ALINE ALBERTI MORGADO

**Avaliação ultrassonográfica, radiológica e do perfil metabólico de
ovinos tratados com diferentes protocolos de administração de
ranitidina**

**SÃO PAULO
2013**

ALINE ALBERTI MORGADO

**Avaliação ultrassonográfica, radiológica e do perfil metabólico de
ovinos tratados com diferentes protocolos de administração de
ranitidina**

**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**

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientadora:

Prof^ª. Dr^ª. Maria Claudia Araripe Sucupira

São Paulo

2013

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.2828
FMVZ

Morgado, Aline Alberti

Avaliação ultrassonográfica, radiológica e do perfil metabólico de ovinos tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina / Aline Alberti Morgado. -- 2013.
68 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2013.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Maria Claudia Araripe Sucupira.

1. Antagonista H2. 2. Ruminantes. 3. Motilidade digestória. 4. pH abomasal. 5. Contração reticular. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação ultrassonográfica, radiológica e do perfil metabólico de ovinos tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina", protocolado sob o nº 2271/2011, utilizando 5 (cinco) ovinos, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Maria Claudia Araripe Sucupira e do Prof. Dr. Stefano Carlo Filippo Hagen, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 17/8/2011.

We certify that the Research "Ultrasonographic and radiological evaluation and metabolic profile of sheep treated with administration protocols of ranitidine", protocol number 2271/2011, utilizing 5 (five) sheep, under the responsibility Profa. Dra. Maria Claudia Araripe Sucupira and Prof. Dr. Stefano Carlo Filippo Hagen, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 8/17/2011.

São Paulo, 18 de agosto de 2011.

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: MORGADO, Aline Alberti

Título: Avaliação ultrassonográfica, radiológica e do perfil metabólico de ovinos tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina

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: _____

*Aos meus amados pais, que muito se empenham para alavancar
meu desenvolvimento pessoal e profissional;*

*Ao meu querido Lázaro , que de forma carinhosa e compreensiva
sempre me apoia e auxilia a evoluir;*

Aos adoráveis e singulares carneiros 107, 110, 121, 160 e 171;

A vocês dedico esta obra

AGRADECIMENTOS

Agradeço à **professora Macau** pelos mais de sete anos de orientação e amizade. Admiro sua força e integridade e lhe sou muito grata pelos ensinamentos e por todo o carinho e paciência. Muito obrigada por fazer parte da minha história, por ter despertado meu interesse para a pesquisa e por me ajudar a ser quem eu sou hoje. Amo você, professora!

Era uma vez um carneiro com as contrações reticulares mais didáticas do mundo. Um belo dia as contrações desse animal mostraram-se esquisitas ao exame ultrassonográfico, muito diferentes do padrão encontrado até o momento. Fiquei intrigada e preocupada porque o início do experimento estava próximo e eu não podia excluir um animal. Mostrei as imagens para o professor Stefano, que sugeriu a realização do exame radiográfico. No entanto, ele percebeu meu descontentamento com ligeiro ar de desespero e com o tom de voz mais tranquilo possível proferiu algo mais ou menos assim: “Aline, não interprete esse episódio como deletério ao seu experimento. Ele deve ser visto como algo bom, pois acabou de mostrar a validade de um dos nossos objetivos. Acabamos de comprovar que a ultrassonografia é importante e válida para a avaliação do retículo. Talvez isso se mostre mais relevante do que o resultado encontrado no experimento inteiro.” Tempos depois, lendo o livro *She* percebi que naquele dia o professor utilizou sua “natureza águia”, ampliando um ponto da visão o suficiente para enxergar algo em escala macro. **Prof. Stefano**, o senhor me ensinou muito mais do que realizar os exames e interpretar as imagens. Muito obrigada!

Giovanna, você foi meu braço direito para a realização desse estudo, estando presente desde a padronização da técnica ultrassonográfica até as últimas tentativas de sutura das fístulas ruminais. Você não me abandonou em nenhum momento, mesmo nas coletas mais difíceis, quando a exaustão era evidente. Obrigada por ter compartilhado a “*fragrância ovis*” até a última gota do frasco. Sem sua ajuda e companheirismo tudo teria se tornado muito mais difícil.

Agradeço ao **Agnaildo** por ter me ajudado a cuidar do ambiente e dos animais não só durante o experimento, mas também antes e depois dele. Agradeço também por todo auxílio e dedicação nos dias de treinamento e colheitas de amostras, inclusive das imagens radiográficas.

Agradeço ao **Dinho** por sempre estar disposto a ajudar no que fosse preciso e por ter paciência com nossa bagunça no galpão de aves.

Agradeço à **Clara** por sempre me socorrer e por me capacitar para a execução de diversas técnicas, desde os tempos da primeira Iniciação Científica. Agradeço também pela ajuda nas análises e pela paciência.

Agradeço à **Claudia, Marli, Maria Helena, Maú, e Samantha** por me ensinarem a manejar os aparelhos laboratoriais necessários.

Agradeço ao pessoal da Cirurgia de Grandes Animais, em especial ao **Júlio**, por realizarem as cirurgias para implantação das fístulas abomasais, por toda a assistência e ajuda.

Agradeço à **Geni** e à equipe anestésica que participou das cirurgias.

Agradeço ao **Hugo** por ter realizado os exames radiográficos em todos os períodos, sempre com sorriso no rosto e dizendo que não estávamos atrapalhando. Sua ajuda foi fundamental!

Agradeço à **Silvana** pela participação na interpretação das imagens radiográficas e por sempre se mostrar acessível para sanar minhas dúvidas.

Agradeço ao **Ronaldo, Loraine e Juliana**, residentes do Hospital de Ruminantes em 2012, por me ajudarem a cuidar dos carneiros após o término do experimento.

Agradeço à **Marilene** e ao **prof Dr Luis Claudio** por gentilmente disponibilizar o equipamento ultrassonográfico utilizado.

Agradeço imensamente ao **prof Paulo Mazza** pela realização das complexas análises estatísticas, pelos ensinamentos e pela paciência ao explicar e re-explicar tudo.

Agradeço às minhas colegas de equipe **Alê, Priscilla, Rebeca, e Vanessa** pelo apoio moral e à **Alê** e à **Priscilla** por se disponibilizarem a ajudar.

Agradeço ao **Lázaro** e ao **meu pai** por muitas vezes terem me acompanhado nas noites de experimento para as administrações da ranitidina.

Agradeço às agências de fomento CAPES e FAPESP, pela concessão de bolsa durante seis e 18 meses, respectivamente.

Agradeço a todos os que me auxiliaram de alguma maneira, mesmo que de forma pontual. Cada ajuda foi muito valiosa, obrigada!

RESUMO

MORGADO, A. A. **Avaliação ultrassonográfica, radiológica e do perfil metabólico de ovinos tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina.** [Ultrasonographic, radiological and metabolic profile evaluation of sheep treated with different protocols of ranitidine]. 2013. 68 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

O rebanho ovino brasileiro tem se intensificado, o que predispõe à maior incidência de transtornos digestivos, como a úlcera de abomaso. A ranitidina é utilizada na prevenção e tratamento desta afecção, no entanto há pouca informação sobre a indicação parenteral deste fármaco para a espécie ovina. São escassas as informações a respeito das alterações metabólicas concomitantes, assim como do comportamento do sistema digestório. Nesse estudo foram utilizados cinco ovinos, machos, hígdos, providos de cânula ruminal e abomasal em delineamento experimental Quadrado Latino 5 x 5, com arranjo fatorial de tratamentos 2 x 2 + 1. Foram testadas as doses de 1mg/kg e 2mg/kg, administradas por via intravenosa, (IV) a cada 12 (BID) e a cada 8 horas (TID) em relação ao grupo controle, tratado com 1 mL de solução fisiológica por 25 kg, IV, BID. Maiores concentrações de proteína total, cálcio, sódio e hemoglobina, maiores atividades de AST e aumento do pH abomasal por 150 minutos foram observados em todos os animais que receberam o fármaco, independentemente de dose e frequência. No grupo tratado BID houve diminuição do número de leucócitos. Na frequência TID houve aumento das concentrações de creatinina e diminuição do cortisol plasmático. Os tratamentos 1 mg/kg TID e 2 mg/kg BID aumentaram o número de hemácias, diminuíram o intervalo entre as contrações reticulares e as concentrações séricas de pepsinogênio. Não foram observadas alterações na dinâmica dos fluidos, no pH ruminal, nas funções vitais e na amplitude das contrações reticulares. A radiografia contrastada foi útil para a avaliação da motilidade abomasal e intestinal. A ultrassonografia em modo-M revelou-se de grande valia na avaliação da amplitude e duração da curva de contração reticular e do intervalo entre as contrações.

Palavras-Chaves: Antagonista H₂. Ruminantes. Motilidade digestória. pH abomasal. Contração reticular.

ABSTRACT

MORGADO, A. A. **Ultrasonographic, radiological and metabolic profile evaluation of sheep treated with different protocols of ranitidine.** [Avaliação ultrassonográfica, radiológica e do perfil metabólico de ovinos tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina]. 2013. 68 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

The brazilian sheep production intensified, predisposing to increased incidence of digestive disorders such as abomasal ulcers. Ranitidine is used to prevent and treat this disease, however there is little information about the use of parenteral form of the drug in sheep. Data about the concomitant metabolic changes, as well as the behavior of the digestive system is scant. In this study, we used five healthy male sheep with ruminal and abomasal cannula. A Latin Square experiment 5 x 5 with 2 x 2 + 1 factorial arrangement of treatments was run. Four levels of 1mg/kg and 2mg/kg administered intravenously (IV) every 12 (BID) and every 8 hours (TID) was compared to the control group, treated with 1 mL of saline per 25 kg, IV, BID. Higher concentrations of total protein, calcium, sodium and hemoglobin, increased AST activity and increased pH abomasum for 150 min were observed in all animals receiving the drug, regardless of dose and frequency. The BID treatment groups showed decrease the number of leukocytes. Increase of creatinine concentrations and decrease of plasma cortisol were observed in the TID group. Treatments 1 mg/kg TID and 2 mg/kg BID increased the number of red blood cells, decreased the interval between reticular contractions and serum pepsinogen. No changes were observed in fluid dynamics, the ruminal pH, vital functions and amplitude of reticular contractions. Contrast administered through abomasal cannula allowed the evaluation of abomasal and intestinal motility by radiography. The M-mode ultrasonography proved valuable in characterizing reticular contraction by the interval of contractions and a contraction curve correlating amplitude and time and.

Keywords: H₂ antagonists. Ruminants. Digestive motility. Abomasum pH. Reticular contraction.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 ABOMASO E ÚLCERA ABOMASAL	13
2.2 RANITIDINA	16
2.3 ULTRASSONOGRRAFIA	20
2.4 RADIOGRAFIA CONTRASTATA	22

CAPÍTULO 1 – Motilidade, cinética e pH dos compartimentos gástricos e do perfil metabólico de ovinos submetidos a administração intravenosa de ranitidina

3 INTRODUÇÃO.....	25
4 MATERIAL E MÉTODOS	28
5 RESULTADOS.....	33
6 DISCUSSÃO	40
7 CONCLUSÃO	46

CAPÍTULO 2 – Radiografia contrastada do abomaso e intestinos e pH abomasal de ovinos tratados com ranitidina parenteral

8 INTRODUÇÃO.....	47
9 MATERIAL E MÉTODOS	49
10 RESULTADOS	51
11 DISCUSSÃO.....	60
12 CONCLUSÃO.....	63

13 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
-------------------------------------	-----------

REFERÊNCIAS.....	65
-------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

A criação intensiva e semi-intensiva visa o aumento da produtividade animal, com ciclos de produção mais curtos e eficientes. Esse sistema alicerça-se no oferecimento de grande quantidade de concentrado energético para o rebanho.

A alteração da proporção natural fibra:concentrado contribui para a maior produtividade, mas também estimula a incidência de transtornos digestivos, como rumenites, meteorismo, acidose láctica ruminal, úlcera abomasal e deslocamento de abomaso.

O diagnóstico preciso de alguns desses transtornos ainda é difícil devido à complexidade de acesso do trato digestório. O uso da endoscopia, já corriqueiro em monogástricos, não possui valia para os ruminantes por suas características anatômicas e pela contínua secreção de conteúdo dos pré-estômagos e abomaso.

O exame ultrassonográfico em modo-B tem revelado grande eficiência na avaliação do trato digestório dos poligástricos, no entanto a técnica não é amplamente difundida e são raros os trabalhos em caprinos e ovinos. Ademais, ainda não foram relatados estudos com utilização da ultrassonografia em modo-M para exame do trato gastrointestinal dos ruminantes.

A superação da dificuldade diagnóstica, todavia, não tem sido o único desafio para tais enfermidades. Alguns tratamentos específicos ainda são pouco conhecidos e/ou aplicados em ruminantes, especialmente nos adultos, como nos casos de úlcera de abomaso.

Para tratar úlcera péptica em monogástricos indica-se o uso oral de antagonistas de receptores H_2 ou de bloqueadores da bomba de prótons. Os primeiros, em especial a ranitidina, têm sido também indicados para ruminantes, porém são raros os estudos da administração parenteral em animais adultos e não foram encontrados trabalhos que demonstrem a eficácia do medicamento após metabolização ruminal quando administrados pela via oral.

Há comprovação de que a ranitidina atua como pró-cinético em algumas espécies, mas pouco se sabe sobre seu efeito no organismo dos ruminantes. Dessa forma, a escassez de informações sobre dose e efeitos da administração intravenosa da ranitidina em ruminantes adultos, o desafio da avaliação da

motilidade e do diagnóstico de enfermidades do trato gastrointestinal motivaram o presente estudo.

Diante de tal carência de informações objetivou-se estudar os efeitos da administração intravenosa de ranitidina por meio da avaliação das motilidades reticular, abomasal e intestinal, da cinética de rúmen, do pH ruminal e abomasal e do perfil metabólico de ovinos tratados com diferentes protocolos do fármaco.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Nesta seção encontra-se um panorama geral sobre abomaso e úlceras abomasais, sobre a atuação da ranitidina em diferentes espécies, bem como sobre ultrassonografia e radiografia do trato gastrointestinal dos ruminantes.

2.1 ABOMASO E ÚLCERA ABOMASAL

O abomaso é o quarto compartimento estomacal dos ruminantes e, assim como o estômago unicavitário dos monogástricos, é composto pelas regiões pilórica, fúndica e corpo, sendo responsável pela digestão química do alimento (KÖNIG; LIEBICH, 2006).

A região fúndica é o principal local para a secreção do ácido clorídrico, que é produzido pelas glândulas tubulares compostas e secretado pelas células parietais da mucosa. O piloro é uma constrição que separa a região pilórica do duodeno, cuja função é acumular o bolo alimentar antes que este seja propulsado para a primeira porção do intestino (ARGENZIO, 2006; KÖNIG; LIEBICH, 2006; LEEK, 2006).

Além do ácido clorídrico, o abomaso também é secretor de pepsinogênio. É responsável pela digestão ácida e enzimática do substrato parcialmente degradado pelos pré-estômagos e pela estabilização do fluxo de propulsão do conteúdo para o duodeno. Seu pH fisiológico mantém-se ao redor de 3,0 (LEEK, 2006).

A região fúndica e o corpo do abomaso mostram variações tônicas com pequenos movimentos perceptíveis, enquanto a porção pilórica se submete a movimentos peristálticos típicos, com cerca de seis contrações por minuto (LEEK, 2006).

A motilidade abomasal pode ser aumentada pela alimentação ou apenas pela visualização do alimento. Porém, alguns fatores causam sua redução, como distensão anormal do rúmen, retículo e/ou omaso; presença de ácidos ou soluções hipo ou hiperosmóticas no duodeno; úlceras abomasais; acidificação do pH abomasal; ostertagiose, pois o parasita aumenta a produção de gastrina; tamanho

de partículas e conteúdo de fibra da dieta; infecção duodenal; e alta concentração de ácidos de cadeia curta, por exemplo em dietas ricas em concentrados (LEEK, 2006).

As úlceras abomasais ocorrem principalmente em bovinos e resultam do desequilíbrio dos mecanismos de defesa da mucosa gástrica, cuja origem é multifatorial. Excesso de pepsina; traumas diretos; distensão abomasal; utilização de corticóides exógenos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs); estresse; e hiperacidez, inclusive por excesso de ácidos graxos de cadeia curta, podem desencadear a doença (OGILVIE, 2005; BORGES; MOSCARDINI, 2007; FECTEAU; WHITLOCK, 2009).

Os corticóides e AINEs atuam como inibidores da produção de muco protetor por alterarem a produção das prostaglandinas (PGs), substâncias importantes para diversas atividades biológicas, inclusive para a prevenção de úlceras gástricas (TASAKA, 2011).

É a ação vasodilatadora fisiológica das PGs (em especial a PGE_2) na mucosa estomacal que proporciona o tamponamento pelo bicarbonato e consegue atenuar a ação corrosiva do ácido clorídrico (HCl). Quando esses mediadores são inibidos pelos AINEs ocorre erosão da mucosa devido à falta de neutralização do HCl (TASAKA, 2011).

Acreditava-se que o efeito antiúlcera da prostaglandina resultasse de sua ligação aos receptores específicos localizados na membrana das células gástricas parietais, porém estudos recentes relatam efeito mais potente do que o que se poderia esperar pela simples inibição da secreção de HCl e pepsina. Atualmente credita-se também à prostaglandina efeito citoprotetor, ainda não totalmente esclarecido (PALERMO-NETO; ARRUDA; MADUREIRA, 2011).

As perdas econômicas decorrentes das úlceras abomasais não são facilmente estimadas e podem passar despercebidas, mas sabe-se que a queda na produção, o menor consumo de alimentos e a diminuição do ganho de peso são consequências da enfermidade (WALLACE; REECY; WILLIAMS, 1994; RADOSTITS et al., 2002).

As úlceras podem ocasionar tanto indigestão crônica com mínima hemorragia do abomaso como hemorragia abomasal aguda com indigestão, melena, e até perfuração, resultando em peritonite focal aguda dolorosa, peritonite aguda difusa e morte rápida (RADOSTITS et al., 2002).

Em muitos casos o diagnóstico da enfermidade é baseado nas manifestações clínicas e na anamnese. Há relatos de que dor adominal moderada, anorexia parcial, diminuição da motilidade e meteorismo ruminal e/ou anemia têm alta correlação com a presença de úlcera em bovinos (WALLACE; REECY; WILLIAMS, 1994; GUARD, 2006). A quantidade de fezes pode estar normal ou reduzida e o estrume pode se mostrar com aspecto rançoso pelo longo tempo de trânsito, com melena ou até mesmo normal. Já foi comprovado, no entanto, que cerca de 2/3 dos animais acometidos apresentaram sangue oculto nas fezes (GUARD, 2006).

As úlceras abomasais são definidas como pépticas ou não pépticas. As primeiras são atribuídas à autodigestão da mucosa localmente lesionada. As segundas aparecem em processos inflamatório-necróticos (traumas por corpo estranho, tuberculose, micose) ou enfermidades tumorais (leucose, carcinoma). (BRAUN, 2005).

Elas podem ser classificadas ainda como não perfurantes ou perfurantes. As úlceras não perfurantes são divididas em não sangrantes (tipo I) e úlceras com perda grave de sangue (tipo II). As úlceras perfurantes podem estar associadas à peritonite local (tipo III) ou à peritonite difusa (tipo IV). Os sinais clínicos resultantes das úlceras variam muito e dependem do tipo e localização da lesão (BRAUN, 2005; GUARD, 2006; FECTEAU; WHITLOCK, 2009).

O objetivo do tratamento das úlceras dos tipos I e II é suprimir as doenças concomitantes, com redução do estresse e correção dos problemas da dieta. Em geral as úlceras do tipo I se resolvem com o adequado tratamento das doenças primárias. O manejo para as úlceras do tipo II deve restaurar o volume sanguíneo com fluidoterapia ou transfusão de sangue (FECTEAU; WHITLOCK, 2009).

O tratamento sintomático pode incluir a restrição de carboidratos na dieta, administração oral de antiácidos e catárticos, antibioticoterapia e transfusões sanguíneas (WALLACE; REECY; WILLIAMS, 1994).

A cura da úlcera ocorre pela contração e cicatrização da ferida. Para iniciar esse processo a secreção de ácido clorídrico deve ser interrompida para que o muco protetor recubra a lesão na mucosa. Dessa forma, o tratamento específico para a úlcera consiste na redução da secreção de HCl pelas células parietais por meio de fármacos que competem pelos receptores histaminérgicos do tipo H₂ (WALLACE; REECY; WILLIAMS, 1994).

2.2 RANITIDINA

A secreção de ácido clorídrico abomasal ocorre por meio da ação da acetilcolina, da gastrina e da histamina diretamente nas células parietais, e por ação das duas primeiras nas células semelhantes às enterocromafins (SEC), resultando na liberação de histamina (ARGENZIO, 2006; GUYTON; HALL, 2011).

A inibição de ao menos uma dessas substâncias ou de apenas um de seus receptores pode bloquear toda a secreção ácida (DOWLING, 1995). Assim, os fármacos pertencentes ao grupo dos antagonistas histaminérgicos de receptores tipo H_2 são utilizados com eficiência no tratamento e profilaxia de lesões gastrointestinais agravadas pela secreção ácida em humanos (GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989), cães, gatos, equinos e, até mesmo, em ruminantes (SPINOSA, 2011).

De maneira geral, graças ao desenvolvimento de métodos mais efetivos no diagnóstico das lesões gástricas, a indicação dos antagonistas de receptores H_2 é cada vez maior em medicina veterinária (SPINOSA, 2011). A recomendação para ruminantes, todavia, ainda é modesta.

A ranitidina, a cimetidina, a famotidina e a nizatidina são os fármacos pertencentes a este grupo de medicamentos. Promovem a redução na secreção gástrica de ácido clorídrico e pepsina pelas células parietais de maneira competitiva e reversível (BOOTHE, 2003; GUARD, 2006).

A cimetidina foi um dos primeiros fármacos dessa categoria a ser utilizado. No entanto, seu uso foi preterido após se observarem ginecomastia em homens, efeitos antiandrogênicos e anormalidades hematológicas em humanos tratados por longo tempo (GELWAN; SCHMITZ; CRESCENS PELLECCIA, 1986; SPINOSA, 2011). Somado a isso, as doses de 4 a 16 mg de cimetidina por kg de peso vivo, por via oral, não se mostraram eficazes em aumentar o pH do fluido abomasal de bovinos (WALLACE; REECY; WILLIAMS, 1994; GUARD, 2006).

A famotidina e a nizatidina são medicamentos mais modernos, utilizados com frequência em medicina humana, porém ainda pouco empregados em medicina veterinária devido ao elevado custo.

A ranitidina possui ação semelhante à nizatidina, é 5 a 10 vezes mais potente que a cimetidina e 3 a 20 vezes menos potente que a famotidina no tratamento e prevenção de muitas desordens associadas à secreção de ácido

gástrico. A famotidina, apesar de ser mais potente e apresentar menos efeitos colaterais que a ranitidina, é menos biodisponível. A ranitidina possui efeito mais duradouro que a cimetidina e apresenta pouca influência sobre o fluxo sanguíneo hepático, sobre o metabolismo de outros fármacos e sobre a atividade androgênica. Devido à sua eficácia e tolerabilidade, deve ser priorizada quando a supressão de HCl for preconizada (GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989; BOOTHE, 2003; ROMICH, 2005; XAVIER; RIGHI; BERNARDI; 2011).

A ranitidina é, então, o antagonista H_2 mais indicado em veterinária, em especial para as espécies ruminantes. Para esses animais, a principal via de administração recomendada até o momento é a oral e prescrevem-se doses elevadas, provavelmente devido à sua baixa biodisponibilidade (DOWLING, 1995; SPINOSA, 2011).

A maioria dos estudos, no entanto, avalia a resposta da ranitidina em bezerros. Fecteau e Whitlock (2009) observaram que foram necessários entre 10 e 50 mg de ranitidina por quilo, três vezes ao dia, via oral, para elevar o pH abomasal de bezerros. Essa dose é sete a 35 vezes a recomendada para humanos.

Não foram encontrados, porém, trabalhos que comprovem a eficácia do fármaco após metabolização ruminal e são raros os estudos da administração parenteral desses agentes em poligástricos adultos. Há indicação de 1,5mg/kg de ranitidina a cada 8 horas (TID), por via intravenosa, para bezerros ou para animais de alto valor comercial (FUBINI; DIVERS, 2008), mas pouco se sabe sobre os efeitos do fármaco nos ruminantes adultos.

A meia-vida de eliminação normal da ranitidina em humanos é de duas a três horas e indica-se administração a cada 12 horas. (GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989). Em cães Beagle tratados com 5mg/kg do fármaco a meia vida de eliminação foi de quatro horas. Em equinos tratados com 2,2mg/kg, por via intravenosa, o tempo de permanência no organismo foi de 113 minutos (BOOTHE, 2003).

Estudos com humanos saudáveis revelaram que a ranitidina administrada por via oral ou intravenosa produziu inibição dose-dependente da secreção de ácido gástrico. Em humanos normais e com úlcera gástrica a administração de 150mg ou 300mg diários de ranitidina, fornecidos em uma ou duas doses, reduziu o número de leituras com baixos valores de pH gástrico. Devido ao padrão circadiano da

secreção ácida em humanos, tal resultado foi verificado predominantemente com a inibição noturna do HCl (GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989).

Diferentemente dos humanos, nos animais ruminantes adultos há fluxo constante de ingesta para o abomaso, de tal modo que o pH luminal permanece na faixa de 2,1 a 2,2 em animais saudáveis (CONSTABLE et al., 2006).

Existe a sugestão de que altas doses de ranitidina (15mg/kg IV e 45mg/kg VO) possam aumentar o pH abomasal de ovinos, porém o elevado custo do tratamento inviabilizaria tal indicação (DOWLING, 1995). Em cães, doses de 1 a 2 mg/kg (IV, IM, ou VO) suprimiram por mais de oito horas a secreção ácida (DOWLING, 1995).

A ranitidina, administrada por via oral ou intravenosa, foi efetiva como antiácido na prevenção de úlceras decorrentes de estresse em humanos criticamente doentes. O fármaco se mostrou eficiente também na prevenção ou tratamento de danos gastrointestinais causados pelo uso de anti-inflamatórios não esteroidais (GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989).

Embora a maioria dos antagonistas de receptores H_2 em doses capazes de inibir a secreção de ácido clorídrico não afete a motilidade gastrointestinal, comprovou-se que a ranitidina atua como pró-cinético no trato digestório devido à sua ação anticolinesterásica. (BERTACCINI; SCARPIGNATO, 1982; XAVIER; RIGHI; BERNARDI, 2011). Os resultados sugerem que os efeitos da ranitidina sobre a motilidade sejam independentes de sua atividade antissecretória (FIORAMONTI et al., 1984).

A administração intraperitoneal tanto de 2 mg/kg como de 20mg/kg de ranitidina acelerou o esvaziamento gástrico em ratos (BERTACCINI; SCARPIGNATO, 1982). Cães conscientes tratados por via intravenosa com 3mg/kg de ranitidina apresentaram estímulo do pico da atividade gastrointestinal e aumento da duração dos ciclos do complexo mioelétrico migratório até seis horas após administração do fármaco (FIORAMONTI et al., 1984).

A ranitidina vem sendo utilizada no tratamento de doenças gastrointestinais há décadas graças à ausência de reações adversas graves. Efeitos colaterais têm sido relatados com baixa incidência e, dentre eles, casos de hepatite mista e hepatite colestática ocorrem geralmente por hipersensibilidade (BERTACCINI; SCARPIGNATO, 1982; MALFARÁ; SOUZA; QUEIROZ, 2005).

Diferentemente da estrutura química da cimetidina, que possui um anel imidazol, a ranitidina contém em sua fórmula um anel furano. Muitos compostos imidazóis inibem a função mono-oxigenase hepática por meio da sua ligação direta com o citocromo P450, causando retardo no metabolismo de drogas como a varfarina, a antipirina (fenazona) e o diazepam. O anel furano, por sua vez, liga-se fracamente ao citocromo P450, resultando em mínimos efeitos no metabolismo hepático de outros fármacos (HENRY et al., 1980; GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989).

Hepatotoxicidade, caracterizada pelo aumento das atividades das enzimas hepáticas e com lesão hepatocelular comprovada por biopsia, tem sido raramente relatada em humanos tratados com ranitidina (GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989). Estudos com animais mostraram que a administração crônica de doses superiores a 100mg/kg de ranitidina causam hepatotoxicidade de maneira dose dependente (FISHER; LE COUTEOUR, 2001). Em ratos com modesta inflamação do fígado verificou-se maior toxicidade da ranitidina, com dano hepatocelular marcado por aumento nas atividades de AST e ALT e lesão colestática identificada pelo incremento na atividade da GGT (LUYENDYK et al., 2003).

Alterações hematológicas, como trombocitopenia e agranulocitose, foram relatadas esporadicamente em pequeno número de pacientes humanos (GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989).

Quando administrada por via oral apenas 30% da ranitidina é excretada na urina sem ser metabolizada, enquanto que para a administração intravenosa cerca de 70% do fármaco eliminado não é metabolizado (GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989).

A insuficiência renal aguda pode desencadear a neurotoxicidade causada pela ranitidina. Quando há lesão renal, o aumento da sensibilidade do sistema nervoso central pode contribuir para sua toxicidade (NAKADA et al., 1996). Concluiu-se que a concentração plasmática de ranitidina é mais sensível a alterações na eliminação renal a hepática. Sendo assim, em pacientes com insuficiência renal recomenda-se o uso de metade da dose normal de ranitidina, pois a meia-vida de eliminação torna-se de duas a três vezes maior que em indivíduos sem a doença (GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989).

Considerando as informações encontradas quanto à ação da ranitidina no bloqueio da secreção de ácido clorídrico, seus efeitos pró-cinéticos e a falta de

definições sobre doses e efeitos da ranitidina nos ruminantes adultos, ressalta-se a importância de estudos que os esclareçam ou complementem.

2.3 ULTRASSONOGRAFIA

A endoscopia não é um meio diagnóstico elucidativo para o exame do trato gastrointestinal de ruminantes devido às suas características anatômicas e à contínua secreção de conteúdo dos pré-estômagos e abomaso.

Como ferramenta alternativa para avaliação do trato digestório pode-se empregar a ultrassonografia. Ela é caracterizada por ser não invasiva, não apresentar efeito colateral conhecido, fornecer imagens de forma rápida, em tempo real e sem necessidade de sedação do animal. Além disso, tem sido considerada como o melhor meio diagnóstico para investigar desordens digestivas nos ruminantes (BRAUN, 2009).

O desenvolvimento tecnológico tem barateado cada vez mais o custo desse exame, permitindo que seu emprego se torne mais frequente na medicina veterinária.

Essa técnica vem sendo utilizada com sucesso na avaliação do retículo, omaso, abomaso e algumas porções do intestino, fornecendo informação diagnóstica importante aos clínicos e evitando realização de exame invasivo, como a laparotomia exploratória (STREETER; STEP, 2007). Também já há estudos sobre a avaliação ultrassonográfica do rúmen de bovinos (BRAUN; SCHWEIZER; TRÖSCH, 2013) e caprinos (BRAUN; JACQUAT; HÄSSIG, 2011; BRAUN; JACQUAT; STEININGER, 2013).

O exame ultrassonográfico do retículo é realizado com transdutores de 3,5 a 5 MHz. As imagens são obtidas nos planos sagitais e transversais adjacentes à cartilagem xifóide. O retículo normal relaxado possui parede ecogênica e espessa, que aparece como meia-lua crescente junto ao diafragma e à parede cranioventral do corpo (STREETER; STEP, 2007; BRAUN, 2009; KANDEEL et al., 2009).

No instante do relaxamento a face cranial do retículo encontra-se em contato com o diafragma, a ventral em contato com a parede abdominal, a caudal com o

átrio ruminal, a face direita com o fígado e a esquerda com o baço. Localizado caudoventralmente ao retículo está o omaso, principalmente em fêmeas em final de gestação (STREETER; STEP, 2007).

O retículo normalmente apresenta uma contração por minuto, geralmente bifásica. A primeira fase é incompleta, em que o pólo ventral do órgão se desloca do nível da cartilagem xifóide até o ponto médio entre esta cartilagem e a prega rumino-reticular relaxada, permanecendo nessa posição por um curto período. Em seguida ocorre rápido relaxamento e a segunda contração, que geralmente faz com que o órgão se desloque ventralmente na imagem ultrassonográfica, visualizando-se um campo anecóico na tela (AKESTER; TITCHEN, 1967; STREETER; STEP, 2007; BRAUN, 2009; KANDEEL et al., 2009).

No momento da ruminação as contrações são trifásicas, em que a onda bifásica é imediatamente precedida pela contração referente à regurgitação (BRAUN; RAUCH 2008). Contrações monofásicas aparecem com frequência em caprinos, mas nunca foram descritas em bovinos (BRAUN; JACQUAT, 2011).

As medidas das contrações reticulares (frequência e amplitude) e a avaliação subjetiva da velocidade da contração devem ser avaliadas sempre que possível (STREETER; STEP, 2007). Indica-se observar o retículo por três minutos sem mover o transdutor para determinar o número, amplitude e velocidade das contrações, bem como o intervalo de duração do relaxamento entre elas (BRAUN, 2009). Há relatos de que a distância da contração reticular de vacas sadias foi maior do que 17,5 cm em mais de 90% dos casos (STREETER; STEP, 2007).

O conteúdo reticular pode não ser normalmente visualizado devido à presença dos gases. Corpos estranhos e ímãs também podem não ser detectados em função do conteúdo gasoso, por isso a radiografia é o método de escolha para identificá-los (BRAUN, 2009).

A ultrassonografia também é útil para avaliação de animais com evidências de falha no transporte omasal. Nesses casos geralmente se encontra acentuada diminuição da motilidade ruminal, confirmada pela auscultação do órgão, enquanto o exame ultrassonográfico revela hipermotilidade reticular (STREETER; STEP, 2007).

O exame ultrassonográfico do abomaso é capaz determinar o tamanho, a posição e o conteúdo abomasal e tem sido cada vez mais frequente. Tal avaliação pode ser utilizada em acompanhamento pós-operatório com o objetivo de evitar o

desenvolvimento de disfunção gastrointestinal ou para avaliar a resposta à administração de agentes pró-cinéticos (STREETER; STEP, 2007; BRAUN, 2009).

As modificações da mucosa abomasal podem ser visualizadas dependendo do tamanho da lesão e da frequência do transdutor utilizado (FRANZ, 2008). Úlceras abomasais nunca foram diagnosticadas pela ultrassonografia, porém, as dos tipos 3 e 4 promovem maiores alterações abdominais, como abscessos e peritonite generalizada, que podem ser detectadas com auxílio desse recurso (BRAUN, 2009).

A avaliação ultrassonográfica do trato gastrointestinal de ruminantes ainda é pouco empregada. Há escassa literatura sobre o assunto e quando se trata dos ovinos os estudos são praticamente nulos. As referências encontradas utilizam somente o modo-B para o exame, mas há indícios de que a ultrassonografia em modo-M também seja elucidativa na avaliação da motilidade reticular.

2.4 RADIOGRAFIA CONTRASTADA

As referências que utilizam o exame radiográfico contrastado para avaliação do trato gastrointestinal em pequenos ruminantes são escassas e bastante antigas. Nesses estudos foram utilizadas como contraste soluções de sulfato de bário a 20 ou 70%, administradas em grandes quantidades pela via oral. (BOCCADORO et al., 1972; CEGARRA; LEWIS, 1977).

O único estudo encontrado em caprinos padronizou dose oral de 600 mL de sulfato de bário por animal, cujo peso variou de 21 a 32 kg de peso vivo (CEGARRA; LEWIS, 1977). Em ovinos relatou-se fornecimento de 25 a 30 mL de contraste/kg, via oral, (SHARMA et al., 1984) até 2500mL por animal, administrados também pela via oral (BOCCADORO et al., 1972).

São descritos períodos de jejum de 36 a 48 horas para minimizar a interferência do conteúdo ruminal na visualização dos órgãos (BOCCADORO et al., 1972; CEGARRA; LEWIS, 1977; SHARMA et al., 1984).

Imagens radiográficas obtidas com o animal em decúbito lateral direito, decúbito dorsal e em estação ilustraram a presença de contraste em todos os compartimentos gástricos e intestinais (BOCCADORO et al., 1972; CEGARRA;

LEWIS, 1977; SHARMA et al., 1984), mostrando que a técnica é factível e aplicável ao exame do sistema digestório dos pequenos ruminantes.

Após administração oral do contraste observou-se que, na projeção laterolateral, o rúmen ocupa a maior parte da cavidade abdominal. Na projeção ventrodorsal o saco dorsal do órgão situa-se no hemiabdomen esquerdo, enquanto o saco ventral projeta-se para o hemiabdomen direito (BOCCADORO et al., 1972; CEGARRA; LEWIS, 1977; SHARMA et al., 1984). O contraste permaneceu no rúmen até a 72ª hora após sua administração (BOCCADORO et al., 1972).

O retículo aparece como uma estrutura triangular na projeção dorsal e mostra-se piriforme na projeção lateral. Ele está localizado caudalmente ao diafragma, entre a sétima e a décima costelas. (BOCCADORO et al., 1972; CEGARRA; LEWIS, 1977; SHARMA et al., 1984).

O retículo repleto foi visualizado dez minutos após administração oral do contraste e permaneceu bem preenchido por até seis horas. Resquícios de contraste aderidos à mucosa foram identificados até a 54ª hora (SHARMA et al., 1984), mas na 72ª hora após sua administração não se visualizou mais contraste no órgão (BOCCADORO et al., 1972). O padrão típico da mucosa reticular (favos de mel) foi verificado em algumas radiografias (BOCCADORO et al., 1972; CEGARRA; LEWIS, 1977; SHARMA et al., 1984).

Na projeção lateral o omaso apresentou-se como uma estrutura reniforme dez minutos após a administração oral do contraste. O órgão encontra-se caudal ao rúmen, entre a nona e a 11ª costelas. (SHARMA et al., 1984). Na projeção ventrodorsal ele apresenta forma arredondada e encontra-se ligeiramente à direita da cavidade abdominal. As lâminas da mucosa aparecem como estrias radiolúcidas e foram visualizadas com maior definição na projeção ventrodorsal. (CEGARRA; LEWIS, 1977; SHARMA et al., 1984). O contraste foi identificado no órgão cerca de 10 a 15 minutos após sua administração, mas o omaso tornou-se completamente visível dentro de seis a oito horas, permanecendo assim até a 40ª a 45ª hora. (BOCCADORO et al., 1972; CEGARRA; LEWIS, 1977).

O abomaso também foi visualizado dez minutos após fornecimento do contraste, tornando-se mais definido no assoalho abdominal depois de três horas. Verificou-se que o aspecto do abomaso varia com a posição do animal durante o exame e com a quantidade de contraste fornecida (BOCCADORO et al., 1972). Na projeção ventrodorsal o órgão apresenta forma triangular ou piriforme

(BOCCADORO et al., 1972; SHARMA et al., 1984), enquanto que, nos animais em estação, radiografados na projeção lateral, o abomaso aparece em forma de bota (BOCCADORO et al., 1972). Traços do contraste ainda foram percebidos nas pregas da mucosa abomasal na 54^a hora após a administração do sulfato de bário (SHARMA et al., 1984).

Boccadoro et al. (1972) descreveram que a porção pilórica apresenta estrangulações que se elevam verticalmente e concluíram que quanto mais intensa é a onda peristáltica naquele momento maior é o número de estrangulações na parede do órgão

O intestino delgado dos ovinos foi evidenciado de vinte minutos a três horas após o fornecimento do contraste por via oral, não sendo mais identificado 24 horas após ingestão do marcador (BOCCADORO et al., 1972; SHARMA et al., 1984). Para melhor estudar a evolução da coluna de contraste no duodeno, um único animal do estudo de Boccadoro et al. (1972) recebeu 100mL de contraste injetados diretamente no abomaso por laparotomia, porém o tempo necessário para o sulfato de bário alcançar tal segmento não foi descrito.

Utilizando-se ainda a mesma via de administração, os autores observaram que o contraste levou ao menos quatro horas para alcançar o ceco e o cólon, persistindo em tais segmentos até a 72^a hora após sua administração (BOCCADORO et al., 1972).

O número restrito de estudos que utilizam o exame radiográfico contrastado aponta para a subutilização desta técnica na avaliação do sistema digestório dos pequenos ruminantes.

CAPÍTULO 1 – Motilidade, cinética e pH dos compartimentos gástricos e do perfil metabólico de ovinos submetidos a administração intravenosa de ranitidina

3 INTRODUÇÃO

Importante enfermidade que acomete os ruminantes é a úlcera do abomaso. Ela resulta do desequilíbrio dos mecanismos de defesa da mucosa gástrica, cuja origem é multifatorial. Excesso de pepsina; traumas diretos; distensão abomasal; utilização de corticóides exógenos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs); estresse; e hiperacidez podem desencadear a doença (OGILVIE, 2005; BORGES; MOSCARDINI, 2007; FECTEAU; WHITLOCK, 2009).

Em muitos casos o diagnóstico da úlcera abomasal é baseado nas manifestações clínicas e na anamnese. Há relatos de que dor abdominal moderada, anorexia parcial, meteorismo ruminal e diminuição da motilidade têm alta correlação com a presença de úlcera (WALLACE; REECY; WILLIAMS, 1994; GUARD, 2006). Dessa forma, a minuciosa avaliação da motilidade gastrointestinal dos ruminantes se faz de grande valia para complementar o diagnóstico da doença e auxiliar no estabelecimento de seu prognóstico. No entanto, tal avaliação ainda não é prática corriqueira na clínica de animais ruminantes.

Sabe-se que a endoscopia é um meio diagnóstico pouco elucidativo para o exame do trato gastrointestinal dos ruminantes devido às suas características anatômicas e à contínua secreção de conteúdo dos compartimentos gástricos. Tais características, todavia, não se mostraram como empecilho para a avaliação ultrassonográfica do trato digestório.

Além de fornecer imagens de forma rápida, em tempo real e sem necessidade de sedação do animal, a ultrassonografia possui também como vantagens ser não invasiva e não apresentar efeito colateral conhecido. Embora o exame sonográfico seja ainda pouco empregado na avaliação do trato digestório dos animais ruminantes, tem sido considerado como o melhor meio diagnóstico para investigar desordens digestivas (BRAUN, 2009).

Apesar da escassa literatura em ovinos, evidencia-se que a ultrassonografia revela informações valiosas sobre a motilidade reticular nos ruminantes. As referências encontradas, contudo, descrevem apenas o emprego do modo-B, mas a experiência clínica do chefe do Serviço de Diagnóstico por Imagem da FMVZ/USP, aponta indícios de que a ultrassonografia em modo-M também seja elucidativa na avaliação da motilidade reticular.

Estabelecido o diagnóstico, indica-se a prescrição do tratamento específico para a enfermidade em questão, buscando sempre evitar ou minimizar ao máximo os efeitos adversos.

O tratamento específico para a úlcera de abomaso requer a redução da secreção de ácido gástrico. Para isso, utilizam-se fármacos que competem de forma reversível pelos receptores histaminérgicos do tipo H_2 nas células gástricas parietais (WALLACE; REECY; WILLIAMS, 1994). A ranitidina, a cimetidina, a famotidina e a nizatidina são os fármacos pertencentes a este grupo de medicamentos (BOOTHE, 2003; GUARD, 2006).

A ranitidina possui efeito mais duradouro que a cimetidina e apresenta pouca influência sobre o fluxo sanguíneo hepático, sobre o metabolismo de outros fármacos e sobre a atividade androgênica. Devido à sua eficácia e tolerabilidade, deve ser priorizada quando a supressão de HCl for preconizada (GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989; BOOTHE, 2003; ROMICH, 2005; XAVIER; RIGHI; BERNARDI; 2011).

Para os animais ruminantes a recomendação do fármaco supracitado ainda é modesta. Até o momento, a principal via de administração indicada é a oral. Por essa via as doses prescritas são elevadas, provavelmente devido à sua baixa biodisponibilidade em função da passagem pelos reservatórios gástricos (DOWLING, 1995; SPINOSA, 2011). Por não terem sido encontrados trabalhos que demonstrem a eficácia do fármaco após metabolização ruminal e devido aos poucos estudos sobre administração parenteral desses agentes em ruminantes adultos percebe-se a necessidade de pesquisar informação complementar que embase e endosse sua prescrição para esses animais.

Embora a maioria dos antagonistas de receptores H_2 em doses capazes de inibir a secreção de ácido clorídrico não afete a motilidade gastrointestinal, comprovou-se que a ranitidina atua como pró-cinético no trato digestório devido à sua ação anticolinesterásica. (BERTACCINI; SCARPIGNATO, 1982; XAVIER;

RIGHI; BERNARDI, 2011). Os resultados sugerem que os efeitos da ranitidina sobre a motilidade sejam independentes de sua atividade antissecretória (FIORAMONTI et al., 1984).

Diante deste cenário, objetivou-se estudar, em animais adultos, os efeitos da administração intravenosa de ranitidina por meio da avaliação da motilidade reticular, da cinética e do pH ruminal, do pH abomasal e do perfil metabólico de ovinos tratados com diferentes protocolos do fármaco.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado após aprovação pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (protocolo nº2271/2011).

Foram utilizados cinco ovinos adultos, machos, hígidos, com peso médio de 45 kg, providos de cânulas em rúmen e abomaso. Durante todo experimento os animais ficaram alojados em gaiolas individuais, com comedouro e bebedouro próprios. A dieta foi composta por feno e ração comercial em proporção 80:20, com consumo diário total de matéria seca de 2,75% do peso vivo. A alimentação era fornecida duas vezes ao dia e água era consumida *ad libitum*.

O delineamento experimental utilizado foi o Quadrado Latino 5 x 5, com arranjo fatorial de tratamentos 2 x 2 + 1. As doses de 1mg/kg e 2mg/kg e as frequências de duas vezes ao dia (BID), a cada 12 horas, e três vezes ao dia (TID), a cada oito horas, foram os fatores considerados. A associação de cada dose com as duas frequências foi comparada com o tratamento controle (1mL de solução fisiológica/25kg, BID).

Cada período experimental foi composto por 21 dias, em que os 14 primeiros foram destinados ao descanso e eliminação de qualquer possível resíduo do tratamento anterior ("wash out"). Do 15º ao 21º dias os animais foram tratados com o protocolo previamente estabelecido e as respectivas coletas de dados foram realizadas.

Os parâmetros ultrassonográficos foram obtidos nos 14º, 17º e 20º dias de cada período. Os animais foram examinados em estação e, para isso, não foi utilizada contenção física nem química. Após remoção dos pêlos da região caudal ao externo e aplicação do gel de contato, as imagens foram registradas com equipamento modelo MyLab30, marca ESAOTE®, com transdutor convexo de 3,5 a 6,6MHz (modelo CA431, marca ESAOTE®) e com profundidade ajustada para 17cm.

Para representação do gráfico referente às contrações reticulares utilizou-se a ultrassonografia em modo-M. Empregou-se a janela acústica caudal a cartilagem xifóide, com incidência do som em direção perpendicular e ligeiramente cranial ao plano axial.

As variáveis avaliadas foram (Figura 1):

- Duração total da curva de contração reticular (A)
- Duração da primeira fase da curva de contração (B)
- Duração da segunda fase da curva de contração (C)
- Amplitude da primeira fase da curva de contração (D)
- Amplitude da segunda fase da curva de contração (E)

Figura 1 - Imagem ultrassonográfica em modo-B e em modo-M da contração reticular de ovino provido de cânula em rúmen e abomaso

Fonte: Morgado (2012)

Legenda: Representação do modo-B à esquerda e do modo-M à direita. Cr = cranial; Cd = caudal; Vt = ventral; Dr = dorsal; R = retículo; A = duração total da contração, B = duração da primeira fase da curva de contração, C = duração da segunda fase da curva de contração, D = amplitude da primeira fase da curva de contração e E = amplitude da segunda fase da curva de contração

As melhores imagens de cada animal foram impressas e as curvas obtidas com o modo-M foram reproduzidas em papel vegetal. Os valores de A, B, C, D e E foram, então, determinados em milímetros com auxílio de papel milimetrado. Em seguida, A, B e C foram convertidos para segundos através de proporção matemática.

Para cada animal foram mensuradas pelo menos duas curvas bifásicas completas e as médias de A, B, C, D e E foram calculadas. Feito isso, as médias gerais de cada tratamento foram calculadas e utilizadas para a análise estatística.

O intervalo entre as contrações reticulares (IEC) foi determinado com cronômetro, acionado a partir da visualização ultrassonográfica do início da primeira contração. O tempo do início de cada uma das contrações seguintes foi registrado e a diferença do intervalo entre duas contrações subsequentes foi determinada em segundos. Por tratamento foram avaliados de três a 13 intervalos para cada animal. A média de todas as diferenças obtidas em cada tratamento representou o intervalo entre as contrações (IEC).

As seis, nove, 11, 13, 15, 17 e 19 horas do 18º dia de cada período foram colhidas amostras pareadas de fluido ruminal, fluido abomasal e sangue. Às 11 horas, cerca de quatro horas após a alimentação, foram obtidas também amostras de sangue para obtenção do sangue total e do plasma fluoretado. Nesse dia os animais receberam a segunda refeição apenas após o último momento de colheita de amostras.

O conteúdo ruminal e abomasal foi obtido através das respectivas cânulas e utilizado imediatamente após sua colheita para determinação do pH em potenciômetro digital de bancada, marca Celm[®], modelo pH-10, com sensibilidade de 0,01 grau, acoplado a eletrodo íon específico, marca Sensotec[®], modelo 2.13, previamente calibrado.

As amostras de sangue foram obtidas por punção da veia jugular com utilização de sistema a vácuo. Com exceção dos tubos sem anticoagulante, para a obtenção do soro, todas as amostras foram homogeneizadas e refrigeradas. Todos os tubos foram então conduzidos ao laboratório para processamento e, quando necessário, as alíquotas foram armazenadas a -20°C até o momento das análises.

As concentrações plasmáticas (plasma heparinizado) de cortisol foram determinadas por radioimunoensaio com kit comercial Coat-a-Count (TKCO5, Siemens Medical Solution Diagnostics, Los Angeles, CA, EUA).

As concentrações séricas do pepsinogênio foram determinadas segundo método de Paynter (1992)¹ apud van der 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 ABC Vet, marca ABX[®]. A contagem diferencial das células leucocitárias foi obtida pela avaliação do esfregaço sanguíneo por microscopia.

¹PAYNTER, D. I. Australian Standard Diagnostic Techniques for Animal Diseases CSIRO. S. C. O. Agriculture Australia, 1992.

O volume globular foi determinado a partir da centrifugação de microcapilares com sangue total por 5 minutos a 13.000 G. O teor de fibrinogênio foi determinado de acordo metodologia descrita por Schalm, Jain e Carroll (1981), sendo as leituras realizadas em refratômetro modelo luneta.

As variáveis bioquímicas foram determinadas em analisador bioquímico automático, modelo RX DaytonaTM, 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 de glicose kit GL3815 e para as atividades das enzimas aspartato aminotransferase (AST) kit AS3804, gama-glutamilttransferase (GGT) kit GT3817, e creatinofosfoquinase (CK) kit CK110.

As concentrações séricas de sódio, potássio e cloro foram determinadas com eletrodo íon seletivo em analisador de gases e eletrólitos sanguíneos, modelo Cobas b 121, marca Roche[®].

No 19º dia foram colhidas amostras de conteúdo ruminal para determinação da dinâmica dos fluidos, conforme descrito por Dehority (1987). Foram introduzidos, através da cânula ruminal, 40g de polietilenoglicol 4000 (PEG 4000) dissolvidos em água. As amostras de fluido ruminal foram colhidas antes da introdução do polímero e nos momentos 1h, 3h, 8h e 24h após a administração do marcador.

No 20º dia foram colhidas amostras de fezes para pesquisa de sangue oculto. As amostras foram processadas e avaliadas com o kit comercial Hemoplus[®] (código1031), marca Newprov[®].

No 21º dia as funções vitais foram determinadas.

Todos os dados foram analisados pelo programa Statistical Analysis System (Versão 9.3, 2010) utilizando o procedimento MIXED. Para isso, inicialmente verificou-se a normalidade dos resíduos com o teste de Shapiro-Wilk e realizou-se a busca por “outliers” com o procedimento UNIVARIATE do SAS.

Os dados que não atenderam à premissa da normalidade dos resíduos foram submetidos à transformação logarítmica ou pela raiz quadrada. Os dados, transformados ou não, foram submetidos à análise de variância para delineamento em quadrado latino 5 x 5 com arranjo fatorial de tratamentos (2 x 2 + 1).

Como causas de variação o modelo contemplou o efeito de tratamento como efeito fixo e efeito de animal e de período como efeitos aleatórios. O fator medidas repetidas no tempo (momentos de coleta) foi adicionado ao modelo para o pH

ruminal, pH abomasal, cortisol, pepsinogênio, intervalo entre contrações e para as variáveis ultrassonográficas A, B, C, D e E. Nesse caso, como causas de variação o modelo contemplou efeito de tratamento, efeito de momento e a interação tratamento*momento como efeitos fixos. Os efeitos de animal, de período e as interações animal*momento e período*momento foram considerados efeitos aleatórios.

Para as medidas repetidas no tempo, a análise dos efeitos de tratamento por momento somente foi realizada quando a interação momento*tratamento foi significativa.

O efeito de tratamento foi analisado por contrastes ortogonais, sendo decomposto em: 1) controle versus demais, 2) efeito da dose, 3) efeito de frequência e 4) interação entre dose e frequência. Para todos os testes avaliados considerou-se o nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Na tabela 1 são mostrados os valores médios, desvios padrão e probabilidades dos contrastes das concentrações de ureia, creatinina, albumina, proteína total, glicose, cortisol, cálcio total, sódio, potássio e cloro e das atividades de AST, GGT e CK. Não houve interação dose x frequência para nenhum desses parâmetros.

Foi observado efeito principal de dose para as concentrações séricas de ureia e glicose. Quando administrados 2mg de ranitidina/kg, independentemente da frequência de administração, houve aumento dos valores de ureia e diminuição da glicemia.

Maiores valores de creatinina foram encontrados apenas quando a ranitidina foi administrada três vezes ao dia (TID), indicando efeito principal de frequência, sem haver interferência da dose.

A ranitidina elevou os teores séricos de proteína total, cálcio e sódio, bem como estimulou a atividade da AST, independentemente da dose e da frequência de administração.

Tabela 1 - Valores médios, desvios padrão e probabilidades dos contrastes das variáveis bioquímicas séricas em animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina - São Paulo – 2012

Variável	Tratamentos					Probabilidades dos Contrastes					
	Controle	BID		TID		Média geral	DP geral	Controle vs demais	Dose (D)	Frequência (F)	Interação D x F
		1mg/kg	2mg/kg	1mg/kg	2mg/kg						
Uréia, mmol/L	5,85	6,20	6,76	6,06	6,87	6,37	1,24	NS	0,0084	NS	NS
Creatinina, µmol/L	81,3	81,3	82,0	88,6	89,5	84,7	8,4	NS	NS	0,0350	NS
Albumina, g/L	30,3	31,4	31,8	31,6	30,8	31,2	1,6	NS	NS	NS	NS
Proteína total, g/L	69,8	73,4	74,7	74,7	74,5	73,6	6,0	0,0109	NS	NS	NS
Glicose, mmol/L	3,74	3,82	3,36	3,68	3,49	3,61	0,55	NS	0,0298	NS	NS
AST, U/L a 25°C	70,2	84,2	77,2	89,3	80,3	80,7	14,1	0,0407	NS	NS	NS
GGT, U/L a 25°C	28,9	28,6	29,0	27,1	27,5	28,2	5,5	NS	NS	NS	NS
CK, U/L a 25°C	75,3	81,5	89,3	76,9	82,9	81,4	20,3	NS	NS	NS	NS
Cálcio, mmol/L	2,28	2,32	2,36	2,40	2,37	2,35	0,10	0,0413	NS	NS	NS
Sódio, mmol/L	144,0	147,7	147,4	147,0	147,5	146,8	4,0	0,0329	NS	NS	NS
Potássio, mmol/L	4,57	4,25	4,48	4,38	4,68	4,47	0,70	NS	NS	NS	NS
Cloro, mmol/L	107,5	111,2	110,1	111,0	110,2	110,1	4,3	NS	NS	NS	NS
Cortisol, nmol/L	38,2	52,5	52,6	41,9	31,6	43,7	34,1	NS	NS	NS	NS

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia

A tabela 2 mostra os valores médios, desvios padrão e probabilidades dos contrastes das variáveis que compõe o hemograma e da concentração de fibrinogênio.

Houve interação apenas para o número de hemácias (Gráfico 1). Para a menor dose de ranitidina (1mg/kg) a quantidade de glóbulos vermelhos foi maior quando o fármaco foi fornecido três vezes ao dia (TID), enquanto para a maior dose (2mg/kg), o número de hemácias foi superior quando a ranitidina foi administrada duas vezes ao dia (BID).

Os animais do grupo controle apresentaram menores valores de hemácias em relação aos animais tratados com o fármaco.

A administração da ranitidina, independentemente da dose e frequência utilizadas, aumentou a concentração de hemoglobina.

Houve diminuição dos leucócitos, dependendo da frequência de administração, mas não da dose, sendo que a administração duas vezes ao dia (BID) acentuou mais a queda dos valores.

Tabela 2 - Valores médios, desvios padrão e probabilidades dos contrastes das variáveis hematológicas em animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina - São Paulo – 2012

Variável	Tratamentos					Probabilidades dos Contrastes					
	Controle	BID		TID		Média geral	DP geral	Controle vs demais	Dose (D)	Frequência (F)	Interação D x F
		1mg/kg	2mg/kg	1mg/kg	2mg/kg						
Volume globular, %	29,5	31,0	32,2	31,6	29,4	30,8	3,2	NS	NS	NS	NS
Hemácias, 10 ¹² /L	6,91	7,35	7,72	7,64	7,16	7,38	0,74	0,0041	NS	NS	0,0056
Hemoglobina, g/dL	9,68	10,68	11,33	10,45	9,90	10,41	1,17	0,0167	NS	NS	NS
Leucócitos, 10 ⁹ /L	8,65	5,90	6,22	7,08	7,58	7,02	2,16	0,0172	NS	0,0426	NS
Neutrófilos, 10 ⁹ /L	3,25	2,75	3,61	3,55	4,13	3,46	1,47	NS	NS	NS	NS
Linfócitos, 10 ⁹ /L	3,35	2,93	2,50	3,90	3,05	3,14	1,27	NS	NS	NS	NS
Monócitos, 10 ⁹ /L	0,05	0,13	0,12	0,06	0,11	0,10	0,12	NS	NS	NS	NS
Eosinófilos, 10 ⁹ /L	0,33	0,10	0,04	0,15	0,29	0,18	0,36	NS	NS	NS	NS
Plaquetas, 10 ⁹ /L	176,3	165,2	187,0	201,0	189,4	184,1	66,2	NS	NS	NS	NS
Fibrinogênio, g/L	3,50	2,25	2,20	3,50	2,50	2,76	1,04	NS	NS	NS	NS

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia

Gráfico 1 - Valores médios do número de hemácias em animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina - São Paulo – 2012

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia

A tabela 3 mostra os valores médios, desvios padrão e as probabilidades dos contrastes das funções vitais dos animais. Não foram observadas interações nem efeito da administração de ranitidina para nenhum destes parâmetros.

Tabela 3 - Valores médios, desvios padrão e probabilidades dos contrastes das funções vitais de animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina - São Paulo – 2012

Variável	Tratamentos					Probabilidades dos Contrastes					
	Controle	BID		TID		Média geral	DP geral	Controle vs demais	Dose (D)	Frequência (F)	Interação D x F
		1mg/kg	2mg/kg	1mg/kg	2mg/kg						
Frequência cardíaca, bpm	78	84	90	82	83	84	14	NS	NS	NS	NS
Frequência respiratória, mrpm	13	14	14	15	14	14	3	NS	NS	NS	NS
Movimentos ruminiais em 3min	3	3	3	3	3	3	1	NS	NS	NS	NS
Temperatura, °C	38.4	38.3	38.8	38.3	38.2	38.4	0.9	NS	NS	NS	NS

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia

A tabela 4 mostra os valores médios, os desvios padrão e as probabilidades dos contrastes das medidas decorrentes da avaliação ultrassonográfica no 20º dia de cada período experimental. Foi verificada interação para o intervalo entre as contrações reticulares. Quando administrada duas vezes ao dia (BID) os animais apresentaram menor intervalo entre contrações (maior motilidade) ao receberem 2mg de ranitidina/kg. O contrário foi verificado no caso de três administrações diárias (TID), em que a dose de 1mg de ranitidina/kg propiciou maior motilidade (Gráfico 2).

Não foram observados efeitos do fármaco na duração total (A) nem de cada fase da curva de contração (B e C), bem como na amplitude das fases da contração (D e E).

Tabela 4 - Valores médios, desvios padrão e probabilidades dos contrastes das variáveis ultrassonográficas em animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina - São Paulo – 2012

Variável	Tratamentos					Probabilidades dos Contrastes					
	Controle	BID		TID		Média geral	DP geral	Controle vs demais	Dose (D)	Frequência (F)	Interação D x F
IEC, s	52,3	59,4	54,2	50,0	53,0	53,8	7,9	NS	NS	NS	0,0388
A, s	4,11	4,10	4,54	4,63	4,30	4,34	0,98	NS	NS	NS	NS
B, s	1,63	1,64	1,90	1,76	1,71	1,73	0,39	NS	NS	NS	NS
C, s	2,48	2,46	2,63	2,58	2,38	2,51	0,57	NS	NS	NS	NS
D, mm	33,3	37,9	36,1	39,0	42,3	37,7	13,7	NS	NS	NS	NS
E, mm	60,5	63,0	58,9	62,0	65,9	62,0	13,7	NS	NS	NS	NS

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia; IEC = intervalo entre as contrações; A = duração total da contração, B = duração da primeira fase, C = duração da segunda fase, D = amplitude da primeira fase e E = amplitude da segunda fase

Gráfico 2 - Valores médios do intervalo entre contrações reticulares de animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina. BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia - São Paulo – 2012

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia

A tabela 5 mostra os valores médios, desvios padrão e probabilidades dos contrastes de dados da dinâmica líquida ruminal e pH do fluido ruminal. Não foram observadas interações e não houve efeito do fármaco nos referidos parâmetros.

Tabela 5 - Valores médios, desvios padrão e probabilidades dos contrastes da dinâmica líquida ruminal e pH do rúmen em animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina - São Paulo – 2012

Variável	Tratamentos					Probabilidades dos Contrastes					
	Controle	BID		TID		Média geral	DP geral	Controle vs demais	Dose (D)	Frequência (F)	Interação D x F
Volume ruminal, L	8,18	8,90	8,70	7,86	7,76	8,28	2,11	NS	NS	NS	NS
Volume ruminal/peso, %	17,9	20,7	21,6	18,7	17,9	19,4	4,6	NS	NS	NS	NS
Turnover, renovação/24h	1,59	1,56	1,64	1,72	1,58	1,62	0,29	NS	NS	NS	NS
Taxa de diluição, L/h	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,01	NS	NS	NS	NS
pH ruminal	6,65	6,54	6,59	6,59	6,53	6,58	0,26	NS	NS	NS	NS

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia

O gráfico 3 ilustra os valores de pepsinogênio sérico referente às amostras colhidas às 11h do 18º dia de cada período experimental. Foi observada interação ($P = 0,0315$), em que menores concentrações da proteína foram encontradas com a administração de 1mg de ranitidina/kg três vezes ao dia (TID) e 2mg de ranitidina/kg duas vezes ao dia (BID).

Gráfico 3 - Valores médios da concentração sérica de pepsinogênio de animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina - São Paulo – 2012

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia. O valor da média geral foi 2,78 e o desvio padrão foi 3,99. O valor de P da interação dose x frequência foi 0,0315. As probabilidades dos contrastes para os efeitos de dose e frequência e para o controle VS demais não foram significativas

O gráfico 4 mostra os valores médios do pH de abomaso referente ao conteúdo colhido às 11h do 18º dia de cada período experimental. Não se observou qualquer interação nem efeito da administração do fármaco.

Gráfico 4 - Valores médios do pH abomasal de animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina - São Paulo – 2012

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia. O valor da média geral foi 3,11 e o desvio padrão foi 0,32. As probabilidades dos contrastes da interação dose x frequência, do efeito principal de dose, do efeito principal de frequência e do controle VS demais tratamentos não foram significativas

A determinação da presença de sangue oculto nas fezes apresentou resultado negativo em todos os casos.

Na tabela 6 são apresentados os valores médios, desvios padrão e probabilidades dos contrastes referentes ao pH do abomaso nos momentos 6h, 9h, 11h, 13h, 15h, 17h e 19h colhidos no 18º dia de cada período experimental. Houve interação tratamento x momento ($P=0,0007$).

A administração de ranitidina influenciou os valores de pH abomasal das 9 e das 13 horas. Às nove horas houve efeito principal de dose, em que o fornecimento de 2mg/kg mostrou valores mais elevados em relação aos encontrados no grupo controle. No mesmo momento verificou-se efeito principal de frequência, sendo que a administração duas vezes ao dia (BID) apresentou médias mais altas que as do grupo controle.

Às treze horas houve influência da administração de ranitidina, independentemente da dose ou frequência utilizadas.

Às 15, 17 e 19 horas houve efeito principal de frequência. Nos momentos 15 e 17 horas foram observados valores mais elevados de pH em relação aos do grupo controle quando o fármaco foi administrado três vezes ao dia (TID), enquanto que às 19 horas, o mesmo ocorreu com administração duas vezes ao dia (BID).

Tabela 6 - Valores médios, desvios padrão e probabilidades dos contrastes dos valores de pH abomasal em animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina - São Paulo – 2012

Momento	Tratamentos					Média	DP	Probabilidades dos Contrastes			
	Controle	BID		TID				Controle vs demais	Dose (D)	Frequência (F)	Interação D x F
		1mg/kg	2mg/kg	1mg/kg	2mg/kg						
6h	2,65	2,91	2,87	2,74	2,81	2,80	0,38	NS	NS	NS	NS
9h	2,99	4,33	5,38	3,45	4,06	3,97	0,97	0,0051	0,0282	0,0070	NS
11h	3,12	3,10	3,28	2,89	3,19	3,11	0,32	NS	NS	NS	NS
13h	2,57	3,03	3,38	2,76	3,02	2,97	0,47	0,0211	NS	NS	NS
15h	2,92	2,79	3,03	4,45	3,95	3,45	0,91	NS	NS	0,0009	NS
17h	2,78	2,74	3,21	3,60	4,03	3,29	0,76	NS	NS	0,0033	NS
19h	3,34	4,24	3,97	3,42	2,94	3,58	0,88	NS	NS	0,0227	NS
Média	2,91	3,31	3,47	3,33	3,43	3,30	0,79	0,0022	NS	NS	NS

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia. Os momentos 6h, 9h, 11h, 13h, 15h, 17h e 19h representam a hora do dia. Refeições oferecidas após as coletas das 6h e 19h

A tabela 7 mostra as médias e os desvios padrão dos valores de pH do rúmen, cortisol e pepsinogênio nos momentos 6h, 9h, 11h, 13h, 15h, 17h e 19h do 18º dia do período experimental e das medidas decorrentes das avaliações ultrassonográficas nos 14º, 17º e 20º dias de cada período. Além disso, estão expressas também as probabilidades das interações tratamento x momento, dose x

frequência, bem como dos efeitos principais de tratamento, momento, dose e frequência das mesmas variáveis.

A ranitidina reduziu a concentração de cortisol quando administrada três vezes ao dia (efeito principal de frequência).

A concentração de pepsinogênio foi influenciada pela administração da ranitidina dependendo tanto da dose quanto da frequência utilizadas. Os valores mais próximos do grupo controle foram encontrados quando administrados 2mg/kg TID e 1 mg/kg BID, enquanto que a administração de 1mg/kg TID e de 2 mg/kg BID apresentaram médias mais distantes do controle.

Para o intervalo entre as contrações reticulares observou-se diferença entre os momentos comparados ($P=0,0001$). No 14º dia (um dia antes do início do tratamento) o intervalo médio entre as contrações foi de 46,9 segundos. No 17º dia (dois dias após o início do tratamento) a média de tempo encontrada foi de 54,2 segundos e no 20º dia (sexto dia após o início das administrações) a média foi de 53,8 segundos.

Ainda para o IEC houve interação dose x frequência. O tratamento com 1mg de ranitidina/kg três vezes ao dia propiciou menor intervalo entre as contrações.

Os animais que receberam ranitidina, independentemente da dose e frequência utilizadas, apresentaram retorno da segunda fase da contração reticular (C) em menor tempo que os ovinos do grupo controle.

Tabela 7 - Valores médios, desvios padrão e probabilidades dos valores de pH do rúmen, cortisol, pepsinogênio, intervalo entre contrações (IEC), duração total da contração reticular (A), duração da primeira fase da contração reticular (B), duração da segunda fase da contração reticular (C), amplitude da primeira fase da contração reticular (D) e amplitude da segunda fase da contração reticular (E) de animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina - São Paulo – 2012

Médias	Tratamentos					Probabilidades						
	BID			TID		Média	DP	Controle vs demais	Dose (D)	Freq (F)	Interação D x F	Interação T x M
	Controle	1mg/kg	2mg/kg	1mg/kg	2mg/kg							
pH rúmen	6,72	6,54	6,63	6,51	6,53	6,58	0,29	NS	NS	NS	NS	NS
Cortisol, nmol/L	41,6	41,8	49,7	33,9	34,6	40,3	26,7	NS	NS	0,0218	NS	NS
Pepsinogênio, UI/L	2,93	2,04	2,29	1,33	3,10	2,31	2,86	NS	0,0084	NS	0,0383	NS
IEC, s	53,6	53,7	51,3	47,7	51,8	51,6	8,5	NS	NS	NS	0,0380	NS
A, s	4,36	4,30	4,41	4,67	4,30	4,41	0,87	NS	NS	NS	NS	NS
B, s	1,78	1,77	1,96	1,88	1,83	1,85	0,37	NS	NS	NS	NS	NS
C, s	2,58	2,52	2,46	2,59	2,41	2,51	0,52	0,0461	NS	NS	NS	NS
D, mm	37,10	43,36	40,22	42,15	41,43	40,99	14,44	NS	NS	NS	NS	NS
E, mm	62,23	65,37	59,62	63,68	64,67	63,12	12,76	NS	NS	NS	NS	NS

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia; Interação D x F = interação dose x frequência; Interação T x M = interação tratamento x momento; IEC = intervalo entre as contrações; A = duração total da contração, B = duração da primeira fase, C = duração da segunda fase, D = amplitude da primeira fase e E = amplitude da segunda fase

6 DISCUSSÃO

Os estudos com a ranitidina ressaltam sua segurança, especialmente quando há comparação com o uso da cimetidina e as doses utilizadas são inferiores a 100 mg/kg de peso vivo.

Os protocolos de ranitidina utilizados neste estudo elevaram os teores séricos de proteína total, embora todos os valores observados tenham se mantido no intervalo considerado normal para a espécie, que varia de 60 a 79 g/L (KANEKO, 2008).

Não foram encontrados trabalhos que tenham estudado os efeitos da utilização da ranitidina na concentração sérica da proteína total. O único artigo encontrado que fez referência ao assunto foi o de Takeuchi et al. (1983), em que observaram que 300 e 1000 mg de ranitidina/kg causaram aumento da albumina sérica em ratos Sprague-Dawley. Além disso, com as mesmas doses evidenciaram aumento da salivação, do consumo de água e da excreção urinária de sódio e potássio, maior peso do fígado, dos rins e coração e diminuição do ganho de peso dos animais. A partir destas informações os autores consideraram que 100 mg/kg é a dose máxima segura indicada para ranitidina, muito superior à maior dose fornecida neste estudo, que foi de 2 mg/kg, IV, a cada 8 horas.

Apesar da maior concentração de proteína total nos ovinos tratados com ranitidina, não foi observado aumento nas concentrações séricas de albumina, independentemente do protocolo utilizado. Pode-se inferir, então, que o aumento na proteína total seja decorrente do incremento na concentração de globulina.

As globulinas representam um grupo de diversas proteínas que podem ser separadas por eletroforese em α , β ou γ -globulinas. As α e β -globulinas contemplam grande variedade de proteínas e as γ -globulinas são principalmente compostas por imunoglobulinas, ou seja, anticorpos que se ligam a antígenos ou substâncias estranhas ao organismo (ECKERSALLI, 2008). A justificativa supracitada para o aumento da proteína total embasa-se em pesquisas sobre a ação dos antagonistas histaminérgicos H_2 com finalidade de impedir alguns efeitos da histamina, como a supressão da resposta imune aos antígenos, da atividade das células T citotóxicas, da síntese de imunoglobulinas e da produção de linfocinas (HOSSEINIFARD et al.,

2013). A determinação da concentração e do perfil das globulinas não foi objetivo do presente trabalho, mas deve ser avaliada em estudos futuros.

Observamos que animais tratados com ranitidina duas vezes ao dia, independentemente da dose, apresentaram menores valores de leucócitos, embora ainda dentro do intervalo de normalidade. Este mesmo efeito foi verificado em humanos com úlcera duodenal e tratados com 150 mg de ranitidina duas vezes ao dia por duas semanas (HRYCEK et al., 1994) e em ratos tratados com 100mg/kg em dose única (MALFARÁ; SOUZA; QUEIROZ, 2005).

No estudo de Hrycek et al. (1994), embora em menor número, os leucócitos apresentaram maior atividade fagocítica. Esse achado mais uma vez nos impulsiona a valorizar futuros estudos que considerem especificamente os efeitos da ranitidina quanto à imunidade.

A administração da ranitidina, independentemente da dose e da frequência, elevou as concentrações séricas de hemoglobina em relação ao grupo controle, mas os valores permaneceram dentro do intervalo de normalidade para a espécie. O tipo de hemoglobina não foi determinado nesse estudo, mas já se relatou que a ranitidina induziu a formação de metahemoglobina em ratos, sugerindo que o fármaco possa ser indutor do processo (MALFARÁ; SOUZA; QUEIROZ, 2005). Caso o aumento verificado nos ovinos tenha ocorrido devido à maior formação de metahemoglobina podemos dizer que esta foi de pequena magnitude, já que não se observou alteração na frequência respiratória nem na coloração das mucosas dos animais do presente estudo.

A administração de 1mg de ranitidina TID ou de 2mg de ranitidina BID estimulou o aumento do número de hemácias nos ovinos, ainda que dentro dos valores considerados normais para a espécie. Esse resultado é bem diferente do que se observa na literatura, já que vários estudos relataram efeitos negativos da ranitidina na hematopoiese.

Casos de trombocitopenia, granulocitopenia e anemia hemolítica foram descritos em ratos que receberam ranitidina via intraperitoneal (MALFARÁ; SOUZA; QUEIROZ, 2005) e trombocitopenia foi relatada em humanos tratados com o fármaco (SPYCHAL; WICKHAM, 1985; AMOS et al., 1987). Wade et al. (2002) encontraram em sua revisão que a trombocitopenia causada pelo uso dos antagonistas H_2 era atribuída à supressão direta da medula óssea e ao desenvolvimento de anticorpos contra as plaquetas. Esses autores não verificaram,

porém, relação direta do uso dos fármacos dessa categoria com a trombocitopenia e ressaltaram que este efeito só foi observado quando outros fatores de risco apareciam associados, como septicemia e hemorragia gastrointestinal prévia.

A administração de ranitidina em qualquer dos protocolos testados foi capaz de aumentar a atividade da AST dos ovinos. Apesar de maior, essa atividade se manteve dentro do intervalo normal para a espécie, que varia de 60 a 280 U/L (KANEKO, 2008), e retornou aos valores basais no período de descanso (“wash out”). Testes clínicos com o uso da ranitidina em humanos também revelaram aumento transitório das atividades das transaminases e alguns casos de hepatite leve, entretanto apenas com a interrupção do tratamento houve a resolução dos quadros (FISHER; LE COUTEOUR, 2001).

Verificou-se aumento das concentrações de ureia com a administração de 2mg/kg, independentemente da frequência, bem como aumento das concentrações de creatinina quando o fármaco foi administrado três vezes ao dia, independentemente da dose. Os valores destes metabólitos, embora mais elevados, continuaram dentro do intervalo de normalidade e tais achados aparentemente não mostraram significado clínico importante.

É válido lembrar, no entanto, que no presente estudo o fármaco foi administrado de forma contínua por apenas sete dias. Para prescrevê-lo por períodos mais longos indica-se a realização de outros estudos, embora em cães da raça Beagle tratados durante sete anos com 50 mg/kg SID apenas o amolecimento das fezes tenha sido observado como efeito adverso. Os cães que receberam diariamente 5 mg/kg BID pelo mesmo período não apresentaram quaisquer efeitos adversos (SPURLING; SELWAY; POYNTER, 1989).

Apesar de sempre dentro da amplitude de normalidade, houve diminuição da glicemia decorrente do fornecimento de 2mg de ranitidina/kg, independentemente da frequência de administração. Tal comportamento não foi descrito na literatura para nenhuma espécie animal frente ao uso deste fármaco, mas pode-se sugerir que a redução na glicemia seja oriunda da maior atividade metabólica do animal, já que os animais tratados com 2mg de ranitidina/kg apresentaram maior atividade de AST e aumento das concentrações de ureia.

O curioso comportamento do cortisol deve ser ressaltado. Embora haja relatos de que a ranitidina em doses terapêuticas não altera a concentração sérica de cortisol (GRANT; LANGTRY; BROGDEN, 1989), encontramos baixo teor do

hormônio nos animais que receberam o fármaco três vezes ao dia, independentemente da dose, o que é difícil de ser explicado. Podemos inferir que a diminuição do cortisol se deva à adaptação dos animais frente ao manejo mais intensivo, já que houve maior manipulação dos ovinos com essa frequência de tratamento. A utilização de grupo controle tratado com placebo três vezes ao dia poderia auxiliar na validação desta hipótese.

As concentrações séricas de cálcio e sódio mostraram-se elevadas nos animais tratados com ranitidina, independentemente da dose e frequência utilizadas. Sabe-se que os íons cálcio e sódio estão envolvidos no processo das despolarizações transitórias rápidas que desencadeiam as contrações musculares (ARGENZIO, 2006). Podemos inferir, portanto, que o incremento nas concentrações desses íons seja consequência do maior número de despolarizações, resultado do estímulo da motilidade gastrointestinal.

Embora a maioria dos antagonistas de receptores H_2 em doses capazes de inibir a secreção de ácido clorídrico não afete o esvaziamento gástrico, o efeito pró-cinético do fármaco já foi relatado em ratos (BERTACCINI; SCARPIGNATO, 1982) e em cães e os resultados sugerem que os efeitos da ranitidina sobre a motilidade sejam independentes da atividade antissecretória do fármaco (FIORAMONTI et al., 1984).

A redução do intervalo entre as contrações reticulares (IEC) encontrada com a administração de 1mg de ranitidina/kg TID ou de 2mg de ranitidina/kg BID indica que o fármaco estimula a motilidade do trato gastrointestinal também em ovinos.

O valor médio do IEC dos ovinos desse estudo foi de 53,8 s. Vacas em período de descanso apresentaram IEC médio de 42,6 s enquanto que esse intervalo subiu para 53,8 s em vacas estressadas (BRAUN; RAUCH, 2008). Não foram encontrados trabalhos com descrição do IEC em ovinos. Embora, em geral, os ovinos tenham apresentado comportamento tranquilo nos momentos dos exames ultrassonográficos, não podemos assegurar que o IEC médio para a espécie seja maior que em bovinos saudáveis, pois nossos animais eram providos de cânulas ruminal e abomasal.

A duração média das contrações bifásicas para os ovinos desse estudo foi de 4,34 s, consideravelmente menor que a média de 6,65 s encontrada em caprinos (BRAUN; JACQUAT, 2011), bem como do que as médias de 6,34 s (KASKE; MIDASCH; REHAGE, 1994) e de 6,53 s (BRAUN; GÖTZ, 1994) descritas em

bovinos. Não há relatos acerca da duração média da contração bifásica em ovinos normais, porém, reiterando o que afirmamos anteriormente, não podemos garantir que as cânulas de rúmen e abomaso sejam inócuas à motilidade.

A comparação das medidas repetidas no tempo revela menor duração da segunda fase da curva de contração (C) nos animais tratados com ranitidina, independentemente de dose e frequência. A velocidade de contração não foi determinada, porém como não houve alteração da amplitude, supomos que o deslocamento do órgão tenha ocorrido mais rapidamente, indicando aumento da motilidade.

Ao exame sonográfico foram identificadas contrações reticulares monofásicas, que apareceram de maneira esporádica e não foram utilizadas para a avaliação da motilidade. Esse tipo de curva é frequente no padrão de contração reticular de caprinos, no entanto nunca foi descrito em bovinos (BRAUN; JACQUAT, 2011). Em ovinos o padrão da curva de contração nunca foi pesquisado.

Nas doses e frequências utilizadas, a administração de ranitidina não alterou a intensidade e a frequência dos movimentos ruminais, a taxa de diluição e de renovação do rúmen nem a amplitude das contrações reticulares. Estas observações nos permitem valorizar ainda mais a ultrassonografia, em especial a avaliação em modo-M, como ferramenta diagnóstica para a motilidade, já que a forma de mensuração por meio da dinâmica de fluidos não se mostrou eficiente.

Apesar de serem verificados alguns efeitos sobre diversos sistemas, utiliza-se a ranitidina com o intuito de reduzir a liberação de ácido clorídrico e, como consequência, aumentar o pH gástrico. A comprovação deste benefício tem sido relatada nos estudos realizados desde o lançamento do fármaco, em 1981.

Verificamos efeito da administração da ranitidina sobre o pH abomasal por até 150 minutos, independentemente da dose e frequência utilizadas. Em um estudo que utilizou 6,6mg de ranitidina/kg em garrotes observou-se aumento do pH abomasal até 60 minutos após a administração intramuscular do fármaco (WALLACE; REECY; WILLIAMS, 1994) e diante desse resultado os autores indicaram administração mais frequente de ranitidina para os animais ruminantes em comparação às espécies monogástricas. Duran et al. (1993), por sua vez, observaram aumento do pH por 24 a 48 horas após única administração de 15 mg de ranitidina/kg, por via intravenosa, em carneiros em jejum.

Outro indicador que poderia dar suporte a esse benefício da ranitidina seria a determinação da concentração de pepsinogênio. O pepsinogênio é a forma inativa da pepsina e é convertido na enzima em presença de ácido. O processo se inicia quando o pH gástrico está ao redor de 5,0 e a atividade ótima ocorre com pH entre 1,8 e 3,5 (ARGENZIO, 2006). É comprovado que a alta concentração sérica de pepsinogênio é um bom indicador da presença de lesão na mucosa abomasal e que animais com úlcera abomasal apresentam concentração de pepsinogênio maior do que animais saudáveis. Os valores séricos normais variam de zero a 5,0 UI/L. (MESARIČ, 2005).

A administração da ranitidina nas doses de 2mg/kg duas vezes ao dia e 1mg/kg três vezes ao dia apresentaram os menores valores de pepsinogênio, porém as concentrações encontradas em todos os outros grupos se mantiveram dentro do intervalo de normalidade. Normalmente a importância da determinação do pepsinogênio está nos casos de lesão já estabelecida, mas sua menor concentração nos grupos que receberam 2 mg/kg BID e 1 mg/kg TID sinalizam sutil benefício para estes dois protocolos.

Nos protocolos aqui estudados também não foram observadas alterações nos parâmetros vitais, mostrando que o uso da ranitidina em animais hígidos por período de até uma semana não comprometeu a saúde dos animais.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo nos permite concluir que:

1. Todos os protocolos estudados se mostraram seguros para ovinos hípidos;
2. A partir das análises realizadas, as doses de 1mg/kg TID e de 2mg/kg BID, via intravenosa, por uma semana, mostraram-se eficientes para a proteção gástrica de ovinos;
3. A dinâmica de fluidos não se mostrou boa técnica para avaliar a motilidade do trato digestório;
4. As determinações dos intervalos entre as contrações e dos parâmetros da curva bifásica das contrações reticulares, por meio de exame ultrassonográfico em modo-M, mostraram-se sensíveis e importantes para a avaliação da motilidade reticular.

CAPÍTULO 2 – Radiografia contrastada do abomaso e intestinos e pH abomasal de ovinos tratados com ranitidina parenteral

8 INTRODUÇÃO

A crescente exigência do mercado quanto à produtividade animal tem estimulado o criador a introduzir maior proporção de concentrado energético na alimentação do rebanho. Dessa forma, a intensificação da produção pode alterar a dieta natural dos ruminantes, contribuindo para maior incidência de transtornos digestivos e metabólicos, como úlcera de abomaso, ruminite, acidose ruminal, alcalose ruminal, urolitíase e toxemia da prenhez.

Dentre essas enfermidades a úlcera de abomaso merece destaque por acarretar elevadas perdas econômicas. Além da carência de informações sobre sua etiopatogenia e tratamento para os ruminantes adultos, há ainda grande dificuldade diagnóstica nestas espécies, já que muitas vezes ela é inaparente (OGILVIE, 2005; BORGES; MOSCARDINI; 2007; FECTEAU; WHITLOCK, 2009).

Além dos problemas diretos com o desconforto e comprometimento da digestão, a acidificação do pH, com a formação de úlcera do abomaso, pode reduzir a motilidade do trato gastrointestinal (LEEK, 2006).

Para a prevenção e o tratamento específico da enfermidade se utilizam os antagonistas histaminérgicos do tipo H₂. A ranitidina é um fármaco pertencente a essa categoria e é caracterizada por ser potente inibidora da secreção de ácido gástrico em humanos (GRANT; LANGTRY; BRODGEN, 1989) e em animais monogástricos (BOOTHE, 2003; SPINOSA, 2011).

A utilização em ruminantes, todavia, ainda pode ser considerada tímida. Geralmente recomendam-se o uso oral e altas doses (DOWLING, 1995; FECTEAU; WHITLOCK, 2009; SPINOSA, 2011). Também se deve ressaltar que a maior parte dos estudos avalia a resposta da ranitidina em bezerros.

Não foram encontrados trabalhos que comprovem a eficácia do fármaco após metabolização ruminal e são raros os estudos da administração parenteral desses agentes em poligástricos adultos. Há indicação de 1,5mg/kg de ranitidina a cada 8 horas (TID), por via intravenosa, para bezerros ou para animais de alto valor

comercial (FUBINI; DIVERS, 2008), mas pouco se sabe sobre os efeitos do fármaco nos ruminantes adultos.

Além de bloquear a secreção de ácido clorídrico e, portanto elevar o pH estomacal, sabe-se a ranitidina também acelera o trânsito gastrointestinal em ratos (BERTACCINI; SCARPIGNATO, 1982) e em cães (FIORAMONTI et al., 1984).

A indicação desse fármaco em medicina veterinária é cada vez mais frequente graças ao desenvolvimento de métodos mais eficientes no diagnóstico das lesões gástricas (SPINOSA, 2011).

Uma das formas de avaliar a motilidade gastrointestinal dos mamíferos é a radiografia contrastada. Esse tipo de avaliação é corriqueiro em monogástricos, porém pouco explorado em animais ruminantes devido às limitações anatômicas e fisiológicas impostas pelos pré-estômagos.

Os objetivos do presente estudo foram avaliar o efeito de diferentes protocolos de administração parenteral de ranitidina na concentração hidrogeniônica (pH) abomasal e nos achados da radiografia contrastada e verificar o potencial diagnóstico desta ferramenta para avaliação da motilidade do trato digestório de pequenos ruminantes adultos.

9 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado após aprovação pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (protocolo nº2271/2011).

Cinco ovinos adultos, machos, hígidos, com peso médio de 45 kg, providos de cânula ruminal, foram canulados em abomaso através de procedimento cirúrgico com fixação de sonda uretral Pezzer® nº 22.

Após a recuperação da cirurgia e adaptação dos animais ao manejo e às cânulas iniciou-se o estudo. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, com comedouro e bebedouro próprios. A dieta, composta por feno e ração comercial (consumo total de matéria seca de 2,75% do peso vivo, com proporção concentrado:volumoso = 20:80), era fornecida duas vezes ao dia e água era consumida *ad libitum*.

O delineamento experimental utilizado foi o Quadrado Latino 5 X 5, com arranjo fatorial de tratamentos 2 x 2 + 1. As doses (1mg e 2mg/kg) e as frequências de administração (duas vezes ao dia – BID – e três vezes ao dia – TID) foram os fatores considerados. Os animais também receberam solução fisiológica, constituindo o grupo controle

O grupo controle (GC) recebeu 1 mL de solução fisiológica para cada 25 kg de peso vivo (PV) duas vezes ao dia; o grupo 1B (G1-BID) recebeu 1mg de ranitidina/kg PV duas vezes ao dia; o grupo 1T (G1-TID) recebeu 1mg de ranitidina/kg PV três vezes ao dia; o grupo 2B (G2-BID) recebeu 2mg de ranitidina/kg PV duas vezes ao dia; o grupo 2T (G2-TID) recebeu 2mg de ranitidina/kg três vezes ao dia. Utilizou-se administração intravenosa em todos os grupos.

Cada período experimental foi composto por 21 dias. Os 14 primeiros dias foram destinados ao descanso e eliminação de qualquer possível resíduo do tratamento anterior (“wash out”). Do 15º ao 21º dias os animais foram tratados com o protocolo previamente estabelecido.

As seis, nove, 11, 13, 15, 17 e 19 horas do 18º dia de cada período experimental foram colhidas amostras de fluido abomasal para determinação da concentração hidrogeniônica (pH). Nesse dia os animais receberam a segunda refeição após o último momento de colheita de amostras.

O conteúdo abomasal foi obtido pelas cânulas e, imediatamente após a colheita, realizou-se a determinação do pH em potenciômetro digital de bancada, marca Celm[®], modelo pH-10, com sensibilidade de 0,01 grau, acoplado a eletrodo íon específico, marca Sensotec[®], modelo 2.13, previamente calibrado.

Os dados foram analisados pelo procedimento MIXED do pacote estatístico SAS. O modelo contemplou os efeitos de tratamento e de momento e a interação tratamento*momento como efeitos fixos de variação, comparados por análise de variância. O efeito de tratamento foi analisado por contrastes ortogonais, sendo decomposto em: controle versus demais, efeito da dose, efeito de frequência e interação entre dose e frequência. Para todos os testes avaliados considerou-se o nível de significância de 5%.

No 21º dia de cada período foram realizadas as avaliações radiográficas do abomaso e intestinos dos ovinos. Para obtenção das imagens os animais permaneceram por aproximadamente 14 horas em jejum. Os ovinos foram radiografados em estação para evitar deformações nos órgãos no momento do exame. Não foram utilizadas contenções químicas ou físicas.

Todos os animais foram radiografados com aparelho de raio X convencional portátil (modelo MPX+, marca GE[®]), sem grade antidifusora. Foram utilizados os filmes radiográficos IBF[®], de tamanho 35x43cm, colocados em chassis metálicos com telas intensificadoras Lumax[®]. Os filmes foram fixados e revelados após identificação luminosa apropriada em Processadora Automática MX-2 (marca Macrotec[®]).

Os animais receberam como contraste 50 mL da suspensão de sulfato de bário a 100% (Bariogel[®]), diretamente no abomaso, via cânula. As imagens foram na projeção laterolateral esquerda, com 6,4 mAs, 77 a 84kV e 100 cm de distância foco-filme, nos tempos zero (imediatamente após), cinco, 15 e 60 minutos após a administração do contraste.

Quatro avaliadores, três experientes e um inexperiente, interpretaram as radiografias de acordo com a evolução da coluna de contraste.

10 RESULTADOS

No gráfico 1 são apresentados os valores médios referentes ao pH do fluido abomasal colhido nos momentos 6h, 9h, 11h, 13h, 15h, 17h e 19h do 18º dia de cada período experimental. Verificou-se interação tratamento x momento ($P=0,0007$), indicando dependência entre o tratamento e o momento de colheita.

Os grupos tratados com ranitidina apresentaram maior média geral dos contrastes para os valores de pH do fluido abomasal que o controle (3,39 x 2,91), com $P=0,0022$. A administração de ranitidina influenciou os valores de pH das 9 horas ($P=0,0051$). Nesse momento houve efeito principal de dose ($P=0,0282$), em que o fornecimento de 2mg/kg mostrou valor médio mais elevado (4,72) que as médias encontradas no grupo controle (2,99) e nos animais tratados com 1mg/kg (3,89) e efeito principal de frequência ($P=0,0070$), sendo que a administração duas vezes ao dia (BID) apresentou média mais alta (4,86) do que três vezes ao dia (3,76) e do que o grupo controle (2,99).

Às treze horas houve influência da administração de ranitidina ($P=0,0211$), independentemente da dose ou frequência utilizadas .

Às 15, 17 e 19 horas houve efeito principal de frequência, com valores de $P = 0,0009$; $0,0033$; e $0,0227$, respectivamente. Nos momentos 15 e 17 horas foram observados valores mais elevados de pH quando o fármaco foi administrado três vezes ao dia (4,20 e 3,82) em relação aos tratados duas vezes ao dia (2,91 e 2,98) e ao grupo controle (2,92 e 2,78), enquanto que às 19 horas, a maior média foi encontrada com administração duas vezes ao dia (BID=4,11; TID=3,18; controle=3,34).

Gráfico 1 - Valores médios do pH abomasal nos momentos 6h, 9h, 11h, 13h, 15h, 17h, e 19h de animais tratados com diferentes protocolos de administração de ranitidina. BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia - São Paulo – 2012

Legenda: BID = duas vezes ao dia; TID = três vezes ao dia. Os momentos 6h, 9h, 11h, 13h, 15h, 17h e 19h representam a hora do dia. Refeições oferecidas após as coletas das 6h e 19h

Os resultados da evolução da coluna de contraste nas imagens radiográficas estão descritos por grupo de tratamento.

➤ GC - Grupo Controle

As imagens do grupo controle revelaram que nos momentos zero e cinco minutos após a administração, o contraste permaneceu na região de corpo do abomaso. Aos quinze minutos após a administração apenas em um dos animais o contraste já havia progredido até a região pilórica. Aos sessenta minutos, a coluna de contraste foi verificada na maioria das alças do intestino delgado, exceto em um animal, que apresentou evolução do contraste somente até o piloro.

O grupo controle foi composto por quatro animais, pois um ovino foi retirado do estudo no último período devido à pneumonia.

➤ G1-BID - 1mg de ranitidina/kg duas vezes ao dia

No momento zero o contraste se manteve em fundo e/ou corpo do abomaso, sendo que duas imagens não foram classificadas. Aos cinco minutos, dois animais não tiveram suas imagens classificadas, dois não revelaram progressão e a coluna de sulfato de bário no último progrediu até duodeno.

Aos 15 minutos o contraste permaneceu no corpo do abomaso em dois animais, em um a coluna avançou somente até o piloro e nos outros dois chegou até as primeiras alças do intestino delgado (Figura 1).

Figura 1 - Foto e representação esquemática da evolução da coluna de contraste em primeiras alças do intestino delgado quinze minutos após sua administração em ovino tratado por sete dias com 1mg de ranitidina/kg, IV, BID

Legenda: Animal em estação, projeção laterolateral esquerda. A = fotografia da imagem radiográfica; B = esquema dos principais elementos encontrados radiografias ilustradas nesse artigo; 1 = cânula ruminal; 2 = cânula abomasal; 3 = contraste em abomaso; 4 = contraste preenchendo alças do intestino delgado

Aos sessenta minutos o contraste preencheu a maioria do intestino delgado em dois casos (Figura 2) e em outro animal a coluna projetava-se para o intestino grosso (Figura 3). Não foi possível classificar as imagens de dois ovinos.

Figura 2 - Contraste em maioria do intestino delgado sessenta minutos após sua administração em ovino provido de cânula abomasal e tratado por sete dias com 1mg de ranitidina/kg, IV, BID

Legenda: Animal em estação, projeção laterolateral esquerda

Figura 3 - Contraste projetando-se ao intestino grosso sessenta minutos após sua administração em ovino provido de cânula abomasal e tratado por sete dias com 1mg de ranitidina/kg, IV, BID

Legenda: Animal em estação, projeção laterolateral esquerda

➤ G1-TID - 1mg de ranitidina/kg três vezes ao dia

No momento zero a maioria dos animais tratados revelou contraste apenas em fundo e/ou corpo do abomaso. Em um dos ovinos o contraste já progredia para a região pilórica ainda no momento zero, provavelmente devido à dificuldade de contenção, que causou ligeiro atraso na obtenção da imagem.

Cinco minutos após a administração não houve progressão do contraste em dois animais. Em outro ovino a coluna de contraste marcava o duodeno e no último o contraste já havia avançado até segmentos mais caudais do intestino delgado. Não foi possível caracterizar a evolução do sulfato de bário neste tempo para um dos animais.

Aos quinze minutos dois animais continuaram com contraste em fundo e/ou corpo do abomaso. No animal em que o duodeno estava marcado no tempo anterior a coluna de contraste evoluiu para as primeiras alças do intestino delgado e no outro animal ele se manteve em moderada quantidade de alças do intestino delgado. Uma radiografia não estava nítida o suficiente para avaliação.

Aos sessenta minutos o sulfato de bário progrediu em todos os casos, aparecendo em maiores porções do intestino delgado em um animal, projetando-se ao intestino grosso em outro e já nas primeiras alças do intestino grosso em outro ovino (Figura 4). Nos animais em que até quinze minutos o contraste se encontrava no abomaso a coluna de contraste passou a preencher moderada quantidade de alças de intestino delgado e, encontrou-se em jejuno no caso do animal caracterizado por apresentar menor motilidade.

Figura 4 - Contraste em primeiras alças do intestino grosso sessenta minutos após sua administração em ovino provido de cânula abomasal e tratado por sete dias com 1mg de ranitidina/kg, IV, TID.

Legenda: Animal em estação, projeção laterolateral esquerda

➤ G2-BID - 2mg de ranitidina/kg duas vezes ao dia

Ao receberem 2mg de ranitidina/kg duas vezes ao dia (Figura 5), no momento zero três animais apresentaram contraste em fundo e/ou corpo do abomaso, um apresentou contraste em início de piloro. A imagem de um animal não pôde ser classificada.

Aos cinco minutos dois animais apresentaram contraste ainda em fundo e/ou corpo do abomaso, um dos carneiros revelou contraste em piloro, enquanto os outros dois mostraram o marcador já em duodeno.

Aos quinze minutos, o contraste continuou em fundo e/ou corpo do abomaso em dois animais, a coluna evoluiu até o duodeno em um dos casos e até as primeiras alças do intestino delgado em outro. No último animal a coluna de contraste não progrediu em relação aos cinco minutos, continuando em duodeno.

Aos sessenta minutos a coluna de contraste preencheu moderada porção do intestino delgado em três casos (Figura 6), preencheu completamente o intestino delgado em outro e projetava-se ao intestino grosso no último (Figura 7).

Figura 5 – Sequência de exames radiográficos contrastados com sulfato de bário em ovino provido de cânula abomasal e tratado por sete dias com 2mg de ranitidina/kg, IV, BID

Legenda: Animal em estação, projeção lateral direita. (A) momento da administração da ranitidina, contraste em corpo do abomaso projetando-se para piloro; (B) 5 minutos após administração da ranitidina, contraste em duodeno; (C) 15 minutos após administração da ranitidina, contraste em moderada quantidade de alças de intestino delgado; (D) 60 minutos após administração da ranitidina, contraste disperso por maior parte do intestino delgado. As setas brancas indicam a bolha de gás encontrada na região cranial dorsal do abomaso.

Figura 6 - Contraste em moderada porção do intestino delgado sessenta minutos após sua administração em dois ovinos providos de cânula abomasal e tratados com 2mg de ranitidina/kg, IV, BID

Legenda: Animais em estação, projeção laterolateral esquerda

Figura 7 - Contraste projetando-se ao intestino grosso sessenta minutos após sua administração em ovino provido de cânula abomasal e tratado por sete dias com 2mg de ranitidina/kg, IV, BID

Legenda: Animal em estação, projeção laterolateral esquerda

➤ G2-TID - 2mg de ranitidina/kg três vezes ao dia

Ao receberem 2mg de ranitidina/kg três vezes ao dia (Figura 8), no momento zero todos os ovinos revelaram contraste em fundo e/ou corpo do abomaso. Aos cinco minutos houve pouca progressão da coluna do contraste e, somente em um animal houve deslocamento até o piloro.

Aos quinze minutos, dois animais revelaram o contraste em duodeno e em outro ovino este marcava as primeiras alças do intestino delgado. Em um animal o contraste evoluiu até o piloro e no último permaneceu no corpo do abomaso.

Aos 60 minutos as imagens de dois animais não foram classificadas por dificuldade de visualização. As radiografias avaliadas revelaram um caso de contraste em quantidade moderada de alças do intestino delgado (Figura 9) e outro em que o sulfato já estava disperso em maiores porções do intestino delgado. O animal com menor motilidade apresentou contraste ocupando a maior parte do abomaso, traço tênue encaminhando-se ao duodeno e as primeiras alças do intestino delgado preenchidas.

Figura 8 – Sequência de exames radiográficos contrastados com sulfato de bário em ovino provido de cânula abomasal e tratado por sete dias com 2mg de ranitidina/kg, IV, TID

Legenda: Animal em estação, projeção lateral direita. (A) momento seguinte a administração da ranitidina, contraste em região de corpo e fundo de abomaso (B) 5 minutos após administração da ranitidina, contraste em região pilórica (C) 15 minutos após administração da ranitidina, contraste em duodeno (D) 60 minutos após administração da ranitidina, contraste em maiores porções do intestino delgado.

Figura 9 - Contraste ocupando moderada porção do intestino grosso sessenta minutos após sua administração em ovino provido de cânula abomasal e tratado por sete dias com 2mg de ranitidina/kg, IV, TID

Legenda: Animal em estação, projeção laterolateral esquerda

Como achados radiográficos encontramos que em algumas imagens, em especial aos 15 minutos e 30 minutos (quando estes foram registrados), ficaram nítidas as estrangulações existentes na porção pilórica do abomaso (Figura 10).

Figura 10 – Estrangulações evidentes na porção pilórica do abomaso de ovinos providos de cânula abomasal

Legenda: Animais em estação, projeção laterolateral esquerda. (A) 15 minutos após administração de contraste; (B) 30 minutos após administração de contraste. As setas indicam as estrangulações em região pilórica de abomaso

11 DISCUSSÃO

Wallace, Reecy e Williams (1994) administraram 6,6mg de ranitidina/kg em garrotes e observaram aumento dos valores do pH abomasal até 60 minutos após a administração intramuscular do fármaco, porém aos 90 minutos esse efeito já não foi verificado. Dessa forma, os autores concluíram que, para elevar os valores do pH abomasal, o intervalo entre as administrações de ranitidina deve ser menor que o indicado para monogástricos. Em nosso estudo verificamos efeito da administração de ranitidina, independentemente da dose e frequência, sobre o pH abomasal por até 150 minutos, o que reforça que os protocolos aqui propostos são adequados para ovinos adultos.

As escassas referências que utilizaram a radiografia contrastada para avaliação gastrointestinal em pequenos ruminantes são antigas e descrevem que o contraste geralmente foi administrado por via oral e em doses elevadas. Além disso, era necessário que os animais permanecessem longo tempo em jejum (36 a 48 horas) para que o conteúdo ruminal dificultasse a visualização dos órgãos o mínimo possível (BOCCADORO et al., 1972; CEGARRA; LEWIS, 1977; SHARMA et al., 1984).

A utilização da sonda abomasal contornou essas limitações, permitindo o acesso direto ao órgão e a administração de quantidade de 12 a 50 vezes menor de contraste que a comumente utilizada pela via oral (BOCCADORO et al., 1972; CEGARRA; LEWIS, 1977; SHARMA et al., 1984). Esse tipo de acesso, no entanto, é pouco convencional, sendo encontrado quase exclusivamente em condição experimental.

A dose de 50 mL de contraste foi estipulada após mostrar-se viável em piloto realizado com os mesmos animais. O tempo de jejum não precisou ser tão longo quanto o descrito na literatura devido à administração do contraste diretamente no abomaso.

O fato de os animais serem deslocados do local em que eram mantidos para a sala dos exames radiográficos algumas vezes colaborou para que se mostrassem agitados, o que dificultou a contenção e prejudicou a qualidade de algumas imagens.

Um dos animais apresentou motilidade reduzida em relação aos outros em todos os tratamentos. Atribuímos tal fato à variabilidade individual, já que todos os

parâmetros fisiológicos, apetite e defecação mantiveram-se semelhantes aos dos outros ovinos durante o estudo.

As estrangulações na região pilórica apareceram apenas em algumas imagens e não mostraram influência na motilidade. Elas foram descritas por Boccadoro et al. (1972), que concluíram que quanto mais intensa é a onda peristáltica naquele momento mais estrangulações se formam na parede do órgão.

O intestino delgado dos ovinos é evidenciado de uma a três horas após o fornecimento do contraste por via oral, não sendo mais identificado 24 horas após ingestão do marcador (SHARMA et al., 1984). Utilizando-se a mesma via, o tempo necessário para o contraste alcançar o ceco e cólon é de, pelo menos quatro horas, persistindo em tais segmentos até a 72ª hora após sua administração (BOCCADORO et al., 1972).

Apesar de o contraste ter sido introduzido diretamente no abomaso, o intervalo de 60 minutos não se mostrou suficiente para que o conteúdo preenchesse considerável porção do intestino grosso.

Para a interpretação das radiografias, as imagens foram dispostas de acordo com o tratamento e, posteriormente, por animal. Verificamos que a avaliação das imagens do mesmo animal possibilitou melhor interpretação dos achados radiográficos, pois permitiu eliminar incertezas decorrentes de variação anatômica individual.

Com base nos resultados obtidos foi possível construir uma escala com oito pontos de avaliação para o exame radiográfico contrastado do abomaso e intestinos de ovinos:

- 0 – contraste apenas em fundo e corpo do abomaso;
- 1 – contraste em região pilórica do abomaso;
- 2 – contraste em duodeno;
- 3 – contraste em primeiras alças do intestino delgado;
- 4 – contraste ocupando quantidade intermediária de alças do intestino delgado;
- 5 – contraste em maiores porções do intestino delgado;
- 6 – contraste em intestino delgado completo, projetando-se ao intestino grosso;
- 7 – contraste em primeiras alças do intestino grosso.

Esta escala deve ser empregada em estudo com número maior de animais, afim de que se possa definir qual o protocolo de raniditina deva ser adotado.

Embora a radiografia contrastada tenha se mostrado elucidativa para a avaliação da motilidade de segmentos do trato gastrointestinal, os achados aqui revelados nos incitam a concordar com a sentença publicada por Akester e Titchen (1967), que enfatiza o uso simultâneo de duas ou mais técnicas para a investigação da motilidade dos estômagos dos animais ruminantes.

12 CONCLUSÕES

A administração intravenosa de ranitidina, nas doses de 1 e 2 mg/kg peso vivo administradas tanto cada oito como a cada 12 horas se mostraram eficientes em aumentar o pH do conteúdo abomasal por período de até 150 minutos.

A administração parenteral da ranitidina sugere aumento da motilidade do trato gastrointestinal de ovinos devido à maior progressão da coluna de contraste nos animais que receberam o fármaco em relação aos que não receberam. A avaliação realizada, todavia, não permite definir qual protocolo apresentou maior efeito pró-cinético.

A avaliação da sequência de exames por uma pessoa inexperiente comprova que esse é um método auxiliar de fácil interpretação e que a avaliação radiográfica seriada permite complementar o exame do trato gastrointestinal dos poligástricos.

A realização de radiografia contrastada em animais canulados em abomaso elimina as limitações anatômicas e fisiológicas naturais do exame do trato gastrointestinal dos ruminantes. Entretanto, a administração oral do contraste, embora em altas doses, pode ser a solução mais indicada em animais que não possuam acesso direto ao abomaso.

13 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os protocolos de ranitidina estudados se mostraram seguros para ovinos hígidos;

As doses de 1 mg/kg e 2 mg/kg de ranitidina administradas duas ou três vezes ou dia, pela via intravenosa, foram suficientes para aumentar o pH do conteúdo abomasal por período de 150 minutos;

A administração de 1 mg/kg TID e a de 2 mg/kg BID, via intravenosa, por uma semana, se mostraram eficientes para a proteção gástrica de ovinos;

A dinâmica de fluidos não se mostrou boa técnica para se avaliar a motilidade do trato digestório;

As determinações dos intervalos entre contrações e dos parâmetros da curva bifásica das contrações reticulares, por meio de exame ultrassonográfico em modo-M, mostraram-se sensíveis e importantes para a avaliação da motilidade reticular;

A radiografia contrastada se mostrou importante ferramenta para a análise da motilidade do trato digestório, mas não deve ser realizada de forma independente. Seu valor diagnóstico torna-se maior quando ela é associada a outros métodos.

REFERÊNCIAS

- AKERSTER, A. R., TITCHEN, D. A. Radiographic studies of the reticulo-rumen in the sheep. **Journal of Anatomy**, v. 104, n. 1, p. 137-151, 1969.
- AMOS, R. J., KIRK, B.; AMESS, J. A. L.; JONES, A. L.; HINDS, C. J. Bone marrow hypoplasia during intensive care: bone marrow culture implicating ranitidine in the suppression of haemopoiesis. **Human Toxicology**, v. 6, p. 503-506, 1987.
- ARGENZIO, R. A. Motilidade gastrointestinal. In: Reece, W. O. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 12.^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 24. p. 365, 380.
- BERTACCINI, G.; SCARPIGNATO, C. Different effects of the H₂-antagonists on gastric emptying in the rat. **Experientia**, v. 38, p. 385-386, 1982.
- BOCCADORO, B.; LEONARDI, L.; CALVARI, A.R., FERRANDI, B. Morfologia radiologica normale del tratto gastroenterico nell'ovino. **La Clinica Veterinaria**, v. 95, n. 9, p. 349-366, 1972.
- BOOTHE, D. M. Fármacos afetando a função gastrointestinal. In: ADAMS, H. R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. Cap. 51, p. 876.
- BORGES, J. R. J.; MOSCARDINI, A. R. C. Úlcera de abomaso. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. **Doenças de ruminantes e eqüídeos**. 3. ed. Santa Maria: Pallotti, 2007. v. 2, cap. 5, p. 367-369.
- BRAUN, U. Ultrasonography in gastrointestinal disease in cattle. **The Veterinary Journal**, v. 166, p. 112-124, 2003.
- BRAUN, U. Úlceras de abomaso. In: DIRKSEN, G.; GRÜNDER, H.; STÖBER, M. **Medicina interna y cirugía del bovino**. 4. ed. Buenos Aires: Inter-Médica, 2005. v.4, cap. 6, p. 455-460.
- BRAUN, U.; EICHER, R.; EHRENSPERGER, F. Type 1 abomasal ulcers in dairy cattle. **Journal of Veterinary Medicine - Series A**, v. 38, p. 357-366, 1991.
- BRAUN, U.; GÖTZ, M. Ultrasonography of the reticulum in cows. **American journal of veterinary research**, v. 55, p.325-332, 1994.
- BRAUN, U.; JACQUAT, D. Ultrasonography of the reticulum in 30 healthy Saanen goats. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 53, p.19, 2011
- BRAUN, U.; JACQUAT, D.; HÄSSIG, M. Ultrasonography of the rumen in 30 Saanen goats. **Schweiz Arch Tierheilkd**, v. 153, n. 9, p. 393-399, 2011.
- BRAUN, U.; JACQUAT, D.; STEININGER, K. Ultrasonographic examination of the abdomen of the goat. I. Reticulum, rumen, omasum, abomasum and intestines. **Schweiz Arch Tierheilkd**, v. 155, n. 3, p. 173-184, 2013.

BRAUN, U.; RAUCH, S. Ultrasonographic evaluation of reticular motility during rest, eating, rumination and stress in 30 healthy cows. **Veterinary Record**, v. 163, p. 571-574, 2008.

BRAUN, U., SCHWEIZER, A., TRÖSCH, L. Ultrasonography of the rumen of dairy cows. **BMC Veterinary Research**, v. 9, n. 44, p.1-6, 2013.

CEGARRA, I. J.; LEWIS, R. E. Contrast study of the gastrointestinal tract in the goat (*Capra hircus*). **American journal of veterinary research**, Chicago, v. 38, n. 8, p. 1121-1128, 1977.

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 the effect of commonly administered therapeutic agents. In: WORLD BUIATRICS CONGRESS, 24., 2006, Nice, France. **Proceedings...** Nice: WBC, 2006, p.55-68.

DEHORITY, B. A. **Use of PEG as a rumen marker**. Animal Science, 830.07, Wooster OH: OARDC/OSU, 1987, 4 p.

DOWLING, P. M. Therapy of gastrointestinal ulcers. **The Canadian Veterinary Journal**, vol. 36, p. 276-277, 1995.

DURAN, S. H.; LIN, H. C.; TYLER, J.; WOLFE, D.; SAAD, A.; RAVIS, W. R. pH changes in abomasal fluid of sheep treated with intravenous and oral ranitidine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 7, n. 2, p. 147, 1993.

ECKERSALL, P. D. Proteins, proteomics, and the dysproteinemias. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6. ed., London: Elsevier, 2008. Cap. 5, p. 117-155.

FECTEAU, M.; WHITLOCK, R. H. Abomasal Ulcers. In: ANDERSON, D. E.; RINGS, D. M. **Current veterinary therapy: food animal practice**. Philadelphia: WB Saunders, 2009, v. 5, p. 29-34.

FIORAMONTI, J.; SOLDANI, G.; HONDE, C.; BUENO, L. Effects of ranitidine and oxmetidine on gastrointestinal motility in conscious dog. **Agents and Actions**, v. 15, n. 3, p. 260-262, 1984.

FISHER, A. A.; LE COUTEUR, D. G. Nephrotoxicity and hepatotoxicity of histamine H₂ receptor antagonists. **Drug Safety**, v. 24, p. 39-57, 2001.

FUBINI, S.; DIVERS, T. J. Noninfectious diseases of the gastrointestinal tract. In: DIVERS, T. J.; PEEK S. F. **Rebhun's diseases of dairy cattle**. 2. ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2008. Cap. 5, p.171.

GELWAN, J. S.; SCHMITZ, R. L.; PELLECCIA, C. Ranitidine and leukocytosis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 81, n. 8, p. 685-687, 1986.

GRANT, S. M.; LANGTRY, H. D.; BRODGEN R. N. Ranitidine – an update review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. **Drugs**, v. 37, p. 801-870, 1989.

GUARD, C. Úlceras abomasais. In: SMITH, B. P. **Medicina interna de grandes animais**. 3. ed. Barueri: Manole, 2006. Cap. 30, p. 760-762.

HALL, J. E. Funções secretoras do trato alimentar. In: _____. **Guyton & Hall - Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2011. Cap. 64, p. 820-821.

- HEIDE, H. G. van der **Evaluation of serum pepsinogen as a diagnostic marker for parasitism in farmed red deer**. 2009. 66 f. Doctoral thesis - Faculty of Veterinary Medicine, Universiteit Utrecht, 2009.
- HENRY, D. A.; MACDONALD, I. A.; KITCHINGMAN, G.; BELL, G. D.; LANGMAN, M. I. Cimetidine and ranitidine: comparison of effects on hepatic drug metabolism. **British Medical Journal**, v. 281, p. 775-777, 1980.
- HOSSEINIFARD, S. M.; AHMADPOUR, A.; AMIRI, B. M.; MANSOUR, M. R.; EBRAHIMPOUR, A. Immunomodulatory effect of cimetidine in common carp (*Cyprinus carpio* L.). **Fish Physiology and Biochemistry**, disponível em <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10695-013-9804-8.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2013.
- HRYPEK, A.; KALINA, Z.; DABEK, J.; TUSTANOWSKI, J.; KŁAPTOCZ, B. Comparison of selected indices of nonspecific immunity estimated in peripheral blood of patients with untreated duodenal ulcer and after treatment with ranitidine. **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej**, v. 91, n. 3, p. 185-191, 1994. Abstract.
- KANDEEL, A. E.; OMAR, M. S. A.; MEKKAWY, N. H. M.; EL-SEDDAWY, F. D.; GOMAA, M. Anatomical and ultrasonographic study of the stomach and liver in sheep and goats. **Iraqi Journal of Veterinary Sciences**, v. 23, p.181-191, 2009. Supplement, 2.
- KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6. ed., London: Elsevier, 2008. Appendix VIII, p. 874, 893.
- KASKE, M.; MIDASCH, A.; REHAGE, J. Sonographic investigation of reticular contractions in healthy sheep, cows and goats and in cows with traumatic reticulo-peritonitis. **Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A**, v. 41, p. 748-756, 1994. Abstract.
- KÖNIG, H. E.; SAUTET, J.; LIEBICH, H. G.; Aparelho digestório. In: KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. **Anatomia dos animais domésticos – texto e atlas colorido**. São Paulo: Artmed, 2006, v. 2, cap. 7, p. 48-56.
- LEEK, B. F. Digestão no estômago do ruminante. In: REECE, W. O. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 27. p. 405, 426-427.
- LUYENDYK, J. P.; MADDOX, J. F.; COSM, G. N.; GANEY, P. E.; COCKERELL, G. L. ROTH R. A. Ranitidine treatment during a modest inflammatory response precipitates idiosyncrasy-like liver injury in rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 307, n. 1, p. 9-16, 2003.
- MALFARÁ, W. R.; SOUZA, A. M.; QUEIROZ, R. H. C. Ranitidine treatment inducing methemoglobinemia in male Wistar rats. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 2, p. 247-252, 2005.
- MESARIČ, M. Role of serum pepsinogen in detecting cows with abomasal ulcer. **Veterinarni arhiv**, v. 75, n. 2, p.111-118, 2005.
- NAKADA, Y.; YAMAMOTO, K.; KAWAKAMI, J.; SAWADA, Y.; IGA, T. Effect of renal failure on neurotoxicity of ranitidine in rats. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 19, n. 2, p. 323-325, 1996.

OGILVIE, T. H. Bleeding ulcers and erosions. In: _____. **Large Animal Internal Medicine**. Ames: Blackwell Publishing, 2005. Cap. 3, p. 53-57.

PALERMO-NETO, J.; ARRUDA, R. P.; MADUREIRA, E. H. Prostaglandinas In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap. 20, p.238.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. W. Úlcera abomasal dos bovinos. In: _____. **Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap 6, p. 302-305.

ROMICH, J. A. **Fundamentals of pharmacology for veterinary technicians**. New York: Delmar Cengage Learning, 2005. p. 184.

SCHALM, W.; JAIN, N. C.; CARROLL, E. J. **Hematología veterinaria**. Buenos Aires: Hemisferio Sur, 1981. 856 p.

SHARMA, S. K.; SINGH, A. P.; TAYAL, R.; CHANDNA, I. S. Contrast radiography of the ovine gastrointestinal tract. **Veterinary Radiology**, v. 25, n. 1, p. 17-22, 1984.

SPINOSA, H. S. Medicamentos que interferem nas funções gastrointestinais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap. 33, p.399-400.

SPURLING, N. W.; SELWAY, S. A. M.; POYNTER, D. An evaluation of the safety of ranitidine during seven years daily oral administration to beagle dogs. **Human & Experimental Toxicology**, v. 8, p. 23-32, 1989.

SPYCHAL, R. T.; WICKHAM, N. W. R. Thrombocytopenia associated with ranitidine. **British Medical Journal**, v. 291, p. 1687, 1985.

STREETER, R. N.; STEP, D. L. Diagnostic ultrasonography in ruminants. **Veterinary Clinics: Food Animal Practice**, v. 23, p. 541-574, 2007.

TAKEUCHI, M.; KAGA, M.; KIGUCHI, M.; IWATA, M.; YAMAGUCHI, M.; SHIMPO, K.; TANABE, T. Chronic toxicity study of ranitidine hydrochloride orally administered in rats. **The Journal of Toxicological Sciences**; v. 8, n. 1, p. 25-49, 1983. Abstract.

TASAKA, A. C. Anti-inflamatórios não esteroidais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. In: **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap. 21, p. 249.

WADE, E. E.; REBUCK, J. A.; HEALEY, M. A.; ROGERS, F. B. H₂ Antagonist-induced thrombocytopenia: is this a real phenomenon? **Intensive Care Medicine**, v. 28, p. 459-465, 2002.

WALLACE, L. L. M.; REECY, J.; WILLIAMS, J. E. The effect of ranitidine hydrochloride on abomasal fluid pH in young steers. **Agri-Practice**, v. 16, n. 6, p. 34-38, 1994.

XAVIER, F. G.; RIGHI, D. A.; BERNARDI, M. M. Histamina, serotonina e seus antagonistas. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap. 18, p. 212, 214, 222-223.