

LAILA DE PAULA BONFÁ

**AVALIAÇÃO DO pH GÁSTRICO DE CÃES TRATADOS COM
OMEPRAZOL – ESTUDO EXPERIMENTAL**

Dissertação apresentada na
Universidade Federal de Viçosa,
como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária, para obtenção
do título de *Magister Scientiae*.

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2011**

LAILA DE PAULA BONFÁ

**AVALIAÇÃO DO Ph GÁSTRICO DE CÃES TRATADOS COM
OMEPRAZOL - ESTUDO EXPERIMENTAL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 11 de março de 2011.

Prof^a. Brunna Patrícia A. da Fonseca
(Co-orientadora)

Prof^a. Maria Cristina F. N. S. Hage
(Co-orientadora)

Prof. Júlio César Cambraia Veado

Prof. Evandro Silva Favarato

Prof. Paulo Renato dos Santos Costa
(Orientador)

Dedico este trabalho:

Ao amor da minha vida, Thiago Sarkis, por todo exemplo de caráter, excelência profissional e compromisso. Obrigada por estar construindo comigo uma vida e uma família.

Aos meus pais e irmãos pelos ensinamentos ao longo da vida, apoio e carinho mesmo na distância.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Viçosa pelas condições oferecidas para o desenvolvimento do trabalho.

Ao Professor Paulo Renato dos Santos Costa pela valiosa e competente orientação, paciência, ensinamentos e amizade. Sua competência, dedicação e serenidade tornaram-se referências para mim.

Às Professoras Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares Hage e Brunna Patrícia Almeida da Fonseca pela disponibilidade e pronta aceitação de me co-orientarem.

Ao Professor Júlio César Cambraia Veado pelo interesse e incentivo na elaboração deste trabalho.

A todos os membros da banca examinadora pelas sugestões, críticas e ideias que possibilitaram a melhoria da dissertação.

Aos Professores Luís Augusto Nero e José Domingos Guimarães pela essencial ajuda nas análises estatísticas.

Aos professores Andréa Pacheco Batista Borges, Ricardo Junqueira Del Carlo, Paulo Renato dos Santos Costa, Marlene Isabel Vargas Vilorio, José Dantas Ribeiro Filho, Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares Hage, pelas aulas, ensinamentos e qualidade do curso oferecido.

Ao meu amor Thiago Sarkis pela compreensão nos momentos de desânimo, paciência durante essa fase, amizade de todos os dias, ajuda na confecção e revisão do trabalho e por dividir angústias e alegrias deste processo de aprendizagem. Pela dedicação na construção do nosso mundo, por estar sempre comigo, por fazer meus dias muito mais divertidos e por permitir que minha vida se tornasse tudo que sonhei.

Ao meu pai Fernando Bonfá pelo apoio incondicional, patrocínio, amizade e pela ajuda através de palavras de sabedoria e otimismo.

Aos meus irmãos e cunhados pelas conversas, ideias, críticas e por estarem sempre disponíveis.

À Betânia Monteiro (Bets) pela amizade, alegrias e diversão proporcionadas e por todo apoio emocional e técnico que possibilitaram a realização deste projeto.

Ao Milk e Túlio pelas alegrias, confusões, bagunças e por fazerem meus dias em Viçosa muito mais leves!

Aos amigos e companheiros Pablo Herthel, Camila Corsini, Kelly Pontes, Tatiana Duarte, Lukiya Favarato, Evandro Favarato e Jair Costa Jr por estarem sempre dispostos a ajudar, pelo auxílio nos procedimentos, pela amizade e diversões proporcionadas.

Às minhas queridas ajudantes Paula, Ingrid e Thaís sem as quais certamente não teria dado conta do trabalho. Obrigada por, em vários momentos, sacrificarem diversão e descanso por esse projeto.

Aos funcionários Rosi, Maninha, Adão, Claudiomiro, Paulo, Lucinda, Luiz Márcio, Aécio e Geraldinho por serem sempre prestativos.

Às minhas queridas cachorras Chicória, Chuchu, Cenoura, Cebola, Rúcula, Coto, Taz, Gorda, Sorriso e Preta que sintetizam a motivação para o nosso trabalho. Por terem possibilitado a realização desse projeto e por terem ocupado um espaço especial em meu coração com suas brincadeiras, bagunças e olhinhos alegres.

A todos aqueles que direta ou indiretamente deixaram sua marca nesse trabalho, ele também pertence a vocês.

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1. Anatomia gástrica.....	3
2.2. Fisiologia da secreção.....	5
2.3. Mecanismos citoprotetores da mucosa gástrica.....	6
2.4. Principais afecções gástricas.....	8
2.5. Omeprazol no tratamento das gastropatias.....	9
2.6. Gastrostomia percutânea.....	11
3. MATERIAL E MÉTODOS	13
3.1. Local de realização do experimento e seleção dos animais.....	13
3.2. Avaliações endoscópicas.....	13
3.3. Avaliações clínicas e laboratoriais.....	14
3.4. Gastrostomia percutânea.....	14
3.5. pHmetria e grupos de tratamento.....	17
3.6. Análise estatística.....	18
4. RESULTADO	19
5. DISCUSSÃO	24
6. CONCLUSÕES	28
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA 1 - Sequência do procedimento de inserção da sonda de gastrostomia A- Fio guia sendo introduzido no estômago através da agulha 16G previamente posicionada. B- Visão endoscópica do fio guia sendo capturado com o auxílio da pinça para endoscopia.....	15
FIGURA 2 – Continuação do procedimento de inserção da sonda de gastrostomia. A- Sonda Pezzer montada com ponteira de pipeta com ponta cortante fixados ao fio guia imediatamente antes de serem introduzidos no animal com o auxílio do fio guia. B- Fio guia sendo tracionado logo após incisão cutânea para externalização e posicionamento da sonda.....	16
FIGURA 3 – Resultado final da gastrostomia percutânea. A- Visão endoscópica da extremidade proximal da sonda devidamente alojada na região do corpo gástrico. B- extremidade distal da sonda fixada ao corpo do animal e tampada.....	17
FIGURA 4 – Mensuração de pH do conteúdo gástrico com auxílio do pHmetro portátil.....	18
FIGURA 5 – Extremidade distal da sonda Pezzer livre na cavidade abdominal após ter se deslocado do interior do estômago do animal.....	20
FIGURA 6 – Demonstração gráfica da variação de pH gástrico de um dos animais avaliados ao longo dos dias da primeira semana experimental.....	21
FIGURA 7 – Demonstração gráfica da distribuição não normal dos dados estatísticos de pH mensurados.....	22

LISTA DE TABELAS

	Pág.
TABELA 1 – Resultados estatísticos referentes ao pH dos animais nas três semanas experimentais.....	22

RESUMO

BONFÁ, Laila de Paula, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2011. **Avaliação do pH gástrico de cães tratados com omeprazol – estudo experimental.** Orientador: Paulo Renato dos Santos Costa. Co-orientadores: Maria Cristina F. N. Soares Hage e Brunna Patrícia A. da Fonseca.

Fármacos antissecretores de ácido gástrico são comumente utilizados na medicina veterinária, entretanto existem poucos estudos com esses medicamentos em cães, sendo que muitos desses dados são obtidos da medicina humana. Dentre estes fármacos um dos mais utilizados é o omeprazol, devido sua maior potência na redução da produção de ácido clorídrico no estômago. O presente estudo teve por objetivo mensurar o pH gástrico de cães saudáveis após a administração de duas doses diferentes de omeprazol em tempos distintos de avaliação. Foram selecionados seis cães, adultos, fêmeas, com peso entre 10 e 15 Kg e clinicamente saudáveis. Todos os animais receberam uma sonda de gastrostomia percutâneo (PEG) colocado previamente com auxílio endoscópico e o conteúdo gástrico foi coletado para mensuração do pH (phmetria), realizada com o uso de um pHmetro portátil digital. Antes da administração do omeprazol, o pH gástrico de todos os animais envolvidos no estudo foi mensurado, a cada duas horas, durante sete dias, visando a confecção de uma curva controle de pH. Logo após esse período os cães foram submetidos a administração diária de omeprazol, por via oral, na dose de 1,5mg/kg/SID, durante sete dias e tiveram suas mensurações realizadas a cada duas horas durante estes sete dias. Após cinco dias do término da última mensuração, uma nova semana experimental foi igualmente realizada alterando-se a dosagem do omeprazol para 3,0 mg/Kg. Na semana controle observou-se que os valores mensurados de pH eram variáveis ao longo do dia, entretanto se mostraram muito ácidos na maior parte do tempo. Com o uso do omeprazol na dosagem de 1,5mg/kg os valores do pH gástrico apresentaram menor acidez (valor médio de pH=3,260) em relação a semana controle (valor médio de pH=2,487) e menos variações durante o dia. Na dosagem de 3,0 mg/Kg o pH mostrou-se ainda menos ácido (valor médio de pH=4,087), aproximando-se dos padrões requeridos de supressão ácida para tratamento de gastrites e úlceras gastroduodenais em seres humanos, além de apresentar valores mais estáveis do que nas semanas anteriores. Conclui-se que a dosagem de omeprazol de 3,0 mg/Kg foi a mais adequada para alcançar a supressão ácida desejada no tratamento das gastropatias.

ABSTRACT

BONFÁ, Laila de Paula, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2011. **Evaluation of gastric pH in dogs treated with omeprazole - an experimental study.** Adviser: Paulo Renato dos Santos Costa. Co-advisers: Maria Cristina F. N. Soares Hage and Brunna Patrícia A. da Fonseca.

The antisecretory gastric acid drugs are widely used in veterinary medicine, however there are few studies on these drugs in dogs being that many of these data are taken from human medicine. Among these drugs, one of the most used is the omeprazole due to its bigger potency by blocking the hydrochloric acid production in the stomach. This study aimed to measure the gastric pH in healthy dogs after administration of two different doses of omeprazole at different times of evaluation. Six clinically healthy adult female dogs were selected weighing between 10 and 15 kg. All animals received a percutaneous gastrostomy tube (PEG) first placed with endoscopic assistance and the gastric content was collected for measurement of pH (pH meter), performed using a portable digital pH meter. Before omeprazole administration, the gastric pHs of all animals in the study were measured every two hours for seven days in order to elaborate a control pH curve. Thereupon this period, the dogs were submitted to daily administration of omeprazole orally at a dose of 1.5mg/kg SID for seven days and had their measurements taken every two hours during those days. Five days after the end of the last measurement, a new week experiment was also performed by changing the dosage of the omeprazole to 3.0mg/kg. The week control revealed that the measured pH values were variable throughout the day, although very acidic in most of the time. With the use of omeprazole at a dosage of 1,5mg/kg, gastric pH values showed lower acidity (average pH value = 3.260) compared to control weeks (average pH value = 2.487) and evidenced less variation during the day. At a dose of 3,0mg/kg the pH was even less acidic, presented more stable values than previous weeks, and got closer to the required standards of acid suppression for treatment of gastritis and gastroduodenal ulcers in humans. It follows that the omeprazole dosage of 3,0mg/kg was the most appropriate for achieving the desired acid suppression in the treatment of stomach diseases.

1. INTRODUÇÃO

As alterações do sistema digestório estão entre as razões mais comuns pelas quais os proprietários de animais procuram assistência veterinária. A prática da gastroenterologia vem mudando e proporcionando resultados muito satisfatórios em diversos casos. Esse sucesso é atribuído aos grandes avanços que foram feitos na área de recursos auxiliares ao diagnóstico e na disponibilização de agentes terapêuticos mais eficazes (TAMS, 2005).

Nas gastropatias, os principais agentes farmacológicos utilizados têm por objetivo diminuir a produção do ácido clorídrico. Estes medicamentos são agrupados segundo seu mecanismo de ação em antiácidos (ex: hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio, bicarbonato de sódio), antagonistas dos receptores H_2 (ex: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) e inibidores da bomba de prótons (ex: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rebeprazol, esomeprazol) (GOODMAN et al., 2001).

Os antiácidos orais agem neutralizando diretamente o ácido presente na luz gástrica. Os antagonistas dos receptores H_2 inibem o estímulo da histamina na membrana basolateral das células parietais, agindo principalmente sobre a produção basal de ácido. Os inibidores da bomba de prótons agem inibindo irreversivelmente a bomba de $H^+ - K^+ ATPase$ (próton) e sua ação prolongada explica-se pela necessidade de síntese e inserção na membrana celular de novas moléculas da bomba (GOODMAN et al., 2001; PICON et al., 2003).

A necessidade do emprego de fármacos com efeito antissecretor de ácido gástrico é muito frequente na prática clínica de cães sendo que gastrites de diversas causas, úlceras gastroduodenais, esofagites por refluxo, profilaxia de refluxo gastroesofágico durante anestesia geral, gastrinomas e mastocitomas constituem-se nas principais indicações para uso desses medicamentos (BARROS E SILVA, 2008; DENOVO, 2005).

O omeprazol é uma droga antissecretora com capacidade de reduzir em mais de 95% a produção de ácido clorídrico (HOOPERWERF & PASRICHA, 2005). Ele bloqueia a etapa final da secreção do íon hidrogênio evitando a secreção de ácido gástrico estimulada por histamina, acetilcolina e gastrina. Essa droga bloqueia de forma não competitiva a bomba de prótons e, portanto, é muito mais potente do que os antagonistas de receptor H_2 (DENOVO, 2005).

Considerando à carência de estudos que avaliem o efeito do omeprazol sobre a supressão ácida em cães, o presente trabalho teve por objetivo avaliar o pH gástrico de cães submetidos a tratamento experimental com omeprazol em diferentes dosagens.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Anatomia gástrica

O estômago é a maior dilatação do canal alimentar e está interposto entre o esôfago e o intestino delgado funcionando como um reservatório que controla o tamanho e a taxa de passagem da ingesta. É um órgão musculoglandular em forma de “C” situado no abdome cranial, precisamente caudal ao fígado, sendo que sua curvatura maior volta-se principalmente para a esquerda e sua curvatura menor, sobretudo para a direita (HALL, 2004).

Esse órgão é anatomicamente dividido em cárdia, fundo, corpo, antro e piloro. O cárdia situa-se na junção do esôfago com o estômago e tem por função permitir a passagem de alimento e de água para o interior do estômago, e de impedir o refluxo gastroesofágico. Tanto o corpo quanto o fundo, armazenam alimento e água e podem dilatar-se para acomodar o material alimentar mantendo a pressão intragástrica constante. Além disso, o corpo secreta enzimas digestivas, junto com o ácido clorídrico. O antro é o segmento mais musculoso, é responsável pelo fracionamento mecânico do alimento que será triturado no duodeno liberando também gastrina, que estimula a produção de ácido clorídrico. O piloro constitui-se em válvula muscular que limita as dimensões das partículas eliminadas até o duodeno e ajuda a evitar o refluxo duodenogástrico (WILLARD, 1995; STURGESS, 2001; SIMPSON, 2005).

A posição do estômago é mantida pelo cárdia (na sua passagem pelo diafragma) e pelo piloro (onde os ligamentos gastrepáticos e hepatoduodenal se fixam ao fígado). Quando o estômago se encontra vazio, ele fica localizado completamente cranial à saída torácica e abrigado dentro da concavidade caudal do fígado, estando completamente separado da parede abdominal. Entretanto, quando dilatado, estende-se além do fígado, sobretudo à esquerda e ventralmente, repousa em contato com a parede abdominal ventral e projeta-se além dos arcos costais, deslocando a massa intestinal caudalmente (HALL, 2004).

Estruturalmente, o estômago, em toda sua extensão, é constituído por uma camada mucosa, uma submucosa, uma muscular e uma serosa. A mucosa é o revestimento epitelial do estômago composta por células epiteliais, lâmina própria (constituída por fibras colágenas, elásticas e reticulares), muscular da mucosa e glândulas que desembocam no lúmen (STINSON E CALHOUN, 1982). A lâmina

própria da mucosa do estômago contém células do sistema imunológico, células migratórias do sangue e células fixas do tecido conjuntivo. Este tecido tem as propriedades do tecido linfóide difuso, devido à presença de numerosos linfócitos (ROSS e ROMRELL, 1993). Na região cárdica estão presentes glândulas produtoras de muco que possuem as finalidades de tamponamento e lubrificação. A região fúndica e o corpo do estômago possuem glândulas compostas por células parietais que secretam ácido clorídrico (HCl) diretamente na luz da glândula, células principais que são tipicamente produtoras de enzima e secretam pepsinogênio, renina e lipase gástrica, células produtoras de muco e células argentafins ou endócrinas (BANKS, 1992; ROSS E ROMRELL, 1993; WILLARD, 1997).

No antro e nas proximidades do piloro, as glândulas secretam grande quantidade de muco, contando também com expressivo número de células endócrinas, principalmente células G responsáveis pela produção de gastrina, que é uma potente estimuladora da secreção ácida (ROSS E ROMRELL, 1993; WILLARD, 1997).

No fundo e no corpo do estômago observa-se maior suprimento sanguíneo devido ao maior número de anastomoses, ao passo que, no antro e na curvatura menor, a rede basal consiste de pequenos capilares tortuosos que se originam de arteríolas oriundas da submucosa. Esses capilares são estreitos e possuem menor diâmetro que em outras regiões do estômago; além disso, são mais separados entre si e apresentam poucas anastomoses entre os capilares ascendentes (PROKOPIW et al., 1991).

A inervação do estômago compreende fibras extrínsecas e intrínsecas. A inervação intrínseca é constituída por dois plexos principais, o plexo mioentérico que inerva as camadas musculares e regula a função motora, e o plexo submucoso que inerva a mucosa e regula a absorção e as secreções gastrointestinais (SCHUBERT e SHAMBUREK, 1990). Neurônios de ambos os plexos recebem aferências do sistema nervoso central através de fibras do sistema nervoso parassimpático e simpático (inervação extrínseca) e de outros neurônios entéricos, incluindo neurônios sensoriais e interneurônios. Estes circuitos neuronais regulam as funções motoras e secretoras do tubo digestivo (COSTA e BROOKES, 1994). A inervação simpática do trato gastrointestinal é realizada principalmente por fibras pós-ganglionares que inervam diretamente os vasos sanguíneos e o músculo liso, inibindo a motilidade e a atividade secretora do sistema gastrointestinal, porém estimula a contração da *muscularis mucosae* e de alguns esfíncteres. Em geral, as fibras do parassimpático terminam nos gânglios do plexo mioentérico. As fibras aferentes do vago inervam diretamente a célula

parietal e realizam sinapses com as células ganglionares do sistema nervoso entérico (SNE), estimulando a atividade motora e secretora do intestino (LONGHURST et al., 1984).

2.2. Fisiologia da secreção de ácido clorídrico

Funcionalmente, a mucosa gástrica pode ser dividida em duas regiões glandulares: a mucosa oxíntica e a mucosa antral. A primeira citada é mais extensa, ocupando o corpo e o fundo e é o sítio da secreção de ácido clorídrico. Essa mucosa é formada por glândulas oxínticas, que são constituídas por células parietais, principais, produtoras de somatostatina (células D) e do tipo enterocromafins (ECL). No colo glandular, predominam as células produtoras de muco, que protegem a mucosa gástrica da ação corrosiva das secreções produzidas. As glândulas da mucosa antral apresentam os mesmos tipos celulares que as oxínticas, exceto as parietais (CHUANG et al., 1991; SUNDLER et al., 1991).

A produção do ácido clorídrico é estimulada de três formas. O estímulo pela histamina é denominado de parácrino, pois é produzida nas células enterocromafínicas contíguas às células parietais, sendo que a histamina exerce sua ação localmente. Outro estímulo é dado pela gastrina, hormônio produzido pelas células G do antro gástrico, e secretada em resposta a estímulos centrais, distensão do antro e a estímulos químicos da dieta. A gastrina age principalmente de forma indireta, estimulando a liberação de histamina nas células enterocromafínicas. A outra forma de estimulação da produção de ácido é denominada de neural, sendo sua mediadora a acetilcolina, liberada em resposta a estímulos do nervo vago (GOODMAN et al., 2001).

Esses três estímulos ativam a bomba de próton ATPase dependente, que sob transporte ativo, desloca H^+ de dentro da célula para a luz dos canalículos glandulares e após para a luz do estômago. Em contrapartida, a mucosa gástrica protege-se do ácido presente na luz principalmente através da camada de muco e bicarbonato que a reveste, do fluxo sanguíneo e da presença de zônulas de oclusão (“*tight junctions*”) entre as suas células, que dificultam a difusão e concentração de ácido fora da luz gástrica. As prostaglandinas E2 e I2 promovem os mecanismos de defesa, estimulando o fluxo sanguíneo na mucosa, a secreção de mucina e bicarbonato e inibindo a produção de ácido por um efeito direto sobre as células parietais (GOODMAN et al., 2001).

Kuna (1964) estudou o pH do suco gástrico do estômago normal, em repouso, e concluiu que a secreção do ácido clorídrico em cães era intermitente.

2.3. Mecanismos citoprotetores da mucosa gástrica

O mecanismo de defesa da mucosa gastrointestinal contra fatores agressores como o ácido clorídrico consiste principalmente de fatores funcionais, humorais e neurais. A secreção do muco alcalino, microcirculação da mucosa e motilidade agem como fatores funcionais, enquanto que prostaglandina e óxido nítrico agem como fatores humorais e os neurônios sensoriais sensíveis à capsaicina agem como fatores neurais (TSUKIMI e OKABE, 2001; REPETTO e LLESUY, 2002).

O muco é um fator de proteção secretado pelas células mucosas do estômago, que atua como a primeira linha de defesa contra fatores agressores endógenos e exógenos apresentando-se de forma viscosa, elástica, aderente, como um gel transparente, que contém 95% de água e 5% de glicoproteínas, recobrando toda a superfície da mucosa gastrointestinal. Esse fator é capaz de agir como antioxidante e reduzir danos promovidos por radicais livres (REPETTO e LLESUY, 2002). O muco também tem um papel importante na cicatrização das úlceras, acelerando a recuperação da mucosa lesada. Em estudo utilizando ratos foi observado uma relação inversa entre a espessura da camada desse agente protetor e a acidificação intracelular do epitélio gástrico (PHILLIPSON et al., 2002).

O muco gástrico ocorre em três formas: o aderente insolúvel cobrindo as células da mucosa; o presente nas suas células secretoras; e a mucina solúvel presente no suco gástrico (MOJZIS et al., 2000).

O bicarbonato é secretado pelas células superficiais do estômago. A proteção da mucosa do estômago não depende somente do controle da secreção ácida gástrica; precisa juntamente de uma secreção apropriada de muco e bicarbonato. A secreção de muco, como a de bicarbonato, é estimulada por diversos fatores e constituem uma barreira mucoprotetora, que funciona como uma poderosa proteção da mucosa contra danos induzidos por ácido, pepsina e etanol (WALLACE, 2001).

O suprimento de sangue é um fator importante e determinante para a integridade da mucosa gástrica. É regulado e modificado por sistemas e fatores metabólicos locais como prostaglandina, leucotrieno e outros mediadores químicos endógenos locais. Um dos papéis do fluxo sanguíneo na mucosa é o suprimento com oxigênio, nutrientes e

hormônios, além de participar da regulação da saída do ácido, produção de muco, secreção de bicarbonato, remoção dos produtos e retrodifusão de íons hidrogênio. Esses eventos contribuem substancialmente para a manutenção fisiológica da integridade dessa camada (KAWANO e TSUJI, 2000).

A prostaglandina produzida pela mucosa gástrica aumenta na presença de agentes irritantes e apresenta um papel citoprotetor importante, inibindo a secreção ácida por reduzir a produção celular do monofosfato de adenosina (AMP) (BEEJAY e WOLFE, 2000). A enzima ciclooxygenase (COX) converte o ácido araquidônico em prostaglandina G2 reduzindo este intermediário a prostaglandina H2 (PGH2). A PGH2 é um metabólito instável que é convertido em outras espécies de prostaglandinas, incluindo prostaglandina E2, prostaciclina e tromboxanos (ATAY et al., 2000). Existem pelo menos duas isoformas distintas da COX, denominadas COX-1 e COX-2. A COX-1 é expressa constitutivamente na maioria dos tecidos e esta isoforma provavelmente promove a produção de PG protetora da mucosa gástrica e que possui um papel importante na manutenção da homeostase. Ao contrário, a expressão da COX-2 geralmente é baixa sob condições basais. O aumento da expressão da COX-2 ocorre em certas condições patofisiológicas como a inflamação, dano tecidual e transformação maligna (PESKAR, 2001).

A ação protetora das prostaglandinas envolve estimulação do fluxo sanguíneo e da secreção de muco e bicarbonato e aumento da resistência de células epiteliais contra danos causados por citotoxinas. As funções de vasodilatação e proteção das prostaglandinas têm sido extensivamente documentadas e analisadas (HAWKEY, 2000).

Uma variedade de isoformas de óxido nítrico sintase (NOS) tem sido purificada em diferentes tecidos, e muitas já tiveram seus genes distintos. As isoformas da NOS são agrupadas em duas categorias, as NOS constitutivas: nNOS (neuronal), e a eNOS (endotelial), dependente de íons cálcio (Ca^{++}) e calmodulina, que estão envolvidas na sinalização celular, e a NOS induzível (NOSi), gerada por macrófagos e outras células ativadas por citocinas, cada uma com capacidade de gerar NO através de mecanismos regulatórios complementares e distintos. Através dessa via o NO se liga ao grupo heme da guanilato ciclase (GC) que estimula a enzima a gerar guanosina monofosfato cíclica (GMPc), que por sua vez ativa a proteína quinase G (PKG), que gera uma corrente de fosforilações conduzindo a funções efetoras (SHAH et al., 2004). O NO também pode mediar sinalizações independentemente da ativação da GC, como por exemplo,

regulando diretamente as funções dos canais iônicos, de enzimas e de várias outras proteínas (STAMLER et al., 2001).

O óxido nítrico (NO) tem um papel fundamental na perfusão e na regulação vascular por promover a vasodilatação pela sinalização da célula muscular lisa via GMPc. O principal fluxo sanguíneo para o trato gastrointestinal chega através da veia mesentérica, e o controle do fluxo até as arteríolas mesentéricas é um passo importante para a regulação do fluxo sanguíneo intestinal geral e local (SHAH et al., 2004).

A produção constitutiva de NO é importante para manter a barreira protetora da mucosa gastrointestinal. Esse mecanismo protetor do NO pode ser devido a sua capacidade em aumentar do fluxo sanguíneo da mucosa e estabilizar a influência dos mastócitos (ALICAN e KUBES, 1996). Entretanto, o excesso na produção de NO associado com estados inflamatórios é caracterizado pelo aumento na permeabilidade epitelial e perda da função da barreira de muco. Assim, os níveis de produção de NO, a isoforma geradora de NO e o estado redox das células epiteliais podem determinar os efeitos do NO na permeabilidade da mucosa e proteção (SHAH et al., 2004).

2.4. Mecanismos das afecções gástricas

As gastropatias são diagnosticadas com frequência na clínica médica de cães e gatos e as principais manifestações clínicas encontradas incluem a êmese, hematêmese, melena e dor abdominal que podem levar à anorexia e apatia o que, em muitos casos, representam um desafio diagnóstico para o clínico (WILLARD, 1995; FORSYTH *et al.*, 1996).

As lesões gástricas ocorrem devido a um desequilíbrio entre fatores ofensivos e fatores defensivos (SAIRAM et al., 2002). O dano é provocado quando a mucosa perde a habilidade de proteger-se, bem como, de promover uma nova epitelização. A ação tóxica de muitos agentes endógenos e exógenos pode alterar os mecanismos de defesa, aumentando deste modo a permeabilidade da mucosa ao ácido. Com o aumento da entrada de ácido, ocorre uma cadeia de eventos, começando com lesão direta da mucosa e seguindo por destruição da submucosa (LIPTAK et al., 2001; HALL, 2004). Os mastócitos na submucosa e lâmina própria degranulam e liberam histamina quando em contato com o ácido. A histamina liberada estimula a secreção celular parietal de ácido clorídrico, assim como inflamação local e edema agudo. O ácido pode ainda lesionar

vasos sanguíneos e estimular nervos da parede gástrica, provocando contrações musculares exacerbadas (HALL, 2004).

A reconstituição epitelial é extremamente importante na manutenção da estrutura e funcionamento da barreira mucosa. A formação dos radicais livres, citocinas inflamatórias e o estresse fisiopatológico reduzem a taxa de proliferação celular dificultando o processo de reconstituição das células gástricas. Por outro lado, o epitélio gástrico é recoberto por um espesso muco que impede a retrodifusão dos íons H⁺. O rompimento dessa barreira aumenta a permeabilidade e permite a retrodifusão do íon H⁺, aumentando a acidose tecidual (BEEJAY e WOLFE, 2000).

Alteração no fluxo sanguíneo da mucosa é outro fator de grande importância na gênese das lesões gástricas. O fluxo sanguíneo pode ser severamente alterado por ação de drogas e pela entrada de agentes luminiais, como ácido e pepsina. A cicatrização das lesões fica comprometida devido à redução do fluxo sanguíneo nessa camada causada por estes agentes (BOOTHE, 1999).

As principais alterações gástricas são gastrites, associadas à presença de *Helicobacter*; neoplasias gástricas; gastrinomas e mastocitomas. A maioria dessas alterações leva como consequência o aparecimento de ulceração, que também pode ser causada por outros agentes em pequenos animais (BARROS E SILVA, 2008).

2.5. Omeprazol no tratamento das gastropatias

O omeprazol foi o primeiro inibidor da bomba de prótons (IBP) da célula parietal comercializado, sendo produzido a partir de 1986. É considerado um fármaco mais potente do que aqueles que o precederam em relação ao bloqueio da secreção gástrica, proporcionando também no homem, alívio sintomático maior e mais rápido, bem como maiores taxas de cicatrização de úlceras em menor tempo (ARGILA et al., 1999).

Os inibidores da bomba de prótons em pH neutro são quimicamente estáveis, lipossolúveis, bases fracas, sem atividade inibidora (GOODMAN et al., 2001). Em meio ácido, o omeprazol transforma-se em sulfenamida ativa, o que lhe confere a capacidade de regular a ação da bomba de prótons (ARGILA et al., 1999; NISHIOKA et al., 1999).

Vários inibidores foram desenvolvidos especificamente para a bomba de prótons da membrana apical da célula parietal visto que ela é o mediador final da secreção de ácido (NISHIOKA, 1999).

Por exigirem ativação em ambiente ácido essa classe de medicamentos são denominados pró-fármacos. Após a sua absorção na circulação sistêmica, o pró-fármaco difunde-se nas células parietais do estômago e se acumula nos canalículos secretores ácidos. No interior desses canalículos os IBP são ativados e impedidos de se difundir novamente através da membrana canalicular, inativando irreversivelmente a molécula da bomba (CHONG E ENSOM, 2003).

Todos os representantes dessa classe são similares entre si sendo rapidamente absorvidos quando administrados por via oral (STEDMAN E BARCLAY, 2000). Eles são especialmente indicados em pacientes com hipergastrinemia e úlceras/erosões gástricas e duodenais refratárias a antagonistas H₂ (WANNMACHER E BREDEMEIER, 2004).

Os medicamentos inibidores de bomba de prótons (IBP) têm sido largamente utilizados por atuarem como inibidor do sangramento gástrico, como coadjuvantes na erradicação do *Helicobacter*, bem como na profilaxia de episódio ulceroso (LOURENÇO e OLIVEIRA, 2003).

O omeprazol é um inibidor irreversível de H⁺K⁺-ATPase, provocando uma inibição dose-relacionada da secreção de ácido, que persiste após o omeprazol desaparecer do plasma. Ele produz alterações pequenas e inconsistentes no volume de suco gástrico, na secreção de pepsina e fator intrínseco e não afeta a motilidade do estômago (GOODMAN et al., 2001; RASMUSSEN et al., 1999). Os inibidores da bomba de prótons (IBP) suprimem a secreção de ácido clorídrico por meio da inibição específica da enzima H⁺/K⁺-ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica. Por agir especificamente na bomba de prótons, esses medicamentos bloqueiam a etapa final na produção de ácido clorídrico no estômago (BEHLE, 2008).

Quando administrado na posologia adequada, o omeprazol consegue reduzir a produção ácida diária em mais de 95% em seres humanos (WASHABAU, 1996).

O omeprazol é comercializado para uso oral como cápsulas de liberação prolongada. Embora seja estável em pH neutro, pode ser destruído pelo suco gástrico. Quando a cápsula é ingerida de modo adequado, libera o omeprazol após os grânulos deixarem o estômago, os quais são prontamente absorvidos em grau variável no intestino. Sua biodisponibilidade depende da dose e do pH gástrico, podendo atingir 65 a 70% com a administração continuada, o que sugere que a absorção aumenta ou o metabolismo de primeira passagem hepático se torna saturado, ou ambos. O pico de concentração plasmática e a área sob a curva de concentração x em relação ao tempo

umentam após administração repetida. O omeprazol é depurado da circulação por metabolismo hepático, com uma meia vida de trinta a noventa minutos; mesmo assim seu efeito de bloqueio na secreção ácida persiste por muito mais tempo. A maioria dos metabólitos é excretada na urina (GOODMAN et al., 2001; McTAVISH et al., 1991).

A base do tratamento médico com omeprazol em humanos é manter o pH gástrico acima de 4, de forma que a pepsina continue enzimaticamente inativa. Além disso, essa diminuição da acidez gástrica se faz indispensável, principalmente, quando instalado o processo ulceroso na mucosa gástrica, já que estudos in vitro demonstraram que a coagulação sanguínea e a agregação plaquetária não ocorrem em um pH menor que 4 (GIORDANO-MAPPI e MALUF FILHO, 2008; VANDENPLAS e HASSALL, 2002).

Entretanto, apesar de ser utilizado há algum tempo, pouco se conhece sobre o real efeito na dosagem convencionalmente utilizadas em cães em relação à variação e manutenção do pH gástrico durante o período de tratamento (ZATERKA, 2001; WANNMACHER E BREDEMEIER, 2004).

Foi comprovado que a aplicação de 0,68 mg/kg de omeprazol por via endovenosa em cães leva a uma redução crescente da acidez gástrica ao longo das primeiras duas horas após essa aplicação. Entretanto esses dados são insuficientes para a real avaliação do efeito a longo prazo e não elucidam o grau de redução dessa acidez (ABRAHÃO et al., 1999).

Os efeitos adversos com o uso do omeprazol não são frequentes e, quando presentes, geralmente são de intensidade leve, desaparecendo com a continuação do tratamento ou após a suspensão do mesmo. Podem ocorrer náuseas, vômitos, gastroenterite, flatulência e obstipação durante o tratamento. Além disso, podem ocorrer aumento no risco de fraturas devido a alterações na absorção de cálcio insolúvel e sintomas relacionados à má absorção de vitamina B como diarreia transitória, sonolência, tontura, fraqueza, dor muscular e alterações hematológicas e cutâneas, visto que para a absorção adequada dessas substâncias é necessário um meio ácido (TALLEY, 2009; WANNMACHER, 2004).

Uma consequência da profunda redução da acidez gástrica é o aumento da secreção de gastrina. Alguns estudos experimentais observaram que a hipergastrinemia induzida pela administração prolongada de omeprazol pode conduzir à hiperplasia das células gástricas enterocromafins e, em algumas situações, o desenvolvimento de tumor carcinóide. Além disso, a redução da proteção gerada pelo ácido clorídrico pode

predispor a colonização e infecção gástrica por bactérias e fungos (ARGILA et al., 1999; GOODMAN et al., 2001).

2.6. Gastrostomia percutânea endoscópica

A gastrostomia percutânea endoscópica (GPE) foi introduzida como prática clínica médica em 1980. Inicialmente caracterizada como via alternativa de alimentação enteral, é indicada à pacientes com trato gastrointestinal funcionando mas com impossibilidade de utilização da via oral (MINICUCCI et al., 2005).

A técnica de gastrostomia percutânea por via endoscópica é um procedimento cirúrgico rápido e de fácil execução, que causa mínima lesão tecidual, diminuído os riscos cirúrgico e anestésico quando comparada com outras técnicas de gastrostomia (OLIVEIRA, 2008; PONSKY, 2004). Entretanto, os principais inconvenientes do uso de sonda de gastrostomia são que exige equipamento especializado e profissional treinado, requer anestesia geral, e, se eles não são colocados corretamente, se o animal é muito ativo ou ocorrem episódios de vômitos, pode haver extravasamento de conteúdo gástrico para o abdome pelo local de inserção do tubo (ZORAN, 2005).

Em relação à técnica de colocação da GPE, os componentes básicos do *kit* de GPE são: sonda de silicone ou cateter urológico de Pezzer, cânula de punção, geralmente com válvula de segurança, fio guia e placa de fixação externa. A fim de evitar complicações deve-se utilizar técnicas cirúrgicas de assepsia. A GPE requer a intervenção de um endoscopista e de outro profissional para auxiliar no procedimento (FORD e MAZZAFERRO, 2006; MINICUCCI et al., 2005).

Após a inserção do endoscópio no estômago, é feita a insuflação desse órgão com ar, e procura-se localizar o melhor local para a punção. A seguir, introduz-se a cânula de punção pela pele até a luz gástrica, sob o controle endoscópico, e avança-se o fio guia pela cânula até que ele seja visualizado com o endoscópio e capturado com uma pinça de biópsia. Logo após, retira-se pela boca o fio preso à pinça, juntamente com o endoscópio. Externamente, passa-se o fio guia através da sonda, atando-os entre si e em seguida, puxando lentamente a extremidade do fio, coloca-se a sonda no interior do estômago. Retira-se, em conjunto, a cânula de punção e a sonda através das paredes gástrica e abdominal, até que o disco de retenção da sonda encoste suavemente à parede gástrica. Finalmente, faz-se a fixação da sonda à parede abdominal externa (MINICUCCI et al., 2005).

As principais complicações relacionadas à sonda são a migração e a obstrução. Aquelas não relacionadas à sonda incluem infecções locais, refluxo gastroesofágico e peritonite. As que podem ocorrer durante o procedimento são: perfuração de outros órgãos e hipoventilação decorrente da compressão do diafragma pelo estômago distendido (MINICUCCI et al., 2005).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Todos os procedimentos envolvendo experimentação animal, desde as avaliações clínicas e endoscópicas, bem como os procedimentos cirúrgicos e administração de medicamento foram realizados sob a supervisão do médico veterinário Professor Dr. Paulo Renato dos Santos Costa, inscrito no CRMV- MG, sob número 5430, e seguindo as Normas de Conduta para o uso de animais no ensino, pesquisa e extensão do DVT/UFV. A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética do Departamento de Veterinária da UFV, sob protocolo número 41/2010.

3.1. Animais

O experimento foi conduzido no Hospital Veterinário do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa em Minas Gerais.

Foram utilizadas seis cadelas clinicamente saudáveis, SRD, adultas, pesando entre 10 e 15 Kg. As cadelas receberam vermifugo, foram vacinadas, tratadas contra ectoparasitas e mantidas em quarentena antes de entrar na fase experimental.

Durante todo o período do estudo os animais estiveram alojados em duplas no canil experimental do DVT, em baias de alvenaria de 4m², alimentadas com ração comercial e acesso a água, ambos *ad libitum*.

3.2. Avaliações clínicas e laboratoriais

Os animais selecionados foram submetidos a exame físico e coleta de sangue, fezes e urina para exames laboratoriais antes do início do experimento.

Todos foram observados quanto à postura, atitude, apetite, aspecto de fezes e urina, auscultação cardíaca e pulmonar, temperatura retal e coloração de mucosas durante o exame físico.

Os materiais coletados foram encaminhados para a realização de hemograma completo, protozoitológico e urinálise, respectivamente.

Ao longo do experimento foram realizados exames físicos periódicos dos animais para avaliação de alterações. Ao final da segunda e da terceira semanas experimentais foram coletadas amostras de sangue de todos os animais para realização de hemograma que foram comparados aos exames iniciais.

3.3. Avaliações endoscópicas

As avaliações endoscópicas foram realizadas em todos os animais nos seguintes momentos: na seleção dos animais para descartar animais com possível lesão gástrica, para colocação do tubo PEG e para a remoção da sonda ao final do experimento.

Após jejum hídrico e alimentar de 12 horas, os animais foram submetidos a medicação pré-anestésica (acepromazina 0,1mg/Kg IV) e dimeticona (1gota/Kg), indução anestésica com propofol (6mg/Kg IV) e manutenção anestésica com isoflurano, dose-efeito.

O equipamento utilizado foi um videoendoscópio de 1m de comprimento por 9,8 mm de diâmetro externo, conectado a um monitor de vídeo de alta definição e acoplado a um microcomputador equipado com software para captura e digitalização das imagens endoscópicas.

Os animais anestesiados foram colocados em decúbito lateral esquerdo. O endoscópio foi introduzido através da orofaringe e guiado sob visualização direta para o esôfago e o estômago. Inicialmente observou-se o trajeto esofágico até o cárdia, e na sequência, o corpo, o fundo, o antro e o piloro.

3.4. Gastrostomia percutânea

Quatro dias antes do início do estudo, os animais foram preparados para realização das gastrostomias percutâneas. Foram pré-anestesiados com acepromazina (0,1mg/Kg) e submetidos a tricotomia da região dorsolateral esquerda após o 13º espaço intercostal e da região abdominal. Os animais foram encaminhados à sala de endoscopia e medicados com enrofloxacino (10,0mg/kg), meloxicam (0,1mg/kg) e dimeticona (1gota/Kg). A indução anestésica foi realizada com propofol (6,0mg/kg) e a manutenção com isoflurano, dose-efeito.

Os animais foram submetidos à endoscopia tradicional, inspeção visual do trato digestório cranial e após a identificação da região do corpo gástrico o estômago foi insuflado até que estivesse em contato com a parede abdominal e uma agulha 16G foi introduzida na região de contato estômago-parede abdominal, caudal ao 13º espaço intercostal.

Um fio guia metálico foi introduzido por essa agulha (FIGURA 1-A), capturado com o auxílio de uma pinça “Boca de Jacaré” para endoscopia (FIGURA 1-B) e conduzido do interior gástrico pelo esôfago, boca e finalmente até o exterior do animal.

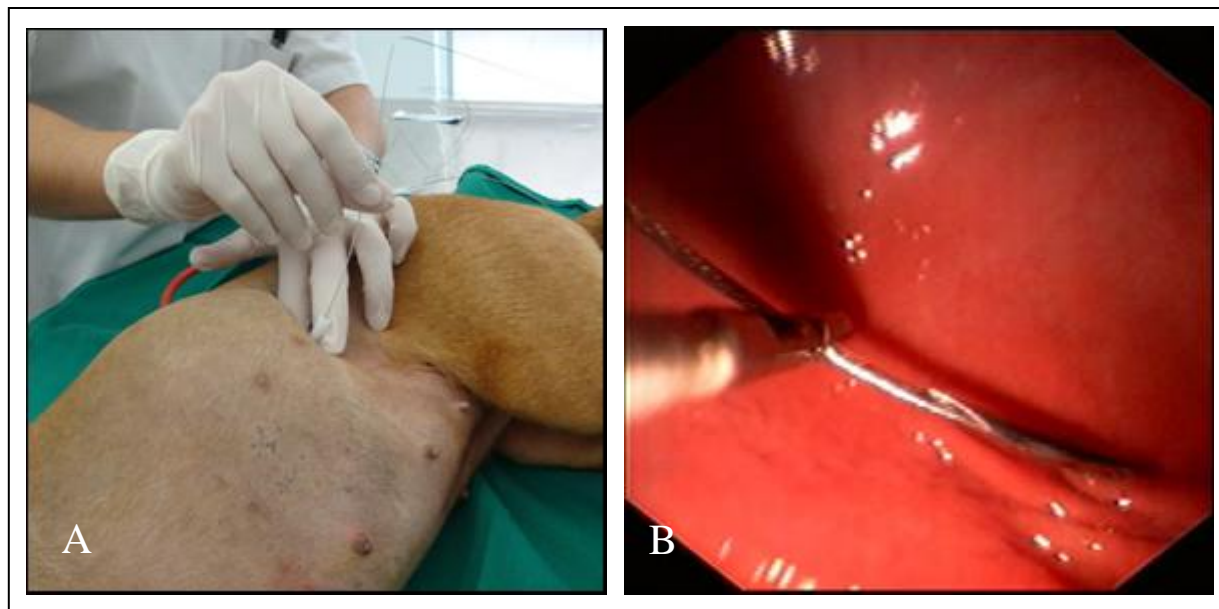


FIGURA 1 - Sequência do procedimento de inserção da sonda de gastrostomia A- Fio guia sendo introduzido no estômago através da agulha 16G previamente posicionada. B- Visão endoscópica do fio guia sendo capturado com o auxílio da pinça para endoscopia.

Externamente, na extremidade oral do fio guia, a sonda Pezzer numero 22 foi montada com uma ponta de pipeta (FIGURA 2-A). A agulha foi retirada e a extremidade oposta à sonda foi tracionada levando a sonda até o interior do estômago sobre visualização direta do endoscópio. Ao ter a ponta cortante da pipeta em contato com o interior da parede gástrica, uma incisão cutânea no local da inserção do fio no abdome foi realizada com uma lâmina para bisturi número 10 para permitir a passagem da sonda que transpõe as paredes gástrica/abdominal devido à pressão exercida no fio guia (FIGURA 2-B).

Ao término do procedimento foi confirmada a estabilização da extremidade proximal da sonda e sua localização correta (FIGURA 3-A). A sonda foi devidamente fixada ao corpo do animal através de sutura e teve sua extremidade distal tampada (FIGURA 3-B), o ar utilizado para a insuflação do sistema digestivo foi retirado através do endoscópio, foi realizado curativo da região cirúrgica, proteção da sonda com faixas de atadura e colocação de colar elizabetano em todos os animais.

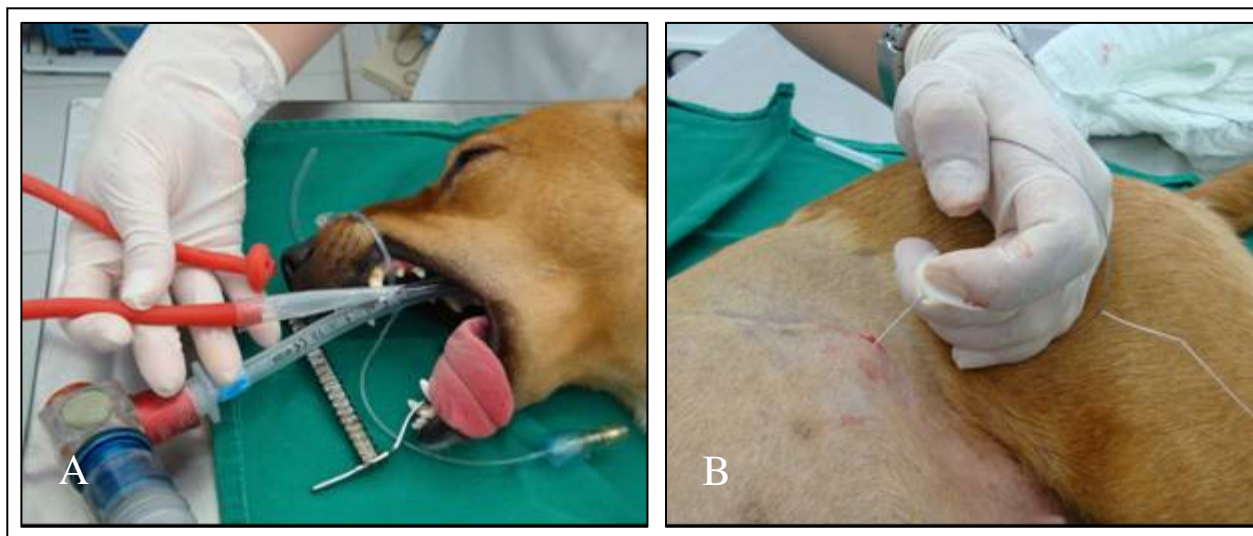


FIGURA 2 – Continuação do procedimento de inserção da sonda de gastrostomia. A- Sonda Pezzer montada com ponteira de pipeta com ponta cortante fixados ao fio guia imediatamente antes de serem introduzidos no animal com o auxílio do fio guia. B- Fio guia sendo tracionado logo após incisão cutânea para externalização e posicionamento da sonda.

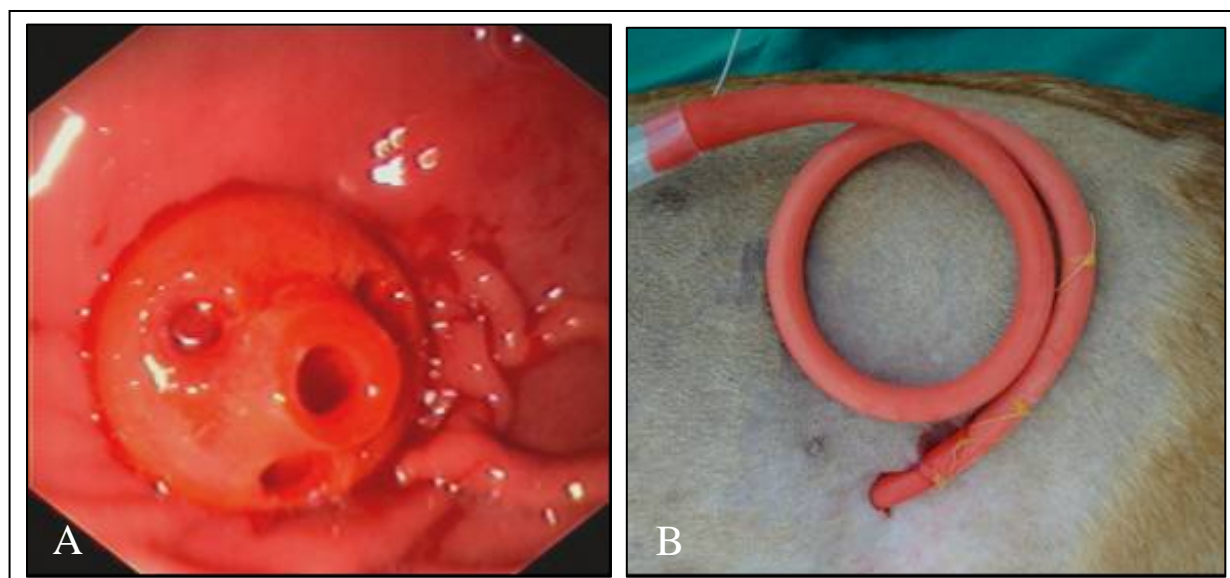


FIGURA 3 – Resultado final da gastrostomia percutânea. A- Visão endoscópica da extremidade proximal da sonda devidamente alojada na região do corpo gástrico. B- extremidade distal da sonda fixada ao corpo do animal e tampada.

3.5. PHmetria e grupos de tratamento

O pH intragástrico foi mensurado e registrado com o uso do pHmetro portátil¹ e o eletrodo foi calibrado com soluções tampão comercial de pH 4,0 e pH 7 a 21°C a cada 24 horas.

Durante o projeto piloto, a primeira tentativa de aspiração do conteúdo gástrico para a mensuração do pH foi por meio de sonda orogástrica. Entretanto após tentativas e complicações, optou-se por submeter os cães à gastrostomia e realizar as coletas via sonda.

As amostras de conteúdo gástrico foram coletadas com auxílio de seringas de 3,0 mL, por meio do tubo de gastrostomia percutâneo, em quantidade de 1,0 mL e transferidos para tubos Eppendorf no qual foi introduzido o eletrodo de pHmetria (FIGURA 4).

Após o período de recuperação cirúrgica de três dias, as mensurações do pH gástrico foram realizadas a cada 2 horas durante as semanas de avaliações. Na primeira semana, os animais não receberam medicações, portanto estes resultados foram usados como controle para posterior comparação com os tratamentos, iniciados na segunda semana, onde os animais receberam omeprazol na dose de 1,5 mg/kg e na terceira semana (após cinco dias de intervalo) a dose de 3 mg/kg, ambas em dose única diária.

A terceira semana de tratamentos foi realizada com o objetivo de averiguar se apenas o aumento da dosagem sem alteração da frequência de administração alteraria o pH de forma significativa em relação a semana controle e ao tratamento convencional.

¹ pHmetro portátil AK 86 RS232 Interface. SÃO LEOPOLDO, RS, BRASIL.



FIGURA 4 – Mensuração de pH do conteúdo gástrico com auxílio do pHmetro portátil .

3.6. Remoção da sonda de gastrostomia

Após o término da 3ª semana experimental as sondas foram retiradas e para tal os animais foram novamente anestesiados utilizando-se o protocolo anestésico citado anteriormente e submetidos à endoscopia.

As suturas que mantinham a sonda estável foram removidas e, após a inspeção do estômago, a sonda foi tracionada com o auxílio de uma pinça “Boca de Jacaré” para endoscopia, até retornar inteiramente para a luz gástrica sendo, logo depois, retirada do animal.

Com o endoscópio de volta ao estômago do paciente, após a remoção da sonda, esse órgão foi inspecionado quanto à presença de lesões adicionais.

Depois da remoção da sonda, as bordas externas do orifício foram limpas com antisséptico local e a ferida cirúrgica foi protegida com gaze e atadura até sua completa cicatrização.

3.7. Análise estatística

Inicialmente, os dados foram submetidos a teste de normalidade (Lilliefors) e homogeneidade (Levene) ($P < 0,05$) para verificação de sua distribuição normal. Em seguida, os dados foram comparados pelos testes Kruskal-Wallis e Mann-Whitney ($P < 0,05$), utilizando-se os programas XLStat 2009.1.02 (Addinsoft, New York, NY, USA) e Statistica 7.0 (StatSoft. Inc., Tulsa, OK, USA).

4. RESULTADOS

Os valores de pH obtidos na primeira semana experimental variaram de 0,7 a 7,0, havendo grande amplitude dos valores ao longo do dia como demonstrado na FIGURA 6 que contém os dados do referido período de um dos animais avaliados. A média dos pH mensurados nesse período foi de 2,48 (TABELA 1).

Os valores de pH durante a segunda semana experimental utilizando-se 1,5mg/Kg de omeprazol ainda mostraram grande amplitude ao longo dos dias, de forma semelhante a semana controle, até o final da semana, mantendo-se dentro da faixa de 0,8 a 6,9, sendo a média obtida de pH 3,26 (TABELA 1).

Na terceira semana, com o uso do omeprazol na dose 3,0mg/Kg, foi possível verificar menores variações dos valores pH ao longo dos dias, principalmente com o decorrer da semana e maior tempo de uso do medicamento. Entretanto, ainda houveram picos de pH extremamente ácido (ex: pH 1,2 no animal 2, 3º dia as 10:00 horas). O valor médio calculado de pH para esse período foi de 4,08 (TABELA 1).

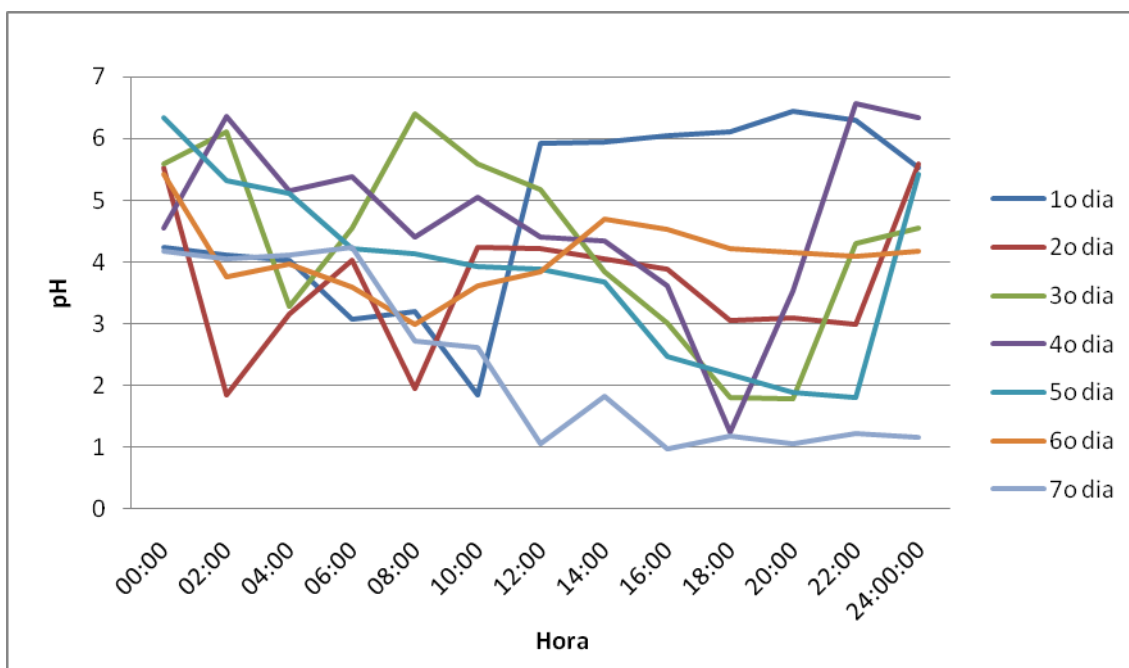


FIGURA 6 – Demonstração gráfica da variação de pH gástrico de um dos animais avaliados ao longo dos dias da primeira semana experimental.

TABELA 1 – Resultados estatísticos referentes ao pH dos animais nas três semanas experimentais.

Variável	min	Q25	Md	Q75	max	Média	Desvio padrão	Variância
pH semana 1	0,70	1,37	2,26	3,26	7,03	2,48	1,34	1,80
pH semana 2	0,80	2,31	3,58	4,12	6,96	3,26	1,39	1,94
pH semana 3	1,02	3,70	4,23	4,60	7,63	4,08	0,95	0,91

Min = Valor mínimo obtido / Q25 = 25% das observações menores que o valor apresentado / Md = Mediana / Q75 = 75% das observações menores que o valor apresentado / Max = Valor máximo obtido

Os dados obtidos não apresentaram uma distribuição normal ou homogênea (FIGURA 7), o que determinou a aplicação das análises não-paramétricas para comparação das distribuições.

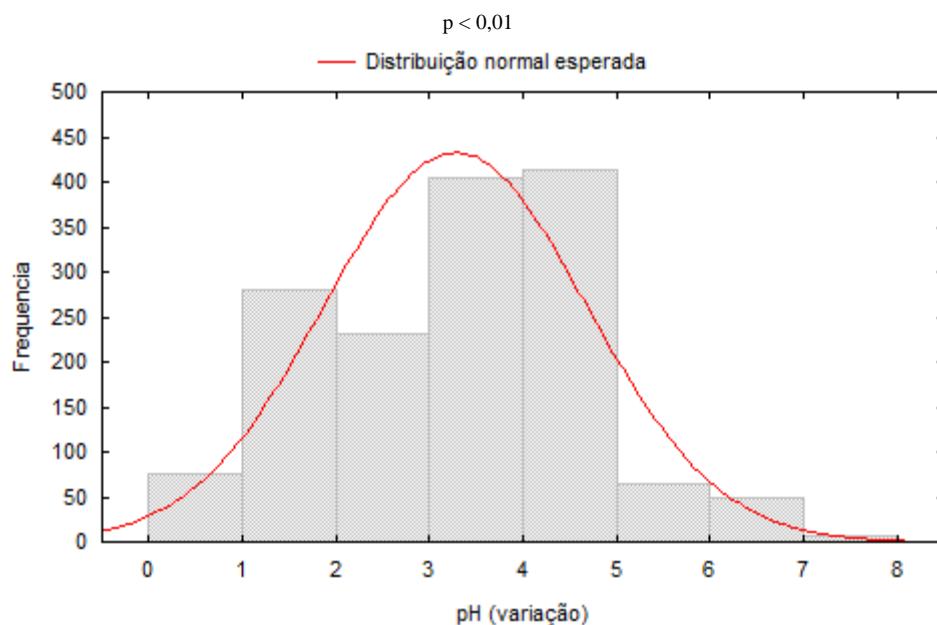


FIGURA 7 – Demonstração gráfica da distribuição não homogênea dos dados estatísticos de pH mensurados durante todo o período experimental.

Comparando-se os dois tratamentos (T1=1,5mg/Kg e T2=3,0mg/Kg) e o controle entre si, foi verificada diferença significativa ($p < 0,001$). Comparando-se cada tratamento individualmente com o controle, verificou-se que ambos apresentaram diferenças significativas ($p < 0,001$). Comparando-se apenas os dois tratamentos entre si, também se observou diferença significativa ($p < 0,001$).

Durante a avaliação endoscópica inicial, os animais selecionados apresentavam aspecto de um estômago normal. Em todos os animais foram verificadas pregas suaves da curvatura maior do corpo gástrico se tornando mais lineares distalmente, mucosas esofágica e gástrica de coloração rosa-clara, sem áreas de hiperemia ou lesão, motilidade gástrica presente e sem anormalidades e função dos esfíncteres esofagogástrico e gastroduodenais normais.

Durante a última inspeção no esôfago e estômago, após a remoção da sonda, todos os animais apresentavam-se sem qualquer lesão adicional à do local de inserção da sonda. Em 24 horas, após a remoção da sonda, observou-se o fechamento do orifício em todos os animais, estendendo-se, entretanto, a cicatrização completa por períodos variáveis entre dois e cinco dias.

A gastrostomia guiada por endoscopia permitiu a colocação de sonda em todos os animais envolvidos no estudo, assegurando sua colocação em região de corpo gástrico, minimizando o sangramento do procedimento e o tempo de anestesia. O protocolo anestésico utilizado permitiu segurança no procedimento anestésico e retorno dos pacientes, com normalização da temperatura corporal e deambulação, cerca de 40 minutos após a gastrostomia.

A maior parte dos animais tolerou bem a presença da sonda, contudo, um animal retirou a sonda inteiramente, sendo necessário aguardar o período de cicatrização da ferida para posterior recolocação. Durante o novo procedimento não houve aumento da dificuldade do processo e posteriormente o animal não retirou a sonda. Outro animal apresentou deslocamento da sonda do estômago para o interior da cavidade abdominal (FIGURA 5) e foi submetido à laparotomia para reposicionamento da mesma. Além disso, em três animais, na região de contato da pele com a sonda, houve o surgimento de uma secreção purulenta que foi controlada com limpeza diária e aplicação de antisséptico local. Não foi observada nenhuma outra complicação.



FIGURA 5 – Extremidade distal da sonda Pezzer livre na cavidade abdominal após ter se deslocado do interior do estômago do animal.

Durante o projeto piloto, quando foi testado a aspiração de conteúdo gástrico por meio de sonda orogástrica, encontrou-se dificuldade para realizar a passagem e alojá-la comprovadamente na região gástrica ideal para a coleta do suco gástrico em volume suficiente. Ademais, comumente, com a passagem da sonda, ocorreu sangramento da mucosa nasal, alterando os valores do pH, o que levou ao abandono dessa técnica.

Por meio da sonda PEG foi possível realizar a coleta da quantidade preconizada de suco gástrico em todos os momentos de avaliação. No período pós-prandial, a coleta era um pouco dificultada devido à presença de conteúdo alimentar mais espesso enquanto nos demais o conteúdo era viscoso a líquido, ora esbranquiçado e espumoso ora de coloração amarelo clara.

Durante o período de estudo os animais foram submetidos a exame físico periodicamente e mantiveram-se clinicamente bem, sem sinais clínicos de complicações sistêmicas e com alterações locais leves.

Em todos os momentos de avaliação, todos os animais mostraram-se alerta, sem alterações posturais, apetite presente e regular, material fecal e urinário com coloração, odor e consistência normais, frequências e sons cardíaco e pulmonar e temperatura retal dentro da normalidade e mucosa orais e oculares normais.

5. DISCUSSÃO

Os dados obtidos no presente trabalho mostraram inicialmente que os valores de pH de seis cães clinicamente saudáveis sem nenhum tipo de tratamento antissecretor são variáveis ao longo do dia, oscilando entre 0,7 e 7,0. Valores de pH intermitentes em cães nessas mesmas condições também foram citados por Kuna (1964). Entretanto, Bersenas (2005), avaliou o pH gástrico de 12 cães submetidos a administração intravenosa de solução salina, através de pHmetria durante 24 horas por 3 dias não consecutivos e encontrou uma pequena variação ao longo desses dias, com valores entre 1,3 e 2,5.

A variação encontrada no presente trabalho era esperada visto que ocorre alteração de produção de ácido clorídrico dependendo da alimentação e mascaramento do pH devido a ingestão de água e lambedura com conseqüente ingestão de saliva, o que provavelmente não foi identificado no trabalho de Bersenas (2005) devido ao curto período de avaliação.

A média dos valores obtidos de todos os animais na semana controle (primeira semana) foi 2,48, indicando uma prevalência de maior acidez, estando de acordo com BERSENAS (2005) que relata valor médio de 1,8, indicando igualmente a presença grande acidez gástrica no período.

Na segunda semana avaliada na qual os animais foram submetidos a tratamento com omeprazol na dose de 1,5 mg/kg uma vez ao dia, como recomendado na literatura, observou-se ainda uma grande variação de pH ao longo do dia durante toda a semana com valores entre 0,8 e 6,9, porém os animais apresentaram um pH médio de 3,26, indicando que apesar das variações ocorreu diminuição da acidez gástrica, o que indica que apesar de ter seu efeito detectado, o omeprazol não foi eficaz de controlar a acidez ao longo dos dias. BERSENAS (2005) utilizando omeprazol na dose de 1mg/kg, SID, por via oral, encontrou uma variação de pH entre 1,2 e 5.1, com média de 3,1, sendo os valores semelhantes e os resultados compatível com a diminuição ácida encontrada no presente trabalho.

Na terceira semana de tratamentos observou-se uma menor variação de pH durante ao longo dos dias, principalmente após o terceiro dia de tratamento. Além disso, o valor médio do pH nessa semana foi 4,0, valor este considerável de diminuição da secreção ácida gástrica. Apesar de não existem trabalhos científicos utilizando a referida dosagem para comparação, a redução mais significativa da acidez gástrica com a

administração de uma dosagem elevada do medicamento é compatível com o citado por GOODMAN et al. (2001) que relata que o omeprazol provoca uma inibição dose-relacionada da secreção gástrica de ácido.

Com base nos resultados estatísticos podemos afirmar que o tratamento com omeprazol na dosagem de 1,5 mg/kg proporciona uma diminuição da secreção ácida do estômago como propõe o medicamento. Entretanto, usando como referência a espécie humana, conforme citam Giordano-Mappi e Maluf Filho (2008) e Vandenplas e Hassall (2002), essa diminuição não se mostra suficiente para que o tratamento seja eficaz em muitas das doenças gástricas para o qual o omeprazol é utilizado. Dessa forma, com base nos referidos autores, o omeprazol na dose de 3,0mg/Kg pode ser considerado eficaz em proporcionar um ambiente ideal para tal tratamento.

Vandenplas e Hassall (2002) defendem, ainda, que a manutenção do pH acima de 4 é a base de tratamento médico para a maior parte das doenças e complicações relacionadas a acidez do suco gástrico, de forma que a pepsina continue enzimaticamente inativa confirmando a hipótese inicial de que a dose atualmente utilizada não é suficiente para redução suficiente de secreção ácida e obtenção de ambiente ideal para os tratamentos deixando de ter sua total eficácia alcançada.

Alguns autores (RASMUSSEN et al., 1999; GOODMAN et al., 2001; McTAVISH et al., 1991), afirmaram que a biodisponibilidade do omeprazol depende da dose, provocando uma inibição dose-relacionada da secreção gástrica de ácido, e por isso propôs-se testar esse medicamento utilizando o dobro da dose recomendada. Com esse experimento podemos observar que a média de pH esteve em 4,08, valor compatível com o citado por Vandenplas e Hassall (2002) como mínimo ideal para o tratamento de úlceras e esofagites por refluxo dentre outros.

Durante o novo tratamento proposto verificamos ainda que as variações de pH diminuíram e o pH aumentou principalmente após o terceiro dia de tratamento o que pode ser comparado e justificado pela afirmação de Goodman et al. (2001) e Mctavish et al. (1991) de que o pico de concentração plasmática e a área sob a curva de concentração x tempo aumentam após administração repetida desse medicamento.

Apesar do resultado satisfatório com elevação do pH gástrico médio observado com omeprazol na dose de 3 mg/kg, houveram picos de pH extremamente ácido. Segundo Goodman et al. (2001) e Rasmussen et al. (1999) o omeprazol, quando administrado na posologia adequada, consegue reduzir a produção ácida diária em mais de 95%, o que não aconteceu nos cães do presente estudo, uma vez que houveram picos

de pH mais ácido mesmo na vigência de terapia. Esse fato demonstra que a dose ou a forma de administração, ou ambos, não estão adequadas visto que o omeprazol apresenta um potencial muito maior de redução da acidez gástrica.

O presente trabalho utilizou uma técnica de coleta menos invasiva e mais adequada ao tempo de coleta, visto que o período de análise para cada dosagem foi de sete dias, bem superior aos trabalhos realizados anteriormente (ABRAHÃO et al., 1999).

Talley (2009) e Wannmacher (2004) relatam a possível ocorrência de efeitos adversos durante o período de uso do omeprazol como náuseas, vômitos, gastroenterite, flatulência, obstipação, diarreia transitória, sonolência, tontura, fraqueza, dor muscular, alterações hematológicas e cutâneas, além do aumento no risco de fraturas. Entretanto durante todo o período os animais se mantiveram clinicamente saudáveis, o que foi comprovado por exames físicos periódicos e exames hematológicos ao fim de cada semana experimental de tratamento, demonstrando que mesmo utilizando uma dosagem acima do recomendado, o medicamento ainda apresenta boa segurança quando utilizados por sete dias. Não se sabe, porém, se o uso prolongado de omeprazol nas dosagens testadas causaria algum dos sinais citados.

Alguns estudos experimentais (ARGILA et al., 1999; GOODMAN et al., 2001) observaram que a hipergastrinemia induzida pela administração prolongada de omeprazol pode conduzir à hiperplasia das células gástricas enterocromafins e, em algumas situações, o desenvolvimento de tumor carcinóide. Nesse experimento não foi possível a detecção de hiperplasia induzida mesmo com o uso de sobredose, provavelmente pelo curto período de utilização do medicamento.

A gastrostomia percutânea guiada por endoscópio apresentou segurança na colocação, foi rápida e pouco invasiva, ocasionando ínfima perda de sangue e curto período de anestesia geral como citado por Oliveira (2008) e por Ponsky (2004).

A primeira tentativa de aspiração do conteúdo gástrico, durante o projeto piloto, para a mensuração do pH foi realizado como descrito por Blum et al. (1997), por meio de sonda orogástrica. Entretanto, além da dificuldade para realizar a passagem e alojá-la comprovadamente na região gástrica ideal para a coleta do suco gástrico a ocorrência de sangramento da mucosa nasal alterou os valores do pH, tornando a técnica não confiável.

Durante o período experimental ocorreram algumas complicações decorrentes da gastrostomia: um animal retirou a sonda inteiramente devido ao comportamento agitado

do mesmo assim como citado por Zoran (2005), sendo necessária recolocação após o período de cicatrização do procedimento anterior, um animal apresentou deslocamento da sonda do estômago para o interior da cavidade abdominal, como dito por Minicucci et al. (2005), provavelmente decorrente da inserção da sonda proximal ao antro por ser um local de intensa mobilidade, tendo sido necessário a realização de laparotomia para reposicionamento da mesma. Além disso, três animais apresentaram infecção de fácil controle no local de inserção da sonda como também descrito por Minicucci et al. (2005) como complicação não relacionadas à sonda.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo preliminar permite indicar a utilização de omeprazol na dose de 3,0mg/Kg, por via oral, por 1 semana, para controle médio do pH em 4,0.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHÃO S. et al. Efeito da ranitidina e do omeprazol sobre o pH gástrico em cães. **Acta Cir Bras [serial online]**, v.14, n.1. 1999. Disponível em: <<http://www.scielo.br/acb.htm>>. Acesso em: 10 set. 2009

ALICAN, I.; KUBES, P. A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and dysfunction. **The American Journal of Physiology**. v.270, p.225-237, 1996.

ARGILA, C.M. et al. Indicações y utilización de omeprazol em La patologia esofagogastroduodenal. **Revista Clínica Española**, v. 199, p. 729-739, 1999.

ATAY, S.; TARNAWSKI, A.S.; DUBOIS, A. Eicosanoids and the stomach. **Prostaglandins & other Lipids Mediators**, v. 61, p. 105-124, 2000.

BANKS, J.W. Sistema Digestivo I – Canal Alimentar. In: **Histologia Veterinária Aplicada**. Editora Manole, 2 ed., 1992.

BARROS, A.C.Q.; SILVA, R.R.F. Importância da Helicobacter spp. como agente etiológico das gastrites . In: I CONGRESSO ACADÊMICO DO CESMAC E II JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA FCBS , Maceió, 2008. **Anais**. Maceió: Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, 2008, p. 15.

BEEJAY, U.; WOLFE, M.M. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. **Gastroenterology Clinics North America**, v.29, n. 2, p.309-335, 2000.

BEHLE, L. Avaliação videoendoscópica e histológica da mucosa gástrica de cães da raça poodle toy e sem raça definida submetidos ao tratamento experimental com meloxicam. **Tese – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais**. p.63-76, 2008.

BERSENAS, A.M.E. et al. Effects of ranitidine, famotidine, pantoprazole, and omeprazole on intragastric pH in dogs. **American Journal Veterinary Research**, v.66, p.425-431, 2005.

BLUM, R.A. et al. The Comparative Effects of Lansoprazole, Omeprazole, and Ranitidine in Suppressing Gastric Acid Secretion. **Clinical Therapeutics**. v.19, n.5, 1997.

BOOTHE, D.M. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice. **Gastrointestinal Pharmacology**, v.29, n.2, p.343-76, 1999.

CHONG, E.; ENSOM, M.H. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. **Pharmacotherapy**. v.23, p.460-471, 2003.

CHUANG, C.N.; CHEN, M.C.Y.; SOLL, A.H. gastrin-Histamine interections: direct and paracrine elements. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v.26, p.95-103, 1991.

COSTA, M.; e BROOKES, S.J.H. The enteric nervous system. **American Journal of Gastroenterology**, v.89, p.129-137,1994.

FORD, R.B.; MAZZAFERRO, E.M. Diagnostic and Therapeutic Procedures. **Kirk and Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment**. 8.ed., p.449-572, 2006.

FORSYTH, S.F.; GUILFORD, W.G.; LAWOKO, C.R.O. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa following non-steroidal anti-inflammatory drug administration in the dog. **New Zealand Veterinary Journal**, v.44, n.5, p.179-181, 1996.

GIORDANO- MAPPI, J.; MALUF FILHO, F. Aspectos endoscópicos no manejo da úlcera péptica duodenal. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.35, n.2, 2008.

GOODMAN, L.S. et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Ed. 10, New York: McGraw-Hill **Medical Pub. Division**, 2001.

HALL, J.A. Doenças do estômago. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5.ed., v.2, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., p.1218-1246, 2004.

HAWKEY, C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. **Gastroenterology**, v.119, p.521-535, 2000.

KAWANO, S.; TSUJI, S. Role of mucosal blood flow: a conceptual review in gastric mucosal injury and protection. **Journal Gastroenterology and Hepatology**, v.15, p.D1-6, 2000.

KUNA S. The pH of gastric juice in the normal resting stomach. **Arch Int Pharmacodyn Ther**; v.152, p.79-97, 1964.

LIPTAK, J.M. et al. Gastroduodenal ulceration in cats: eight cases and a review of the literature **Journal of feline Medicine and Surgery**, v.4, p.27-42, 2002.

LONGHURST, J.C.; KAUFMANN, M.P.; ORDWAY, G.A.; MUSCH, T.L. Effects of bradykinin and capsaicin on endings of afferent fibers from abdominal visceral organs. **American Journal Physiology - Regulatory Integrative Comparativa Physiology**, v.247, p.552- 559, 1984.

LOURENÇO, K.G.; OLIVEIRA, R.B. **Abordagem do paciente com hemorragia digestiva alta não varicosa**. *Medicina*. Ribeirão Preto-SP. v.36, p.261-265, 2003.

McTAVISH, D.; BUCKLEY, M.M.; HEEL, R.C. Omeprazole. An update review of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. **Drugs**. v.42, p.138-170, 1991.

MINICUCCI, M.F. et al. O uso da gastrostomia percutânea endoscópica. **Revista de Nutrição**, v.18, n.4, 2005.

MOJZIS, J.; HEGEDUSOVA, R.; MIROSSAY, L. Role of mucus in ischemia/reperfusion induced gastric mucosa injury in rats. **Physiology Research**, v.49, p.441-46, 2000.

NISHIOKA, K.; NAGAO, T.; URUSHIDANI, T. Correlation between acid secretion and proton pump activity during inhibition by the proton pump inhibitors omeprazole and pantoprazole. **Biochemical Pharmacology**. v.58, p.1349-1359, 1999.

OLIVEIRA, J.; PALHARES, M.S.; VEADO, J.C.C. Nutrição clínica em animais hospitalizados: da estimulação do apetite à nutrição parenteral. **Revista de Zootecnia, Veterinária e Agronomia**. v.15, p.172-185, 2008.

PESKAR, B.M. Role of cyclooxygenase isoforms in gastric mucosal defence. **Journal of Physiology-Paris**, v.95, p.3-9, 2001.

PHILLIPSON, M.; ATUMA, C.; HENRIKSNA, S.J.; HOLM, L. The importance of mucus layers and bicarbonate transport in preservation of gastric juxta mucosal pH. **American Journal Physiology Gastrointest and Liver Physiology**, v.282, p.211-219, 2002.

PICON, P.D.; COSTA, A.F.; SANDER, G.B. Terapia anti-secretora gástrica. **Informativo Clinicon Consultoria Clínica**. Porto Alegre, p.4-12, 2003.

PONSKY, J.L. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. **Journal of Gastrointestinal Surgery**. v.8, p.901-904, 2004.

PROKOPIW, I. et al. The Microvascular Anatomy of the Canine Stomach: A Comparison between the Body and the Antrum. **Gastroenterology**, v.100, p.638-647, 1991.

RASMUSSEN, L. et al. The effects of omeprazole on intragastric pH, intestinal mobility, and gastric emptying rate. **Scand. J. Gastroenterology**. v.34, p.671-675, 1999.

REPETTO, M.G.; LLESUY, S.L. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, p. 523-534, 2002.

ROSS, M.H.; ROMRELL, L.J. Sistema Digestivo II: Esôfago, estômago e intestino. In: **Histologia, Texto e Atlas**. Editora Panamericana, 2 ed., cap. 16, 1993.

SAIRAM, K. et al. Antiulceratogenic effect of methanolic extract of *Emblica officinalis*: an experimental study. **Journal of Ethnopharmacology**, v.82, p.1-3, 2002.

SCHUBERT, M.L.; SHAMBUREK, R.D. Control of acid secretion. **Gastroenterology Clinics of America**, v.19, p.21-25, 1990.

SHAH, V. et al. Nitric Oxide in Gastrointestinal Health and Disease. **Gastroenterology**, v.126, p.903-913, 2004.

SIMPSON, K.W. Disease of the stomach. In: HALL, E.J.; SIMPSON, J.W.; WILLIAMS, D.A. **BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology**. 2nd. ed. England: British Small Animal Veterinary Association, p.151-175, 2005.

STAMLER, J.; LAMAS, S.; FANG, F. Nitrosylation: the prototypic redox based signaling mechanism. **Cell**. v.106, p.675-683, 2001.

STEDMAN, C.A.M; BARCLAY, M.L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v.14, p.963-978, 2000.

STINSON, A.W.; CALHOUN, M.L. Sistema Digestivo. In: **Histologia Veterinária**. DELLMANN, H.D.; BROWN, E.M. Editora Guanabara Koogan, cap. 10, p. 181-182, 1982.

STURGESS, C.P. Doenças do trato alimentar. In: DUNN, J. K. **Tratado de medicina interna de pequenos animais**. 1nd. ed. São Paulo: Roca, p.367-443, 2001.

SUNDLER, F.; EKBLAD, E.; HAKANSON, R. The neuroendocrine system of the gut-an update. **Acta Oncologia**, v.30, p.419-427, 1991.

TALLEY, N. J. Risks of proton-pump inhibitors: what every doctor should know. **Med J Aust** v.190, n.3, p.109 -110, 2009.

TAMS, T. R. **Gastroenterologia de pequenos animais**. 2nd ed. São Paulo: Roca, 2005.

TSUKIMI, Y.; OKABE, S. Recent advances in gastrointestinal pathophysiology: role of heat shock proteins in mucosal defense and ulcer healing. **Physiological Reviews**, v.24, p.1-9, 2001.

VANDENPLAS, Y; HASSALL, E. Mechanisms of Gastroesophageal Reflux and Gastroesophageal Reflux Disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 35, n.2, p.119-136, 2002.

WALLACE, J.L. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. **American Journal of Medicine**, v.110, p. 19-23, 2001.

WANNMACHER, L. Inibidores da bomba de prótons: Indicações racionais. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. v.2, p. 1-6, 2004.

WANNMACHER, L.; BREDEMEIER, M. Antiinflamatórios não-esteróides: uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. v.1, n.2, p.1810-0791, 2004.

WASHABAU, R.J. Acute gastrointestinal hemorrhage. Part II. Causes and therapy. **Compendium Continuing Education**, v.18, n.12, p.1327-1335, 1996.

WILLARD, M.D. Diseases of the stomach. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 4th ed. Philadelphia: Saunders, p.1143-1168, 1995.

WILLARD, M.D. Afecções do estômago. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**, editora Manole, v.2, p.1583 – 1595, 1997.

ZATERKA, S. Os anti-secretores alteram a distribuição do *Helicobacter pylori* no estômago. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.38, p.1-2, 2001.

ZORAN, D.Z. Feeding tubes. In: HALL, E.J.; SIMPSON, J.W.; WILLIAMS, D.A. **BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology**. 2nd. ed. England: British Small Animal Veterinary Association, p.288-296, 2005.