightarrow \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$), e ação sistêmica mais fraca, pois o cálcio é absorvido a partir do intestino delgado, que é menos eficiente do que a de sódio. O uso desses antiácidos não é recomendado em ruminantes, pois além de causarem a hipersecreção ácida, ocorre a produção de dióxido de carbono da reação, que pode favorecer o desenvolvimento de deslocamento de abomaso ou timpanismo (AHMED; CONSTABLE; MISK, 2002).

O antiácido hidróxido de magnésio tem ação local de reação rápida e irreversível com o ácido clorídrico ($\text{Mg}(\text{OH})_2 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{Mg}(\text{Cl})_2 + 2\text{H}_2\text{O}$), que também ocorre com o hidróxido de alumínio, que promove reação reversível com ácido clorídrico ($\text{Al}(\text{OH})_3 + 3\text{HCl} \leftrightarrow \text{Al}(\text{Cl})_3 + 3\text{H}_2\text{O}$). A associação desses antiácidos é comum em humanos, com o intuito de melhorar a palatabilidade, diminuir frequência de efeitos colaterais indesejados, pois o hidróxido de alumínio atua como constipante e os sais de magnésio podem induzir diarreia osmótica, e proporcionando melhores características de tamponamento (AHMED; CONSTABLE; MISK, 2002). Essa associação foi avaliada no estudo com bezerros alimentados com sucedâneo de leite e tratados com diferentes doses orais. Houve aumento do pH abomasal dependente da dose e o grau de neutralização do ácido foi aumentado nas administrações pós prandiais (AHMED; CONSTABLE; MISK, 2002).

Medicamentos bloqueadores de histamina 2 (H_2) ou agentes anticolinérgicos, são capazes de inibir parcialmente a produção ácida através dos receptores histamina, gastrina ou acetilcolina, que são receptores que promovem a ativação da bomba de prótons gástrica $\text{H}^+ \text{K}^+$ trifosfatase-adenosina (H^+/K^+ ATPase). Enquanto que os Inibidores de bomba de prótons (IBP) inibem a secreção ácida total, por inibirem as bombas ativadas. Dessa forma, os IBP tornam-se mais

eficazes no controle da produção ácida, podendo elevar o pH gástrico à 3 ou 4 durante mais tempo, quando comparados aos bloqueadores (ROBINSON, 2004).

Somado a esse fato, a utilização de BH2 nos ruminantes adultos ainda é controversa. Não se observou efeito da cimetidina, com doses variando de 4 a 6 mg/kg, em bovinos adultos (GUARD, 2002), porém foi observado efeito da ranitidina em aumentar o pH abomasal por até 150 minutos, quando administrada na dose de 2 mg/kg de peso vivo em ovinos adultos saudáveis (MORGADO et al., 2014). Quanto ao omeprazol, pertencente aos IBP, mesmo na forma oral, parece haver benefício da sua utilização em animais adultos, demonstrado em estudo com vacas da raça Holandesa adultas no pós-parto apresentando sangue oculto nas fezes e apresentaram resolução do quadro após 10 dias de tratamento (VILLA FILHO, 2014).

Apesar desse importante trabalho nacional, ainda faltam estudos que demonstrem o possível efeito do omeprazol oral em ruminantes adultos, avaliando parâmetros tanto bioquímicos gerais como mais especificamente do abomaso desses animais, principalmente devido ao fato de que esse fármaco necessita de primeira metabolização hepática para poder bloquear as bombas de prótons.

O omeprazol é rapidamente absorvido no duodeno, e alcança a corrente sanguínea onde fica ligado a proteínas plasmáticas. Passa pelo fígado, sofre metabolismo de primeira passagem por interação com algumas enzimas do citocromo P450 (SACHS; SHIN; HUNT, 2010; BRAGA; BONA; INÊS, 2011; RUIZ et al., 2012), e por via sanguínea chega às células parietais do abomaso. Nas células parietais o omeprazol está ainda na forma de pró-fármaco, atravessa a membrana celular por difusão passiva e alcança os canalículos intracelulares secretores. Nesse ponto vai sofrer reações bioquímicas, resultado em ligação covalente e irreversível com a bomba de prótons presentes nos canalículos. Com essa reação há a inibição definitiva da bomba, que permite que a ação do fármaco seja prolongada, pois assim é necessário que haja a confecção de nova bomba para que ocorra a produção ácida (SACHS; SHIN; HUNT, 2010; RUIZ et al., 2012). Em humanos, a meia vida plasmática do omeprazol varia em torno de 1 a 2 horas, mas os efeitos inibitórios podem durar até 24 horas, que é o tempo que necessita para que ocorra a síntese da bomba ácida (BRAGA; BONA; INÊS, 2011).

O omeprazol oral deve ser administrado na forma revestida ou ácido resistente, para que o pró-fármaco não seja ativado no lúmen estomacal devido ao pH ácido local (SACHS; SHIN; HUNT, 2010; RUIZ et al., 2012), portanto sua ação depende de adequada concentração sérica e não de sua presença no lúmen do órgão. Desse modo há a possibilidade de fornecer a droga por via parenteral e enteral, sendo que por essa via o ideal é que ocorra a passagem direta pelo abomaso e liberação da droga no intestino delgado, e para tanto a apresentação deve ser em grânulos com revestimento entérico, que protege a droga durante a passagem gástrica, ou em pasta (RUIZ et al., 2012).

A utilização de omeprazol em pasta oral foi efetiva no tratamento de úlceras gástricas em cavalos (ANDREWS et al., 1999), e quando comparada com a administração de omeprazol em grânulos mostrou a mesma eficácia em reduzir a secreção ácida, que sugere que a formulação do omeprazol em pasta oral pode oferecer uma maneira eficaz e de fácil administração para o tratamento de úlceras gástricas (HAVEN et al., 1999).

Em ruminantes, os pré-estômagos possuem pH maior do que o abomasal, portanto sugere-se que, nessa espécie, a administração do omeprazol por via oral, sem a cápsula de proteção gástrica, não inativará o fármaco, já que este, muito provavelmente, será absorvido antes de chegar ao abomaso (VILLA FILHO, 2014).

Estudo com bezerros com cânulas em abomaso e administração de omeprazol oral em pasta (não entérica) na dose 4mg / kg de peso corpóreo a cada 24 horas durante cinco dias consecutivos, mostrou aumento da média do pH abomasal no primeiro dia de 2,89 para 4,17, e nos dias subsequentes em 3,85, 4,02, 3,97 e 3,39 (AHMED; CONSTABLE; MISK, 2005). O resultado desse estudo mostrou ação do omeprazol oral em formulação não entérica semelhante à de outros estudos com antiácidos orais, mas que precisaram de três doses diárias (CONSTABLE et al., 2006).

A administração de omeprazol deve ser em jejum, pois a presença de alimento reduz sua biodisponibilidade (SACHS; SHIN; HUNT, 2010), apesar de estudo em humanos ter demonstrado que a administração junto com alimentos não alterou a eficácia do fármaco, embora tenha diminuído sua velocidade de absorção (RUIZ et al., 2012).

Em ruminantes é difícil conseguir que o animal esteja em jejum para a administração do omeprazol, mas mesmo que haja a diluição em meio ao alimento,

o fármaco presente, e em algum momento será absorvido, assim como ocorre com os ácidos graxos de cadeia curta, os aminoácidos e a água, a única ressalva que se faz é que a velocidade de absorção será diminuída (VILLA FILHO, 2014).

A avaliação do omeprazol injetável e oral em cápsulas entéricas foi feita em lhamas adultas e saudáveis. Omeprazol injetável, na dose de 0,4mg/kg suprimiu a produção ácida gástrica por aproximadamente 6 horas enquanto que a mesma dose de omeprazol oral ocasionou moderada diminuição da produção ácida gástrica depois de 2 horas da administração, mas não houve significância estatística. De acordo com o autor, esse resultado não foi inesperado devido à lenta absorção dos ruminantes, e possivelmente por ter havido instabilidade do omeprazol oral nos compartimentos anteriores ao abomaso (CHRISTENSEN et al., 2001).

As apresentações disponíveis no mercado foram desenvolvidas para uso humano e para cavalos, portanto, para monogástricos, não havendo formulação específica para ruminantes e camelídeos. A formulação em pasta pode ser facilmente administrada por tratadores de animais e tem sido usada com frequência em camelídeos quando há suspeita de úlceras gástricas, mesmo que não tenham estudos que comprovem sua eficácia. No estudo com omeprazol oral em pasta para camelídeos, não foi possível medir a biodisponibilidade sistêmica do omeprazol oral, mas de acordo com dados publicados, sugeriu-se que sua biodisponibilidade de apenas 2,95% (POULSEN et al., 2005). Mesmo com o aumento da dose para 12 e 16mg/kg, não foi possível alcançar concentrações plasmáticas da droga que possam ser associadas à eficácia clínica nesses animais, que sugeriu improvável ação do omeprazol oral em pasta no tratamento ou prevenção de úlceras gástricas em camelídeos (POULSEN et al., 2005).

Os efeitos colaterais relatados em humanos geralmente são bem tolerados, e incluem cefaleia, dor abdominal e diarreia. Pode ocorrer também erupção cutânea, coceira e constipação em frequência inferior a 5% durante a terapia com omeprazol a curto prazo (GEEVASINGA et al., 2006; BRAGA; BONA; INÊS, 2011). Não foram identificados artigos mostrando efeitos colaterais em ruminantes.

Além dos possíveis efeitos colaterais, o uso de omeprazol poder alterar a ação de outros fármacos, devido à necessidade de sofrer metabolismo hepático, o que pode ter efeitos na redução do catabolismo de alguns fármacos, e devido à alteração do pH gástrico, que pode interferir na ação de fármacos em que o pH

gástrico seja fator importante para sua biodisponibilidade (ROBINSON, 2004; BRAGA; BONA; INÊS, 2011).

Não há necessidade de redução da dose frente à insuficiência renal, pois há mínimo efeito renal para a depuração da droga (ROBINSON, 2004; BRAGA; BONA; INÊS, 2011). Estudo em humanos avaliou a função renal do controle do equilíbrio ácido-base e a capacidade da acidificação urinária com o uso de omeprazol. O resultado mostrou que não houve diferença na dosagem dos eletrólitos séricos sódio, potássio, cloro e bicarbonato, e na excreção urinária de eletrólitos sódio, potássio e cloro entre os grupos tratados com omeprazol oral ou não. Foi realizado um desafio para a capacidade de acidificação urinária com a administração de cloreto de amônio oral, que demonstrou que o omeprazol não altera a capacidade de controle do equilíbrio ácido-base renal (HOWDEN; REID, 1984).

Apesar de o uso de omeprazol ter segurança renal, há relatos de humanos que desenvolveram nefrite intersticial aguda associada ao seu uso. Os sintomas mais comuns foram inespecíficos, como cansaço, náusea e perda de peso; as alterações laboratoriais mais comuns foram leucocitúria e proteinúria pela fita de urinálise; anemia normocítica e normocrômica; aumento da proteína C reativa; e as biópsias renais foram altamente sugestivas de nefrite intersticial aguda. Seu reconhecimento e diagnóstico são de vital importância, pois essa condição é potencialmente reversível. A maioria dos pacientes diagnosticados consegue recuperação da função renal, porém alguns pacientes ficam com comprometimento da função renal, tornando-se doentes renais crônicos (GEEVASINGA et al., 2006).

Considerando que esse fármaco pode ser utilizado tanto para prevenir como para tratar um animal, a literatura consultada não mostrou estudos que considerassem a avaliação clínica de ruminantes adultos saudáveis que receberam omeprazol pela via oral por pelo menos uma semana. Em humanos saudáveis, o uso de omeprazol em dose única, ou em doses repetidas durante 5 ou 8 dias, não apresentou efeitos colaterais, e a avaliação do perfil bioquímico e hematológico não teve alterações (HOWDEN; FORREST; REID, 1984; HOWDEN; REID, 1984).

Além das avaliações físicas e de parâmetros bioquímicos que monitoram as atividades renal, hepática, eletrolítica e hematológica, uma das análises importante nesse contexto, seria a da concentração de pepsinogênio sérico. Este peptídeo de cadeia única, com peso molecular de 4200Da, que pode ser separado de acordo com propriedades físicas, em pepsinogênio 2 (PGC, PGII) e seu precursor

pepsinogênio 1 (PGA, PGI). É sintetizado e secretado pelas principais células gástricas antes de ser convertido em pepsina, que é uma enzima proteolítica, importante no processo digestivo (GRITTI; BANFI; ROI, 2000; BANGAMBOKO; SUCHODOLSKI; STEINER, 2007).

A síntese e secreção de pepsinogênio é regulada por mecanismos de feedback. Sem estímulo positivo o pepsinogênio fica armazenado na forma de grânulos. Estímulos químicos fisiológicos ou externos promovem a secreção de pepsinogênio para o lúmen gástrico, e quando há o contato deste com o ácido clorídrico, que foi secretado pelas células parietais, ocorre sua conversão em pepsina (GRITTI; BANFI; ROI, 2000).

A dosagem de PGA e PGC séricos são considerados marcadores bioquímicos não invasivos para monitorização da secreção péptica, podem sugerir a condição da mucosa gástrica e serve de auxiliar na verificação dos efeitos de fármacos durante o tratamento. O valor de PGA é elevado em pacientes com gastrite, e é baixo em pacientes com gastrite atrófica, e em ambos os casos a PGC fica elevada (GRITTI; BANFI; ROI, 2000).

Embora os principais mecanismos de que envolvam o pepsinogênio sejam conhecidos, mecanismos celulares de controle, síntese e secreção frente a diferentes condições fisiológicas e patológicas ainda precisam ser desvendados (GRITTI; BANFI; ROI, 2000). Em estudos com humanos saudáveis, o uso de omeprazol não afetou a secreção de pepsinogênio (HOWDEN; FORREST; REID, 1984; HOWDEN; REID, 1984), mas pode aumentar frente a diferentes doenças, incluindo, sendo que o aumento de PGA representa maior risco para úlcera duodenal, enquanto que o aumento de PGC e a diminuição da relação PGA / PGC representam maior risco de úlcera gástrica (SAMLOFF; STERMMERMANN; HEIEBRUN, 1986).

Em animais saudáveis, como ruminantes, suínos e galinhas, o PGC é menos abundante quando comparado ao PGA (BANGAMBOKO; SUCHODOLSKI; STEINER, 2007). Estudo em ruminantes com úlcera abomasal hemorrágica fatal, a concentração do pepsinogênio se mostrou aumentada em apenas metade dos animais investigados (AUKEMA; BREUKINK, 1974).

Em estudo realizado em 126 vacas clinicamente saudáveis, distribuídas em três grupos de acordo com alterações na mucosa do abomaso em um grupo sem alterações; outro grupo com úlceras; e um terceiro grupo com outras alterações

gástricas, foram determinadas as concentrações séricas de pepsinogênio, utilizando o método de Payter. Houve aumento do pepsinogênio no grupo de vacas com úlcera, em comparação com os outros grupos, e foi encontrado também maior influência no pepsinogênio de acordo com a extensão da lesão da mucosa abomasal, isto é, quanto maior foi a lesão, maior foi a concentração de pepsinogênio sérico (MESARIČ, 2005).

A partir da hipótese que o omeprazol oral é eficiente no tratamento e prevenção da úlcera abomasal em ruminantes adultos. O objetivo do presente trabalho foi de avaliar o perfil metabólico, pH abomasal, urinário e fecal e dosagem de pepsinogênio sérico em ovinos saudáveis tratados com omeprazol oral.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado com aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP) sob Protocolo nº 4539210915.

Foram utilizados cinco ovinos adultos, com idade de aproximadamente 2 anos machos castrados, com peso médio de 47 kg, providos de cânulas no abomaso, provenientes do centro de pesquisa em doenças nutricionais da FMVZ-USP. Os animais estavam hígidos, e eram acompanhados clinicamente, com avaliação física, exames de hemograma e bioquímicos. Durante todo o estudo os animais ficaram alojados em galpão com iluminação artificial de 12 horas por dia, ficavam em baias individuais de tamanho 1x2m, que era higienizadas e feito troca da cama de maravalha duas vezes por semana. As baias eram providas de comedouro e bebedouro próprios, a alimentação era fornecida duas vezes ao dia e a água era encanada (Sabesp) à disposição para consumo *ad libitum*. A dieta foi composta por feno e ração comercial na proporção 80:20, com consumo diário total de matéria seca de 2,75% do peso vivo, fornecida às 11 e as 18 horas.

O experimento seguiu delineamento de Cross Over, em que os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. No primeiro período experimental três animais receberam omeprazol oral na dose de 4 mg/kg a cada 24 horas durante 7 dias, e dois animais compuseram o grupo controle, que não recebia nenhum fármaco ou placebo. O omeprazol utilizado foi Gastrozol Pasta[®], (Marcolab, Rio de Janeiro, Brasil), sendo que cada seringa oral consiste em 7,5g total de produto, com 2,8g de omeprazol. O conteúdo foi fracionado de acordo com o peso de cada animal, por meio de balança de precisão colocando o conteúdo em seringas descartáveis com capacidade para 3 mL.

Após o primeiro período experimental, foi realizado período destinado ao descanso e eliminação de qualquer possível resíduo do tratamento anterior ('wash out') de 7 dias. A partir desse período, teve início o segundo período experimental onde os animais que receberam omeprazol, passaram a ser do grupo controle e os que foram do grupo controle passaram a receber omeprazol na mesma posologia dos animais do primeiro período.

Às nove da manhã de cada dia do período experimental foram determinadas as funções vitais de todos animais. Às dez da manhã foram coletadas as amostras biológicas, isto é, de fezes (2g), urina (10mL), fluido abomasal (10mL) e sangue (12mL). Às 14 horas foi administrado omeprazol oral no grupo tratado. No primeiro e último dia de cada período experimental todos animais foram pesados.

No último dia de cada período experimental, foi realizada a curva de 24 horas, com coletas a cada duas horas de amostras de sangue (5mL) e fluido abomasal (10mL), para as determinações de pH abomasal e pepsinogênio sérico.

As amostras de fezes foram coletadas diretamente do reto do animal; as amostras de urina foram obtidas por micção espontânea. O conteúdo abomasal foi amostrado através da cânula abomasal. Imediatamente após as coletas foi determinado o pH das amostras em potenciômetro de bancada, marca Celm, modelo pH-10, acoplado a eletrodo íon específico, marca Sensotec, previamente calibrado.

As amostras de sangue foram obtidas por punção de veia jugular com utilização de sistema a vácuo. Amostras de sangue para hemogasometria venosa e dosagem de eletrólitos foram coletadas com seringa de contendo citrato de sódio S-Monovette® VHS, marca sarstedt. Os eletrólitos sódio, potássio, cloro e cálcio iônico foram determinados por meio de eletrodo íon seletivo em analisador de gases e eletrólitos sanguíneos, modelo Cobas b 121, marca Roche. As amostras de sangue armazenadas nos tudo sem anticoagulante foram imediatamente centrifugadas para obtenção de soro, e as amostras nos tubos com anticoagulante EDTA foram homogeneizadas e refrigeradas. Todos os tubos foram então conduzidos ao laboratório para processamento e as alíquotas, com exceção do sangue total, foram armazenadas a -20C até o momento das análises.

As concentrações séricas de pepsinogênio foram determinadas segundo método de Paynter (1992) (HEIDE, 2009).

O sangue total foi utilizado para determinação das variáveis que compõem o hemograma, volume globular e fibrinogênio. O hemograma foi determinado em contador hematológico automático modelo Hemtclin 3.0, marca Bioclin. A contagem diferencial das células leucocitárias foi obtida pela avaliação do esfregaço sanguíneo por microscopia.

O volume globular foi determinado a partir da centrifugação de microcapilares com sangue total por 5 minutos a 1300G. O teor de fibrinogênio foi determinado de

acordo com metodologia descrita por Schalm, Jain e Carroll (1981), sendo as leituras realizadas em refratômetro modelo luneta (SCHALM; JAIN; CARROLL, 1981).

As variáveis bioquímicas foram determinadas em analisador bioquímico automático, modelo RX Daytona TM, marca Randox, utilizando-se os kits comerciais Randox. Para as concentrações séricas de ureia utilizou-se kit UR3825, para creatinina kit CR3814, para albumina kit AB3800, para proteína total kit TP4001, para cálcio kit CA3871, para as concentrações plasmáticas (plasma fluoretado) de glicose kit GL3815 e para as atividades das enzimas aspartato aminotransferase (AST) kit AS3804 e gama glutamiltransferase (GGT) kit GT3817.

Os dados foram analisados com o pacote STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM (SAS Inst. Inc., Cary, NC). Foram analisados em relação à presença de informações discrepantes (“outliers”) e normalidade dos resíduos pelo teste de Shapiro-Wilk. Quando a premissa de normalidade não foi atendida, a transformação logarítmica e/ou pela raiz quadrada foi necessária.

Os dados foram analisados de acordo com o Proc Mixed para modelos mistos, tendo os tempos 0, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 para os dados de bioquímica, exame físico, pH abomasal, pH de urina, pH de fezes e eletrólitos e gasometria venosa; as horas 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 e 22 do período 6 para os dados de pH abomasal e pepsinogênio; e os períodos 0 e 6 para os dados do hemograma, como coletas de medidas repetidas no tempo. Para as análises, dentre as 15 diferentes estruturas de covariância testadas, a que melhor se ajustou ao modelo estatístico foi escolhida baseado no menor valor do critério de informação Akaike corrigido (AICC) (WANG; GOONEWARDENE, 2004). O modelo incluiu efeitos fixos de Tratamento, Tempo e interação Tempo*Tratamento. Efeito de período, formado em função dos dois períodos do delineamento “Cross Over”, foi incluído no modelo como efeito aleatório. Para todos os parâmetros considerados, foi considerada a significância estatística quando $P < 0,05$.

Para o estudo de relação entre duas variáveis foi utilizada tanto a análise de regressão linear como o coeficiente de correlação. A significância obtida na regressão linear foi avaliada através de Teste F. Foram consideradas diferenças significativas quando P foi superior a 0,05, e a correlação foi considerada alta quando $r > 0,6$; média quando os valores de r estavam entre 0,3 a 0,6; e baixa quando $r < 0,3$ (LITTLE; HILLS, 1978; SAMPAIO, 1998).

4 RESULTADOS

Na tabela 1 são mostrados os valores médios do grupo controle e grupo do omeprazol com a respectiva média geral, o erro padrão da média (EPM) e os valores de P para tratamento, período e interação, para as variáveis das funções vitais. Não houve interação tratamento x período, mas houve efeito de período para as variáveis de frequência respiratória, movimento ruminal e temperatura retal.

Durante todo o experimento não houve mudança em relação à coloração de mucosas, que permaneceram róseas em todos os animais e períodos, assim como o grau de hidratação permaneceu adequado. Os pesos dos animais também se mantiveram estáveis durante todo experimento.

Tabela 1 - Valores médios, média geral, erro padrão da média e valores de P das funções vitais de ovinos tratados ou não com omeprazol oral - São Paulo - 2016

Variável	Controle	Omeprazol	Média Geral	EPM	Probabilidade Estatística		
					Tratamento	Período	Interação T X P
FC (bpm)	77,9	73,7	75,8	1,40	0,154	0,053	0,951
FR (mrpm)	27,7	26,3	26,9	0,03	0,357	0,001	0,237
MR (3 min)	2,9	3,2	3,0	0,10	0,241	0,001	0,127
Temp (°C)	38	38	38	0,10	0,308	0,023	0,225

Legenda: FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos cardíacos por minuto; FR = frequência respiratória; mrpm = movimentos respiratórios por minuto; MR = movimentos ruminais; temp = temperatura retal.

Não houve efeito de interação, nem de período ($P= 0,053$), para a variável frequência cardíaca. O Gráfico 1 ilustra as médias de frequência cardíaca ao longo do período.

No Gráfico 2 são apresentados as médias ao longo do período referentes à frequência respiratória. Houve efeito de período, independente do tratamento, com valor de $P= 0,01$.

Gráfico 1 - Valores médios da frequência cardíaca (bpm) de ovinos tratados ou não com omeprazol oral – São Paulo - 2016

Fonte: Deusdado, C. B. (2016)

Legenda: bpm = batimentos cardíacos por minuto. Não houve interação tratamento x período, e o valor de P do efeito de período foi de 0,053

Gráfico 2 - Valores médios da frequência respiratória (mrpm) de ovinos tratados ou não com omeprazol oral – São Paulo - 2016

Fonte: Deusdado, C. B. (2016)

Legenda: mrpm = movimentos respiratórios por minuto.

No Gráfico 3 são apresentados as médias ao longo do período referentes ao movimento ruminal. Houve efeito de período com valor de $P = 0,01$. No Gráfico 4 são

apresentados as médias ao longo do período referentes à temperatura retal. Houve efeito de período com valor de $P= 0,023$.

Gráfico 3 - Valores médios de movimentos ruminais (mov/3min) de ovinos tratados ou não com omeprazol oral – São Paulo - 2016

Fonte: Deusdado, C. B. (2016)

Legenda: mov/3min = movimentos ruminais a cada 3 minutos.

Gráfico 4 - Valores médios da temperatura retal (°C) de ovinos tratados ou não com omeprazol oral – São Paulo - 2016

Fonte: Deusdado, C. B. (2016)

Legenda: °C = graus Celsius.

Na tabela 2 são mostrados os valores médios do grupo controle, grupo omeprazol e média geral dos dois grupos, o erro padrão da média (EPM) e os valores de P para tratamento, período e interação, para as variáveis que compõem o hemograma e da concentração de fibrinogênio. Não foram observadas diferenças entre os tratamentos durante o período experimental.

Tabela 2 - Valores médios, média geral, erro padrão da média e valores de P das variáveis que compõem o hemograma e da concentração de fibrinogênio de ovinos tratados ou não com omeprazol oral - São Paulo - 2016.

Variável	Controle	Omeprazol	Média Geral	EPM	Probabilidade Estatística		
					Tratamento	Período	Interação TXP
Volume globular (%)	30,2	30,5	30,3	1,47	NS	NS	NS
Hemácias ($10^{12}/L$)	9,71	9,74	9,73	0,27	NS	NS	NS
Hemoglobina (g/dL)	9,73	9,79	9,78	0,47	NS	NS	NS
Leucócitos ($10^9/L$)	7,61	8,4	6,87	0,79	NS	NS	NS
Neutrófilos ($10^9/L$)	5,87	4,69	5,25	0,409	NS	NS	NS
Linfócitos ($10^9/L$)	2,38	1,99	2,18	0,145	NS	NS	NS
Eosinófilos ($10^9/L$)	0,203	0,149	0,174	0,26	NS	NS	NS
Plaquetas ($10^9/L$)	247,4	170,2	202,7	2,75	NS	NS	NS

Legenda: NS = não significativo.

Na tabela 3 são mostrados os valores médios do grupo controle, grupo omeprazol, média geral, erro padrão da média (EPM) e os valores de P para tratamento, período e interação, para as concentrações séricas de glicose, ureia, creatinina, albumina, proteínas totais, e para as determinações de AST e GGT. Não foram observadas diferenças entre os tratamentos para essas variáveis durante o período experimental.

Tabela 3 - Valores médios, erro padrão da média e valores de P das variáveis bioquímicas de ovinos tratados ou não com omeprazol oral - São Paulo - 2016

Variável	Controle	Omeprazol	Média Geral	EPM	Probabilidade Estatística		
					Tratamento	Período	Interação T X P
Glicose (mmol/L)	3,53	3,61	3,57	0,044	NS	NS	NS
Ureia (mmol/L)	8,17	8,99	9,58	0,192	NS	NS	NS
Creatinina (μmol/L)	77,16	79,32	78,24	1,717	NS	NS	NS
Albumina (g/L)	28,89	29,04	28,97	0,340	NS	NS	NS
Proteínas totais (g/L)	70,48	70,63	70,55	1,240	NS	NS	NS
AST (U/L à 25°C)	59,47	58,91	59,19	1,621	NS	NS	NS
GGT (U/L à 25°C)	35,33	38,53	36,93	0,853	NS	NS	NS

Legenda: NS = não significativo.

Na tabela 4 são mostrados os valores médios do grupo controle, grupo omeprazol, média geral, erro padrão da média (EPM) e os valores de P para tratamento, período e interação, para a concentração de pepsinogênio; para os valores de pH do conteúdo abomasal, das fezes, da urina e do sangue venoso; para as determinações de bicarbonato sérico; base excess (BE); *ânion gap* (AG); e para as concentrações dos eletrólitos sódio, potássio, cloro e cálcio iônico. Foi encontrado efeito de período para a concentração de potássio sérico, e efeito da interação tratamento e período para as concentrações de cloreto sérico e cálcio iônico.

Tabela 4 - Valores médios, média geral, erro padrão da média e valores de P das concentrações de pepsinogênio, pH, gasometria venosa e eletrólitos séricos de animais tratados ou não com omeprazol oral - São Paulo - 2016

Variável	Controle	Omeprazol	Média Geral	EPM	Probabilidade Estatística		
					Tratamento	Período	Interação TXP
Pepsinogênio (UI/L)	0,883	0,875	0,88	0,084	NS	NS	NS
pH abomasal	2,73	2,72	2,72	0,035	NS	NS	NS
pH fecal	8,49	8,58	8,58	0,047	NS	NS	NS
pH urinário	5,56	5,47	5,55	0,190	NS	NS	NS
pH sanguíneo	7,42	7,42	7,42	0,003	NS	NS	NS
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	26,05	25,05	25,54	0,365	NS	NS	NS
BE (mmol/L)	1,66	0,56	1,11	0,360	NS	NS	NS
AG (mmol/L)	15,6	16,16	15,88	0,242	NS	NS	NS
Na (mmol/L)	143,5	143,6	143,5	0,204	NS	NS	NS
K (mmol/L)	4,4	4,44	4,42	0,032	NS	0,033	NS
Cl (mmol/L)	106,4	106,6	106,5	0,285	NS	NS	0,038
Cálcio iônico (mmol/L)	1,254	1,256	0,1255	0,007	NS	NS	0,013

Legenda: NS = não significativo.

No gráfico 5 são mostrados médias dos valores de pH abomasal, fecal, urinário e sanguíneo ao longo do período. Houve correlação negativa média entre pH abomasal e pH de urina ($r = -0,326$; valor de P 0,006); correlação negativa baixa entre pH abomasal e pH de fezes ($r = -0,243$; valor de P 0,04); correlação negativa média entre pH sanguíneo e pH fecal ($r = -0,334$; valor de P 0,005); e correlação positiva média entre pH sanguíneo e pH de urina ($r = 0,322$; valor de P 0,007).

Gráfico 5 - Valores médios de pH abomasal, pH urinário, pH fecal e pH sanguíneo de ovinos tratados ou não com omeprazol oral – São Paulo - 2016

Fonte: Deusdado, C. B. (2016)

Legenda: phabo = pH abomasal; phurina = pH urinário; phfezes = pH fecal; phsang = pH sanguíneo.

No Gráfico 6 são apresentados os valores médios referentes ao potássio plasmático ao longo do período. Verificou-se que não houve interação tratamento x período, mas houve efeito de período, com valor de P de 0,033. No Gráfico 7 são apresentados os valores médios referentes ao cloro plasmático ao longo do período. Verificou-se que houve interação tratamento x período, P de 0,038.

Gráfico 6- Valores médios de potássio plasmático de ovinos tratados ou não com omeprazol oral – São Paulo - 2016

Fonte: Deusdado, C. B. (2016)

Legenda: A unidade de medida dos valores médios de potássio plasmático está em mmol/L.

Gráfico 7 - Valores médios de cloro plasmático de ovinos tratados ou não com omeprazol oral – São Paulo - 2016

Fonte: Deusdado, C. B. (2016)

Legenda: A unidade de medida dos valores médios de cloro plasmático está em mmol/L.

No Gráfico 8 são apresentados os valores médios referentes ao cálcio iônico plasmático ao longo do período. Verificou-se que houve interação tratamento x período, com valor de P de 0,038.

Gráfico 8 - Valores médios de cálcio iônico plasmático de ovinos tratados ou não com omeprazol oral – São Paulo - 2016

Fonte: Deusdado, C. B. (2016)

Legenda: A unidade de medida dos valores médios de cálcio iônico plasmático está em mmol/L.

Na tabela 5 são mostrados os valores médios do grupo controle, grupo omeprazol, média geral, erro padrão da média (EPM) e os valores de P para tratamento, período e interação, para a concentração de pepsinogênio e determinação do pH do conteúdo abomasal, a cada duas horas, durante 24 horas do último dia de cada período experimental. Não foi observada diferença entre os tratamentos para essas variáveis.

Tabela 5 - Valores médios, erros padrão da média e valores de P de pepsinogênio e pH abomasal em 24 horas de animais tratados ou não com omeprazol oral - São Paulo - 2016

Variável	Controle	Omeprazol	Média Geral	EPM	Probabilidade Estatística		
					Tratamento	Período	Interação T X P
Pepsinogênio	0,726	0,833	0,785	0,056	NS	NS	NS
pH abomasal	2,678	2,704	2,69	0,034	NS	NS	NS

Legenda: NS = não significativo.

No Gráfico 9 são apresentados os valores médios referentes ao pH abomasal ao longo de 24 horas de coletas, realizado no último dia do período experimental. Não foi observada diferença entre os tratamentos. No Gráfico 10 são apresentados os valores médios referentes ao pepsinogênio ao longo de 24 horas de coletas, realizado no último dia do período experimental. Não foi observada diferença entre os tratamentos

Gráfico 9 - Valores médios pH abomasal durante 24 horas de ovinos tratados ou não com omeprazol oral – São Paulo - 2016

Fonte: Deusdado, C. B. (2016)

Gráfico 10 - Valores médios pepsinogênio sérico durante 24 horas de ovinos tratados ou não com omeprazol oral – São Paulo - 2016

Fonte: Deusdado, C. B. (2016)

Legenda: A unidade de medida dos valores médios de pepsinogênio sérico está em UI/L

5 DISCUSSÃO

Durante o estudo, não houve intercorrências relevantes. O manejo e manutenção dos animais ocorreu conforme previsto, nenhum animal precisou sair do estudo, e as coletas de amostras foram analisadas de acordo com o planejamento.

Visando o tratamento e, principalmente, a prevenção de úlceras abomasais é relevante que tenha um fármaco de fácil administração e eficácia. Os fármacos que têm como finalidade inibir ou neutralizar a secreção ácida, que é fator de desenvolvimento da úlcera abomasal, são antiácidos orais, bloqueadores de histamina tipo 2 e os inibidores da bomba de prótons (IBP) (AHMED; CONSTABLE; MISK, 2002). Dentre os fármacos IBP, o omeprazol foi o primeiro a ser descoberto (LINDBERG et al., 1990), é o que tem maior quantidade de estudos, inclusive em animais, e é o único IBP que existe uma formulação veterinária, em pasta oral, pronta para uso. A formulação oral deve ser considerada em ovinos, pois essa espécie permite essa prática de manejo, tornando possível essa administração pelos tratadores, ou até mesmo se for feita formulação adequada, ser colocada na dieta.

O omeprazol na formulação de pasta oral, em ovinos adultos, foi de fácil administração, porém foi necessário o auxílio de uma balança de precisão para fracionar a dose de 4mg/kg, uma vez que a formulação é destinada para uso em equinos.

A vantagem do uso do omeprazol, é que, apesar de ter a meia vida plasmática baixa, esse fármaco inibe definitivamente a bomba de prótons, sendo preciso que ocorra nova síntese da bomba para que volte a ocorrer a secreção ácida (SACHS; SHIN; HUNT, 2010; RUIZ et al., 2012). Dessa maneira sua ação fica prolongada, que permite que o fármaco seja administrado uma vez a dia, facilitando o manejo desse pacientes, enquanto que outros fármacos que atuam na inibição da secreção ácida precisam de mais doses ao dia para fazerem efeito.

Não houve efeito da interação período e tratamento para os parâmetros de exame físico, mas houve efeito de período para as variáveis de frequência respiratória, movimento ruminal e temperatura corpórea. Apesar do efeito, os parâmetros do exame físico permaneceram dentro do intervalo fisiológico para a espécie durante todo o período experimental (PUGH, 2005), o que sugere que há segurança na administração de omeprazol oral em pasta, na dose de 4mg/kg,

utilizado durante 7 dias nessa espécie. No protocolo utilizado no estudo não foram observadas alterações nos parâmetros vitais, indicando que o uso de omeprazol oral em ovinos hígdos por período de até uma semana não comprometeu sua saúde.

Não foram encontrados muitos estudos que avaliaram o perfil bioquímico e hematológicos em ovinos ou outros animais que receberam omeprazol. No presente estudo não houve o aparecimento de efeitos colaterais, e de alterações no perfil bioquímico e hematológico, o que também foi demonstrado em estudos em humanos saudáveis que receberam omeprazol oral por período similar (HOWDEN; FORREST; REID, 1984; HOWDEN; REID, 1984).

Não houve efeito de tratamento no pH abomasal, que pode acontecer devido ao condicionamento adequado dos animais, que não estavam sob estresse, recebiam alimentação controlada e padronizada, e que, por serem ruminantes, têm um fluxo contínuo de alimentos, que causa estabilidade do pH maior ao longo do tempo.

A importância de avaliar o perfil renal e o pH sanguíneo, é que o uso de omeprazol poderia favorecer o acúmulo de ácido no organismo, uma vez que o ácido clorídrico será produzido e eliminado em menor quantidade, e isso poderia favorecer um desequilíbrio ácido-base, principalmente quando a função renal, que é o componente metabólico de controle do pH, estiver alterada. O pH sanguíneo também não teve influência do tratamento. Esse resultado é importante, pois comprova que a homeostase desses animais estava adequada, resultado do controle renal sobre o equilíbrio ácido-base, com uma correlação média positiva ($r = 0,322$).

Apesar de sempre dentro dos valores fisiológicos normais (PUGH, 2005), houve efeito da interação tratamento e período com diminuição dos valores de cálcio iônico ($P = 0,038$) e cloro plasmáticos ($P = 0,013$). Tal comportamento não foi descrito na literatura consultada para nenhuma espécie animal frente ao uso deste fármaco, mas foi encontrado estudo com gatos que receberam omeprazol sem efeito sob os eletrólitos (GOULD et al., 2016), e estudos em humanos com maior maior risco de fratura óssea com o uso de omeprazol, mas que não conseguiram comprovar relação de causa efeito. Acreditava-se que o uso de omeprazol poderia diminuir a absorção intestinal de cálcio e assim favorecer osteopatia e fraturas ósseas, mas não foi possível confirmar essa hipótese, e postula-se que talvez o uso de omeprazol seja comum com outras comorbidades que poderiam ser a causa do risco de fratura,

e que seu uso deve ser prolongado para poder encontrar essa associação (HANSEN et al., 2010; OH, 2011). Estudos a longo prazo devem ser conduzidos para verificarem esse aumento do cálcio iônico e sua relação com a reabsorção óssea.

Quanto ao cloro, não foi encontrado estudos que corroboraram com o resultado apresentado, porém foi encontrado relatos em humanos com diarreia congênita relacionada à uma alteração na absorção de eletrólitos no intestino, que provocam alta concentração de cloro de fecal com baixa concentração de cloro sérico, e o uso de omeprazol nesses casos têm mostrado efeito na redução da perda de cloro de intestinal (JO et al., 2016). Desse modo são necessários mais estudos para verificar o comportamento do cloro sérico com o uso de omeprazol.

A concentração sérica de pepsinogênio não teve efeito do tratamento durante o período do estudo. o que está de acordo com a literatura consultada, pois o uso de omeprazol oral em humanos saudáveis, não afetou a secreção de pepsinogênio (HOWDEN; FORREST; REID, 1984; HOWDEN; REID, 1984). Apesar de estudo com ruminantes com úlceras ter observado aumento do pepsinogênio sérico, esse só ocorreu em alguns animais (AUKEMA; BREUKINK, 1974). Isso corrobora com o fato de que apesar do pepsinogênio não ter todos seus mecanismos de ação completamente desvendados, fica aumentado, algumas vezes, frente à presença de úlceras; e, como os ovinos estudados estavam saudáveis, não era esperado que houvesse aumento desse peptídeo.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo pôde concluir que o uso de omeprazol oral em pasta, na dose de 4mg/kg, a cada 24 horas, durante 7 dias:

- ✓ foi seguro para ovinos hígidos, pois não comprometeu a saúde desses animais ao longo do experimento;
- ✓ não se mostrou eficiente em aumentar o pH abomasal em ovinos não estressados e saudáveis;
- ✓ diminuiu cálcio iônico plasmático e cloro plasmático, sem que acarretassem resultados importantes no período.

REFERÊNCIAS

- AHMED, A. F.; CONSTABLE, P. D.; MISK, N. A. Effect of orally administered omeprazol on abomasal luminal pH in dairy calves fed milk replacer. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 1, p. 97–102, 2005. Disponível em: <<Go to ISI>://000226587300015>.
- AHMED, F. A.; CONSTABLE, P. D.; MISK, N. a. Effect of an orally administered antacid agent containing aluminum hydroxide and magnesium hydroxide on abomasal luminal pH in clinically normal milk-fed calves. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 1, p. 74 – 79, 2002.
- ANDREWS, F. M.; SIFFERMAN, R. L.; BERNARD, W.; HUGHES, F. E.; HOLSTE, J. E.; DAURIO, C. P.; ALVA, R.; COX, J. L. Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses. **Equine veterinary journal. Supplement**, v. 29, n. 29, p. 81–6, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10696301>>.
- AUKEMA, J. J.; BREUKINK, H. J. Abomasal ulcer in adult cattle with fatal haemorrhage. **The Cornell Veterinarian**, v. 64, n. 2, p. 303 – 217, 1974.
- BANGAMBOKO, H.; SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M. Pepsinogen C in farm animals: A review. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 6, n. 6, p. 776–786, 2007.
- BISCARDE, C. E. A.; CARVALHO, V. S.; RODELLO, L. **Úlcera de abomaso em pequenos ruminantes**. Disponível em: <<http://www.milkpoint.com.br/radar-tecnico/ovinos-e-caprinos/ulcera-de-abomaso-em-pequenos-ruminantes-72577n.aspx>>. Acesso em: 7 jul. 2016.
- BRAGA, M. P.; BONA, C. De; INÊS, A. Inibidores da bomba de prótons : Revisão e análise farmacoeconômica Proton Pump Inhibitors : Review and Analysis Pharmacoeconomic. **Saúde**, p. 19–32, 2011.
- CHRISTENSEN, J. M.; LIMSAKUN, T.; SMITH, B. B.; HOLLINGSHEAD, N.; HUBER, M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiulcer agents in llama. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 24, n. 1, p. 23–33, 2001.
- CONSTABLE, P. D.; WITTEK, T.; AHMED, A. F.; MARSHALL, T. S.; SEN, I.; NOURI, M. Abomasal pH and emptying rate in the calf and dairy cow and effect of commonly administered therapeutic agents. (H. Navetat, F. Schelcher, Eds.) In: XXIV World Buiatrics Congress, Nice. **Anais...** Nice: European College of Bovine Health Management Science Forum, 2006.
- DE LIRA, M. a A.; SIMÕES, S. V. D.; RIET-CORREA, F.; PESSOA, C. M. R.; DANTAS, A. F. M.; NETO, E. G. M. Doenças do sistema digestório de caprinos e

ovinos no semiárido do Brasil. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 33, n. 2, p. 193–198, 2013.

FUBINI, S.; DIVERS, T. J. Abomasal ulcers. In: DIVERS, T. J.; PEEK, S. F. (Ed.). **Disease of dairly cattle**. 2. ed. [s.l.] Saunders Elseviers, 2008. p. 167 – 174.

GEEVASINGA, N.; COLEMAN, P. L.; WEBSTER, A. C.; ROGER, S. D. Proton Pump Inhibitors and Acute Interstitial Nephritis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 5, p. 597–604, 2006.

GOULD, E.; CLEMENTS, C.; REED, A.; GIORI, L.; STEINER, J. M.; LIDBURY, J. a.; SUCHODOLSKI, J. S.; BRAND, M.; MOYERS, T.; EMERY, L.; TOLBERT, M. K. A Prospective, Placebo-Controlled Pilot Evaluation of the Effect of Omeprazole on Serum Calcium, Magnesium, Cobalamin, Gastrin Concentrations, and Bone in Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, p. 779–786, 2016.

GRITTI, I.; BANFI, G.; ROI, G. S. Pepsinogens: physiology, pharmacology pathophysiology and exercise. **Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society**, v. 41, n. 3, p. 265–281, 2000.

GUARD, C. Úlceras abomasais. In: SMITH, B. P. (Ed.). **Medicina interna dos grandes animais**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2006. p. 760 – 762.

HANSEN, K. E.; JONES, A. N.; LINDSTROM, M. J.; DAVIS, L. A.; ZIEGLER, T. E.; PENNISTON, K. L.; ALVIG, A. L.; SHAFER, M. M. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 25, n. 12, p. 2510–2519, 2010.

HAVEN, M. L.; DAVE, K.; BURROW, J. a.; MERRITT, a. M.; HARRIS, D.; ZHANG, D.; HICKEY, G. J. Comparison of the antisecretory effects of omeprazole when administered intravenously, as acid-stable granules and as an oral paste in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 29, n. S29, p. 4 – 8, 1999.

HEIDE, H. G. van der. **Evaluation of serum pepsinogn as a diagnostic marker for parasitism in farmed red deer**. 2009. Universiteit Utrecht, 2009.

HOWDEN, C. W.; FORREST, J. a; REID, J. L. Effects of single and repeated doses of omeprazole on gastric acid and pepsin secretion in man. **Gut**, v. 25, n. 7, p. 707–10, 1984. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1432608&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

HOWDEN, C. W.; REID, J. L. Omeprazole , a Gastric ' Proton Pump Inhibitor ' : Lack of Effect on Renal Handling of Electrolytes and Urinary Acidification. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 26, p. 639–640, 1984.

JO, H. C.; YOON, J. S.; JANG, J. Y.; SOHN, Y. B.; LEE, J. H. Oral Proton Pump Inhibitor for Treatment of Congenital Chloride Diarrhea. **Neonatal Medicine**, v. 23, n. 1, p. 59–63, 2016.

KHODAKARAM-TAFTI, A.; HAJIMOHAMMADI, A.; AMIRI, F. Prevalence and pathology of abomasal abnormalities in sheep in southern iran. **Bulgarian Journal of Veterinary Medicine**, v. 18, n. 3, p. 270–276, 2015.

LINDBERG, P.; BRANDSTROM, A.; WALLMARK, B.; MATTSSON, H.; RIKNER, L.; HOFFMAN, K.-J. Omeprazole: the first proton pump inhibitor. **Medicine Research Reviews**, v. 10, n. 1, p. 1–54, 1990.

LITTLE, T. M.; HILLS, F. J. Design and Analysis. In: **Agricultural experimentation**. New York: John Wiley & Sons, 1978. p. 350.

MESARIČ, M. Role of serum pepsinogen in detecting cows with abomasal ulcer. **Veterinarski arhiv**, v. 75, n. 2, p. 111–118, 2005. Disponível em: <http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=93162>.

MORGADO, A. A. **Avaliação ultrassonográfica , radiológica e do perfil metabólico de ovinos tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina**. 2013. Dissertação (mestrado). Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, 2013.

MORGADO, A. A.; NUNES, G. R.; MARTINS, A. S.; HAGEN, S. F. C.; RODRIGUES, P. H. M.; SUCUPIRA, M. C. A. Metabolic profile and ruminal and abomasal pH in sheep subject to intravenous ranitidina. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 34, n. 1, p. 17 – 22, 2014.

OH, S. Proton pump inhibitors: Uncommon adverse effects. **Australian Family Physician**, v. 40, n. 9, p. 705–708, 2011.

POULSEN, K. P.; SMITH, G. W.; DAVIS, J. L.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of oral omeprazole in llamas. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 28, n. 6, p. 539–543, 2005.

PUGH, D. G. Apêndice III: Conversões e valores normais. In: PUGH, D. G. (Ed.). **Clínica de ovinos e caprinos**. 1. ed. New York: Roca, 2005. p. 501 – 505.

ROBINSON, M. Review article : the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors – overview and clinical implications. **Alimentary Pharmacology and Therapeutic**, v. 20, p. 1–10, 2004.

RUIZ, J. D.; ZULUAGA, D. A.; GUTIERREZ, J. V.; GARCÍA, S. C.; TORO, J.; ARISTIZÁBAL, S. M. A. Effect evaluation of the feeding , and administration of omeprazole pellets orally on gastric juice pH in adult horses. **Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia**, v. 7, n. 1, p. 50–61, 2012.

SACHS, G.; SHIN, J. M.; HUNT, R. Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion. **Current Gastroenterology Reports**, v. 12, n. 6, p. 437–447, 2010.

SAMLOFF, I. M.; STERMMERMANN, G. N.; HEIEBRUN, L. k. Elevated serum pepsinogen I and II levels differ as risk factors for duodenal ulcer and gastric ulcer. **Gastroenterology**, v. 90, n. 3, p. 570 – 576, 1986.

SAMPAIO, I. B. M. Estatística aplicada à experimentação animal. **Fundação de ensino e pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia**, p. 221, 1998.

SILVA FILHO, A. P.; AFONSO, J. A. B.; COSTA, N. D. A.; SOUZA, J. C. de A.; DANTAS, A. C.; COSTA, N. de A.; MENDONÇA, C. L. Achados clínicos de bovinos com úlceras de abomaso. **Veterinária e Zootecnia**, v. 19, n. 2, p. 196–206, 2012.

SPINOSA, H. S. Medicamentos que interferem nas funções gastrintestinais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Ed.). **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 395 – 406.

TASAKA, A. C. Anti-inflamatórios não esteroidais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Ed.). **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 249.

VILLA FILHO, P. C. **Utilização de omeprazol em vacas leiteiras com presença de sangue oculto nas fezes**. 2014. Dissertação (mestrado). Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária. Universidade de Brasília, 2014.

WANG, Z.; GOONEWARDENE, L. a. The use of mixed models in the analysis of animal experiments with repeated measures data. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 84, n. 1, p. 1–11, 2004.