

EVANDRO SILVA FAVARATO

**PHMETRIA ESOFÁGICA E INFLUÊNCIA DA
METOCLOPRAMIDA E DA RANITIDINA NA PREVENÇÃO DOS
EPISÓDIOS DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM CÃES
ANESTESIADOS, SUBMETIDOS A
OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA ELETIVA**

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

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2010**

EVANDRO SILVA FAVARATO

**PHMETRIA ESOFÁGICA E INFLUÊNCIA DA METOCLOPRAMIDA E DA
RANITIDINA NA PREVENÇÃO DOS EPISÓDIOS DE REFLUXO
GASTROESOFÁGICO EM CÃES ANESTESIADOS, SUBMETIDOS A
OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA ELETIVA**

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

APROVADA: 05 de março de 2010.

Prof. Paulo Renato dos Santos Costa
(Co-orientador)

Prof. Luiz Gonzaga Pompermayer
(Co-orientador)

Prof. Lissandro Gonçalves Conceição

Prof. Júlio César Cambraia Veadó

Profª. Maria Verônica de Souza
(Orientadora)

À toda minha família, em especial aos meus pais e a minha irmã, pelo amor, confiança, incentivo e dedicação em todas as fases da minha vida.

À minha esposa Lukiya, por todo apoio, carinho e incentivo em todos esses anos. Te amo!

Sem vocês nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre guiar meus passos por caminhos do bem.

À Universidade Federal de Viçosa pela oportunidade de ampliar meus horizontes e assim tornar-me um profissional mais qualificado.

À cidade de Viçosa, onde sonhos foram realizados.

À todos os professores do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa por toda confiança, carinho, dedicação e amizade.

À minha orientadora, professora *Maria Verônica de Souza*, por todos os ensinamentos, empenho, dedicação e acima de tudo pela disponibilidade e confiança na realização deste projeto. Meus sinceros agradecimentos.

Aos professores *Paulo Renato dos Santos Costa* e *Luiz Gonzaga Pompermayer*, por toda a atenção e ajuda durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos professores *Lissandro Gonçalves Conceição*, *Andréa Pacheco Batista Borges* e *Ricardo Junqueira Del Carlo*, por todo o respeito e confiança em todos esses anos.

Aos amigos da pós-graduação *Tatiana Schmitz Duarte*, *Kelly Cristine de Souza Pontes*, *Fábio Ribeiro Braga*, *Napoleão Martins Argolo Neto*, *Emily Correna Carlo* e *Tatiana Borges de Carvalho*, pelos momentos de alegria, ensinamentos e amizade durante todos esses anos em Viçosa.

Aos amigos *Jair Duarte da Costa Junior*, *Betânia Souza Monteiro* e *Laila Bonfá*, que tanto ajudaram na realização deste trabalho. Seria impossível a realização sem a ajuda de todos vocês!

Aos funcionários do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa, em especial a *Maria Lucinda Fonseca*, *Rosinéia Aparecida da Cunha Andrade*, *Aécio*

Carlos de Oliveira, Camilo de Lélis Jacob, Maria José Fialho Castro, Claudiomiro Cardoso de Paula e Paulo Geraldo Souza Ferreira, por todo respeito e amizade.

Aos laboratórios Jofadel Indústria Farmacêutica S/A e Teuto Brasileiro, que colaboraram com a realização deste trabalho fornecendo parte dos fármacos utilizados.

Aos proprietários dos animais que participaram neste experimento, pela disponibilidade e acima de tudo pela confiança em mim depositada.

Aos animais, de forma muito especial, razão dos nossos estudos e motivação para o nosso trabalho.

À toda a minha família pelo amor e incentivo.

Muito obrigado a todos vocês!

BIOGRAFIA

EVANDRO SILVA FAVARATO, filho de Eurico Favarato e Maria da Penha Silva Favarato, nasceu em 14 de junho de 1980, em Vitória, ES.

Em dezembro de 2002, graduou-se em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Vila Velha (UVV), Vila Velha, ES. Em dezembro de 2004 adquiriu o título de Especialista em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais, na Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, onde em seguida iniciou o Curso de Mestrado em Medicina Veterinária, concentrando seus estudos na área de clínica médica de pequenos animais e obtendo o título de *Magister Scientiae* em setembro de 2006.

Em agosto de 2006 iniciou trabalhos como docente, com o vínculo de professor substituto, na disciplina de Clínica Veterinária na Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, ES.

Em outubro de 2006, ingressou no programa de Doutorado em Medicina Veterinária no Departamento de Veterinária – UFV.

Em fevereiro de 2007, ingressou na União de Ensino Superior de Viçosa, Viçosa, MG, como docente das disciplinas de Diagnóstico por Imagem e Produção e Doenças de Cães e Gatos.

CONTEÚDO

RESUMO	viii
ABSTRACT	x

CAPITULO I. Refluxo gastroesofágico em cães anestesiados: fisiopatologia, clínica, diagnóstico e terapêutica	1
---	---

RESUMO	1
---------------------	---

ABSTRACT	2
-----------------------	---

1. INTRODUÇÃO	3
----------------------------	---

2. DESENVOLVIMENTO	4
---------------------------------	---

2.1. Considerações anatômicas e fisiológicas do esôfago e da junção esofagogastrica na espécie canina	4
---	---

2.2. Aspectos clínicos do refluxo gastroesofágico em cães.....	6
--	---

2.3. Efeitos dos fármacos anestésicos e dos procedimentos cirúrgicos.....	9
---	---

2.4. Métodos de diagnóstico dos episódios de refluxo gastroesofágico.....	13
---	----

2.4.1. Monitorização do pH intra-luminal esofágico (pHmetria esofágica).....	13
--	----

2.4.2. Monitorização da bilirrubina no lúmen esofágico.....	15
---	----

2.4.3. Impedância intra-luminal multicanal.....	16
---	----

2.4.4 Avaliação endoscópica	17
-----------------------------------	----

2.5. Terapia e prevenção do refluxo gastroesofágico em cães	18
---	----

2.5.1. Efeitos dos procinéticos gastrointestinais.....	18
--	----

2.5.2. Efeitos dos inibidores da bomba de prótons.....	19
--	----

2.5.3. Efeitos dos inibidores de receptores H ₂	20
--	----

3. CONCLUSÕES	20
----------------------------	----

4. REFERÊNCIAS	21
-----------------------------	----

RESUMO DAS NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO <i>CIÊNCIA RURAL</i>	32
--	----

CAPITULO II. pHmetria ambulatorial em cães hígdos com e sem a influência de anestésicos gerais	36
---	----

RESUMO	36
---------------------	----

ABSTRACT	38
-----------------------	----

1. INTRODUÇÃO	40
----------------------------	----

2. MATERIAL E MÉTODOS	41
2.1. Etapa 1	42
2.2. Etapa 2	46
2.3. Análise estatística	49
3. RESULTADOS	49
4. DISCUSSÃO	56
5. REFERÊNCIAS	59
RESUMO DAS NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO <i>JOURNAL OF THE AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION</i>	63

CAPITULO III. Influência da metoclopramida e da ranitidina na prevenção de episódios de refluxo gastroesofágico em cães anestesiados	67
RESUMO	67
ABSTRACT	69
1. INTRODUÇÃO	71
2. MATERIAIS E MÉTODOS	73
2.1. Animais e tratamentos	74
2.2. Protocolo anestésico	76
2.3. Procedimento experimental	77
2.4. Acompanhamento no pós-cirúrgico	81
2.5. Análise estatística	81
3. RESULTADOS	82
4. DISCUSSÃO	89
5. AGRADECIMENTOS	95
6. REFERÊNCIAS	95
ANEXO 1	101
RESUMO DAS NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO <i>JOURNAL OF THE AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION</i>	102

RESUMO

FAVARATO, Evandro Silva, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2010. **pHmetria esofágica e influência da metoclopramida e da ranitidina na prevenção dos episódios de refluxo gastroesofágico em cães anestesiados, submetidos a ovariosalpingohisterectomia eletiva.** Orientador: Maria Verônica de Souza. Co-orientadores: Paulo Renato dos Santos Costa e Luiz Gonzaga Pompermayer.

A tese foi desenvolvida em dois subprojetos, sendo o primeiro intitulado “pHmetria esofágica ambulatorial em cães hígdos com e sem a influência de anestésicos gerais”, e o segundo, “Influência da metoclopramida e da ranitidina na prevenção de episódios de refluxo gastroesofágico em cães anestesiados”. O primeiro subprojeto teve como objetivo determinar o valor do pH esofágico em cães adultos hígdos submetidos a anestesia geral e não anestesiados (conscientes), avaliar o valor do pH esofágico nos cães conscientes em diferentes posições corporais, bem como pesquisar a ocorrência de episódios de refluxo gastroesofágico nessas posições. Para isso foram utilizados 40 cães hígdos, de ambos os sexos, e com peso corporal médio de $14,24 \pm 8,1$ kg. Em 10 cães conscientes, a pHmetria esofágica foi realizada com o cateter sendo introduzido por via transnasal. Nestes animais, o valor do pH foi registrado a cada minuto por oito horas. Durante esse período foi permitida a livre movimentação do animal, e as mudanças de posicionamento corporal (decúbito lateral, esternal e posição quadrupedal) foram devidamente registradas. A pHmetria também foi realizada em 30 cadelas anestesiadas com acepromazina, propofol e isofluorano e submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva. Nestes animais, as variações do pH esofágico foram registradas durante todo o procedimento anestésico mediante a passagem do cateter pela orofaringe. Esofagoscopia foi realizada após procedimento cirúrgico, para investigar a presença de conteúdo refluído e assegurar o correto posicionamento do cateter. O segundo subprojeto teve como objetivo avaliar o efeito da metoclopramida e da ranitidina na prevenção dos episódios de refluxo gastroesofágico durante procedimentos anestésicos. Neste caso foram utilizadas 90 cadelas hígdas, com média de idade de $2,9 \pm 2,29$ anos, submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva. Os animais foram aleatoriamente divididos em três grupos de 30 animais, e receberam infusão de solução fisiológica (grupo controle), bólus (1 mg/kg) e infusão contínua de metoclopramida (1 mg/kg/h) (grupo metoclopramida) e bólus de ranitidina (2 mg/kg), 6 horas antes da anestesia (grupo ranitidina). Da mesma forma que no primeiro

subprojeto, a anestesia foi padronizada com acepromazina, propofol e isoflurano e as variações do pH esofágico foram registradas durante todo o procedimento anestésico, com o cateter inserido pela orofaringe. Esofagoscopia também foi realizada depois da cirurgia. O valor médio do pH esofágico foi menor ($p<0,01$) nos cães anestesiados ($7,3\pm0,82$) que nos conscientes ($8,2\pm0,3$). Apenas quatro cães anestesiados (13,33%) apresentaram episódios de refluxo e a esofagoscopia identificou todos os refluxos, sendo particularmente importante na constatação do refluxo não ácido. Não foi observado episódio de refluxo nos cães conscientes, não havendo também diferença do pH esofágico entre posicionamentos corporais estudados. Não houve diferença ($p>0,05$) no número de cães que apresentaram episódios de refluxo gastroesofágico durante a anestesia, entre os grupos testados. Sete cães apresentaram refluxo, sendo quatro no grupo controle, dois no grupo ranitidina e um no grupo metoclopramida. Destes animais, quatro apresentaram refluxo ácido e três apresentaram refluxo não ácido. A esofagoscopia identificou todos os refluxos, sendo particularmente importante na constatação do refluxo não ácido. Anestesia geral em cães, com o protocolo anestésico anteriormente mencionado, ocasiona redução do pH esofágico. A metoclopramida em bólus e infusão contínua, assim como a ranitidina 6 horas antes da anestesia, não apresentam uma importante influência em reduzir a incidência de refluxo gastroesofágico. pHmetria esofágica é eficiente na constatação do refluxo ácido, mas a esofagoscopia, realizada imediatamente após o procedimento cirúrgico, é fundamental para a comprovação do refluxo não ácido. pHmetria esofágica de 8 horas, com passagem do cateter por via transnasal, é de fácil realização, apresentando poucas complicações em cães conscientes. O pH esofágico de cães hígidos, não anestesiados e submetidos a jejum é alcalino e não varia conforme o posicionamento corporal.

Palavras-chave: pHmetria esofágica, esofagoscopia, esofagite, procinético e antagonista de H_2 .

ABSTRACT

FAVARATO, Evandro Silva, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2010. **Esophageal pHmetry and influence of metoclopramide and ranitidine on the prevention of gastroesophageal reflux episodes in anesthetized dogs submitted to elective ovariosalpingohysterectomy.** Adviser: Maria Verônica de Souza. Co-advisers: Paulo Renato dos Santos Costa and Luiz Gonzaga Pompermayer.

This work was divided into two subprojects, with the first being titled “Ambulatory esophageal pHmetry in healthy dogs with and without the influence of general anesthetics”, and the second, “Influence of metoclopramide and ranitidine on prevention of gastroesophageal reflux episodes in anesthetized dogs”. The first subproject aimed to determine the esophageal pH value in adult healthy dogs submitted to general anesthetics and unanesthetized (conscious), to evaluate the esophageal pH value in unanesthetized dogs in different body positions, as well as to assess the occurrence of gastroesophageal reflux episodes in these positions. Thus, 40 healthy male and female dogs with mean body weight of 14.24 ± 8.1 kg were used. Esophageal pHmetry was performed in 10 unanesthetized dogs using a cateter by transnasal approach. The pH value in these animals was recorded every minute for 8 hours. During this period, the animals were allowed to move freely and the body positioning changes (lateral and sternal decubitus and quadrupedal position) were duly recorded. Esophageal pHmetry was also carried out in 30 female dogs anesthetized with acepromazine, propofol and isoflurane and submitted to elective ovariosalpingohysterectomy. In these animals, esophageal pH variations were recorded throughout the anesthetic procedure by inserting the cateter through the oropharynx. Esophagoscopy was carried out after the surgical procedure to investigate the presence of refluid content and guarantee the correct positioning of the cateter. The second subproject aimed to evaluate the effect of metoclopramide and ranitidine on the prevention of gastroesophageal reflux episodes during the anesthetic procedures. For this case, 90 healthy female dogs, with mean age of 2.9 ± 2.29 , submitted to elective ovariosalpingohysterectomy were used. The animals were randomly divided into three groups of 30 animals, and received infusion of saline solution (control group), bolus (1 mg/kg) and continuous infusion of metoclopramide (1 mg/kg/h) (metoclopramide group) and ranitidine bolus (2 mg/kg), 6 hours before anesthesia (ranitidine group). Similarly to the first subproject, anesthesia was standardized with acepromazine, propofol and isoflurane, and the esophageal pH

variations were recorded throughout the anesthetic procedure, with the cateter inserted through the oropharynx. Esophagoscopy was also carried out after surgery. The mean esophageal pH value was lower ($p<0.01$) in the anesthetized dogs (7.3 ± 0.82) than in the unanesthetized ones (8.2 ± 0.3). Only four anesthetized dogs (13.33%) presented reflux episodes and esophagoscopy identified all the refluxes, being particularly important in confirming non acid reflux. No reflux episode was observed in the unanesthetized dogs, with no esophageal pH difference being observed among the body positions studied. No difference ($p>0.05$) was found in the number of dogs presenting gastroesophageal reflux episodes during anesthesia among the groups tested. Seven dogs presented reflux, with four from the control group, two from the ranitidine group and one from the metoclopramide group. Of these animals, four presented acid reflux, and three non acid reflux. Esophagoscopy identified all the refluxes, being particularly important in confirming non acid reflux. General anesthesia in dogs, using the earlier mentioned anesthetic protocol, leads to the reduction of esophageal pH. Metoclopramide in bolus and continuous infusion, as well as ranitidine 6 hours before anesthesia did not have an important influence on reducing the incidence of gastroesophageal reflux. Esophageal pHmetry is efficient in confirming acid reflux, but esophagoscopy performed immediately after the surgical procedure is fundamental to confirm non acid reflux. Eight-hour esophageal pHmetry with transnasal cateter passage is easy to perform, with few complications in unanesthetized dogs. Esophageal pH is alkaline in unanesthetized healthy dogs submitted to fast and does not vary according to body positioning.

Keywords: esophageal pHmetry, esophagoscopy, esophagitis, prokinetics, H_2 antagonist.

CAPÍTULO I

Refluxo gastroesofágico em cães anestesiados: fisiopatologia, clínica, diagnóstico e terapêutica

- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

RESUMO

FAVARATO, Evandro Silva, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2010. pHmetria esofágica e influência da metoclopramida e da ranitidina na prevenção dos episódios de refluxo gastroesofágico em cães anestesiados, submetidos a ovariossalpingohisterectomia eletiva. Orientadora: Maria Verônica de Souza, Co-Orientadores: Paulo Renato dos Santos Costa e Luiz Gonzaga Pompermayer.

O refluxo gastroesofágico pode afetar várias espécies e apresenta diversas etiologias, sendo as anestésias gerais uma das principais causas de esofagite em cães, devido a redução do tônus do esfíncter esofagogástrico ocasionada por fármacos anestésicos. São fatores responsáveis pela lesão esofágica em consequência do refluxo, o tipo do material refluído, o volume, a frequência, a duração do refluxo e a integridade da mucosa esofágica. É importante prevenir o refluxo durante a anestesia, devido ao risco de ocasionar além da esofagite pós-operatória, outras graves complicações como a formação de estenoses esofágicas ou ainda resultar em pneumonia por aspiração. Para isso, é importante estabelecer protocolos anestésicos que não modifiquem a função do esfíncter esofagogástrico, bem como determinar estratégias terapêuticas que reduzam a incidência do refluxo. Neste artigo, são revisados os aspectos anatômicos e fisiológicos da junção esofagogástrica, assim como os relacionados com o refluxo gastroesofágico em cães anestesiados.

Palavras-chave: esfíncter esofagogástrico, esofagite, pHmetria esofágica, anestesia geral, procinéticos.

CAPÍTULO I

Gastroesophageal reflux in anesthetized dogs: physiopathology, clinic, diagnosis and therapeutic

ABSTRACT

FAVARATO, Evandro Silva, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, de 2010. Esophageal pHmetry and influence of metoclopramide and ranitidine on the prevention of gastroesophageal reflux episodes in anesthetized dogs submitted to elective ovariosalpingohysterectomy. Adviser: Maria Verônica de Souza, Co-advisers: Paulo Renato dos Santos Costa and Luiz Gonzaga Pompermayer.

Gastroesophageal reflux can affect various species and presents several etiologies, with general anesthesia being one of the main causes of esophagitis in dogs, due to the reduction of the gastroesophageal sphincter tonus caused by anesthetic drugs. The following are the factors responsible for the esophageal lesion due to reflux: type of refluid material, reflux volume, frequency and duration, and esophageal mucosa integrity. It is important to prevent reflux during anesthesia because of the risk of causing not only post operative esophagitis but also other serious complications such as the formation of esophageal stenosis, or still pneumonia by aspiration. Thus, it is important to establish anesthetic protocols that do not modify the function of the gastroesophageal sphincter, as well as to determine therapeutic strategies that may reduce reflux incidence. This work reviews the anatomic and physiological aspects of the gastroesophageal junction as well as those aspects related with gastroesophageal reflux in anesthetized dogs.

Key words: gastroesophageal sphincter, esophagitis, esophageal pHmetry, general anesthesia, prokinetics.

1. INTRODUÇÃO

Na medicina humana, a doença do refluxo gastroesofágico (RGE) é definida como uma enfermidade crônica decorrente do refluxo retrógrado de conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou outros órgãos adjacentes, acarretando sintomas esofágicos ou extra-esofágicos, associados ou não a lesões teciduais (NASI et al., 2006). Em cães, a doença não está bem documentada e o termo RGE não representa uma enfermidade como à descrita em humanos, mas apenas a passagem momentânea (episódio) de conteúdo gástrico ou duodeno-gástrico para o esôfago, onde a redução do tônus do esfíncter esofagogástrico (EEG), promovida pela ação dos fármacos anestésicos, é o principal fator envolvido na patogênese (WILSON et al., 2006a).

Estudos mostram que o conteúdo refluído no esôfago pode ser oriundo somente do estômago (refluxo ácido) ou pode ser uma mistura de conteúdos gástrico e duodenal (refluxo não ácido ou duodeno-gástrico). O refluxo ácido é o mais frequente, entretanto o refluxo duodeno-gástrico tende a causar quadros mais graves de esofagite, devido ao sinergismo das enzimas gástricas e duodenais (NEHRA et al., 1999; GALATOS et al., 2001).

Estudos em cães foram realizados com o objetivo de identificar a incidência do refluxo gastroesofágico em animais anestesiados, que pode variar de 14,3% (ANAGNOSTOU et al., 2009) a 55% (WILSON et al., 2005). A incidência de episódios de refluxo pode variar em função de diferentes fatores, como a idade, o tipo do procedimento cirúrgico (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a), a duração do jejum pré-operatório e dos fármacos utilizados na medicação pré-anestésica (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995b), na indução (RAPTOPOULOS & GALATOS 1997) e na manutenção da anestesia (HASHIM et al., 1995; WILSON et al., 2006b).

O refluxo durante a anestesia torna-se motivo de grande interesse pelo risco de ocasionar grave esofagite pós-operatória, passível de evoluir para ulceração e formação de

estenoses esofágicas decorrentes do processo cicatricial; ou ainda resultar em pneumonia por aspiração (STROMBECK & HARROLD, 1985b; WILLARD & WEYRAUCH, 2000; HAN, 2003; SELLON & WILLARD, 2003).

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais fatores relacionados com o refluxo gastroesofágico em cães, com ênfase na anatomia e fisiologia da junção esofagogástrica, nos fármacos anestésicos relacionados com a incidência do refluxo, assim como nos principais aspectos clínicos, métodos de diagnóstico e formas de prevenção e tratamento do quadro. Embora o foco do trabalho tenha sido a espécie canina, também foram citadas algumas pesquisas com humanos com a intenção de complementar o tema ainda pouco explorado em cães.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Considerações anatômicas e fisiológicas do esôfago e da junção esofagogástrica na espécie canina

O esôfago é um órgão musculomembranoso que transporta o material ingerido da faringe para o estômago. É dividido didaticamente em três partes: a região cervical, a torácica e a abdominal, sendo ligado em cada extremidade por esfíncteres (TAMS, 2005). A parede do esôfago é dividida em quatro camadas: adventícia, muscular, submucosa e mucosa, sendo que nos cães, a muscular do esôfago é composta inteiramente por músculo estriado e a muscular da mucosa por musculatura lisa (STROMBECK & GUILFORD, 1996; TAMS, 2005).

O esfíncter esofágico caudal ou esfíncter esofagogástrico representa a junção entre o esôfago e o estômago (TAMS, 2005). Funciona como um esfíncter fisiológico e não como anatômico, pois não é constituído por uma grande massa especializada de músculo e atua como uma zona de alta pressão em descanso, que promove um fluxo unidirecional do esôfago para o estômago, prevenindo assim o refluxo do conteúdo gástrico (WATERMAN & HASHIM,

1991; STROMBECK & GUILFORD, 1996; HAN, 2003; TAMS, 2005). Em cães, o esfíncter gastroesofágico consiste de uma camada externa longitudinal de músculo estriado e uma camada interna circular de músculo liso, que se funde com a camada interna de músculo estriado do esôfago adjacente (STROMBECK & GUILFORD, 1996; TAMS, 2005). Um estudo manométrico demonstrou que o EEG nos cães apresenta $4,4 \pm 1,69$ cm de comprimento (varia de 2,8 a 6,3 cm) (WATERMAN & HASHIM, 1991).

O tônus basal do EEG é mantido em 50 mmHg pela ação conjunta de mecanismos neurais extrínsecos e intrínsecos. Os mecanismos neurais extrínsecos são as principais influências neurais e incluem o mecanismo colinérgico vagal e não vagal, mediado por receptores colinérgicos e α -adrenérgicos. O mecanismo neural intrínseco está presente na musculatura lisa e é menos efetivo que o extrínseco (STROMBECK & GUILFORD, 1996), porém pode produzir relaxamento ou contração do EEG (SANDLER et al., 1991; STROMBECK & GUILFORD, 1996).

Diversos fatores anatômicos na junção esofagogástrica, além do próprio EEG, participam do processo de prevenção do RGE (TAMS, 2005). Estes fatores incluem o pregueamento gástrico, as cruras diafragmáticas, o ângulo oblíquo de inserção do esôfago abdominal no estômago e a compressão do fundo gástrico no esôfago abdominal, quando o estômago apresenta-se distendido (STROMBECK & GUILFORD, 1996; TAMS, 2005).

Diversos hormônios peptídeos podem aumentar o tônus do EEG, entre eles a gastrina (COHEN & LIPSHUTZ, 1971; STROMBECK & HARROLD, 1985a; STROMBECK & GUILFORD, 1996) e a motilina (MEISSNER et al., 1976; STROMBECK & GUILFORD, 1996), sendo que a última exerce sua ação aumentando a liberação de acetilcolina, que atua nos receptores colinérgicos da musculatura lisa (MEISSNER et al., 1976). As taquiquininas representam uma família de peptídeos que funcionam como neurotransmissores excitatórios no EEG, e alguns desses peptídeos como a substância P (SP) e a neuroquinina A (NKA) podem

causar elevação dose dependente do tônus do EEG, sendo que a SP ocasiona elevação rápida e de curta duração, enquanto a NKA provoca elevação lenta, porém duradora (SANDLER et al., 1991). A histamina também é liberada no período pós-prandial e aumenta o tônus do esfíncter pela ação nos receptores H_1 (STROMBECK & HARROLD, 1985a; STROMBECK & GUILFORD, 1996). A serotonina desempenha funções motoras e secretoras no intestino (PASRICHA, 2006) e também aumenta o tônus do EEG (STROMBECK & HARROLD, 1985a; STROMBECK & GUILFORD, 1996).

Alguns hormônios peptídeos podem reduzir o tônus do EEG no período pós-prandial, e incluem a secretina (COHEN & LIPSHUTZ, 1971; STROMBECK & GUILFORD, 1996), que inibe competitivamente a gastrina e o glucagon (JENNEWEIN et al., 1973; STROMBECK & GUILFORD, 1996), que reduz o tônus por ação direta nas fibras musculares do esfíncter e por reduzir a liberação de gastrina pelas células G antrais (JENNEWEIN et al., 1973).

Elevados níveis séricos de progesterona podem reduzir o tônus do EEG e predispor a ocorrência de refluxo do conteúdo gástrico (TAMS, 2005), já GALATOS & RAPTOPOULOS (1995b) não identificaram diferenças na incidência de refluxo em cães machos ou fêmeas e ANAGNOSTOU et al. (2009) observaram que o aumento nas concentrações sanguíneas da progesterona e do estrogênio não influenciam na incidência dos episódios de refluxo gastroesofágico.

2.2. Aspectos clínicos do refluxo gastroesofágico em cães

O refluxo gastroesofágico é considerado a causa mais comum de esofagite no cão (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a; GUILFORD & STROMBECK, 1996) e ocorre quando os mecanismos para sua contenção apresentam-se insuficientes, permitindo que o conteúdo gástrico reflua em direção ao esôfago em condições não fisiológicas (MORAES FILHO, 1993; WILLARD & WEYRAUCH, 2000).

A esofagite é a inflamação da parede esofágica e varia desde discretas alterações inflamatórias da mucosa, até a ulceração grave e envolvimento transmural (GUILFORD & STROMBECK, 1996; WILLARD & WEYRAUCH, 2000). Quando as lesões são de baixa intensidade e limitadas à mucosa esofagiana, o quadro pode ser assintomático. Por outro lado, os sinais clínicos tornam-se aparentes quando as lesões são extensas e/ou profundas e nesses casos podem evoluir para a formação de estenoses (STROMBECK & HARROLD, 1985b; WILLARD & WEYRAUCH, 2000; HAN, 2003; SELLON & WILLARD, 2003) ou para a perfuração do órgão (GUILFORD & STROMBECK, 1996).

Em condições fisiológicas pode ocorrer uma pequena quantidade de refluxo tanto em animais como em humanos (TAMS, 2005). Isso ocorre devido a episódios transitórios e de curta duração de relaxamento do EEG, que raramente acarretam esofagite, devido aos mecanismos de contrações peristálticas secundárias, aos fatores locais protetores de mucosa e à neutralização do meio ácido pela saliva deglutida, que é rica em bicarbonato (STROMBECK & GUILFORD, 1996; HAN, 2003). São fatores responsáveis pela lesão esofágica em consequência do refluxo, a característica do material refluído, a capacidade de esvaziamento esofágico, o volume e a frequência do refluxo, o período de permanência do material refluído no esôfago e a integridade da mucosa esofágica (STROMBECK & GUILFORD, 1996; HAN, 2003).

O refluxo de conteúdo gástrico (refluxo ácido) foi por muito tempo considerado como o principal fator desencadeante de esofagite nos episódios de refluxo gastroesofágico. Sabe-se que o refluxo ácido isoladamente é lesivo, porém quando associado aos ácidos biliares (refluxo duodeno-gástrico), o conteúdo refluído pode ser ainda mais lesivo. Como mencionado anteriormente, o refluxo duodeno-gástrico, pode ser mais nocivo que o refluxo ácido gástrico, devido ao sinergismo tóxico das secreções gástricas e duodenais (GALATOS et al., 2001). Em humanos, NEHRA et al. (1999) afirmaram que o refluxo duodeno-gástrico é

mais lesivo para a mucosa esofágica que o ácido e que a concentração total de ácidos biliares no conteúdo refluído dos pacientes com esofagite erosiva e metaplasia da mucosa esofágica ou estenose esofágica, foi significativamente maior que nos pacientes com lesões discretas na mucosa esofágica, o que possivelmente indica um sinergismo entre as enzimas duodenais e gástricas.

Os sinais clínicos da esofagite de refluxo são comuns aos das demais causas de esofagite e incluem regurgitação, anorexia, disfagia, odinofagia e sialorréia (STROMBECK & HARROLD, 1985b; GUILFORD & STROMBECK, 1996; HAN, 2003; SELLON & WILLARD, 2003), que podem ocorrer nas primeiras 24 horas (SELLON & WILLARD, 2003), mas normalmente estão presentes entre dois dias a duas semanas após o procedimento anestésico (WILLARD & WEYRAUCH, 2000).

As principais complicações do RGE em cães são as formações de estenose esofágica, que ocorre principalmente após a esofagite (SELLON & WILLARD, 2003) e a pneumonia aspirativa secundária aos episódios de regurgitação, que se apresenta com sinais respiratórios como tosse, taquipnéia ou dispnéia e crepitações difusas (GUILFORD & STROMBECK, 1996; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2002; SELLON & WILLARD, 2003).

A estenose esofágica pode ocorrer em qualquer região, entretanto é mais comum no esôfago torácico distal pela proximidade da junção esofagogástrica (ADAMAMA-MORAITOU et al., 2002) e normalmente evidente uma ou duas semanas após o evento inicial (SELLON & WILLARD, 2003). Os sinais clínicos dependem da localização e da intensidade da estenose e incluem os mesmos da esofagite, porém com evidente perda de peso (WILLARD & WEYRAUCH, 2000; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2002; HAN, 2003; SELLON & WILLARD, 2003).

Um estudo retrospectivo demonstrou que a esofagite é um fator de risco para o desenvolvimento de megaesôfago adquirido em cães (GAYNOR et al., 1997). Segundo

GUILFORD & STROMBECK (1996), qualquer lesão das vias nervosas aferentes ou eferentes dos músculos esofagianos que controlam a motilidade esofágica pode, teoricamente, resultar no megaesôfago adquirido por interferir na deglutição. A estenose esofágica também pode resultar na dilatação física crônica do esôfago, cranial ao ponto de obstrução.

2.3. Efeitos dos fármacos anestésicos e dos procedimentos cirúrgicos

Estudos comprovam que alguns agentes pré-anestésicos e a maioria daqueles comumente usados para a indução e manutenção anestésica, reduzem o tônus do EEG e interferem no mecanismo fisiológico de esvaziamento esofágico, predispondo ao desenvolvimento do RGE (STROMBECK & HARROLD, 1985b; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2002; WILSON et al., 2005, 2006a,b, 2007). A incidência do RGE em função do protocolo anestésico é descrita na Tabela 1.

A melhor variável para avaliar a possibilidade de ocorrer o refluxo gastroesofágico é a barreira de pressão, que representa a diferença entre a pressão/tônus do EEG e a pressão gástrica, e não somente a pressão do EEG. A redução da barreira de pressão está associada com o refluxo gastroesofágico ou ao menos com o maior risco de ocorrer o refluxo. Desse modo, fármacos anestésicos que reduzem o tônus do EEG reduzem a eficácia da barreira de pressão, predispondo aos episódios de refluxo gastroesofágico (STROMBECK & GUILFORD, 1996; ANAGNOSTOU et al., 2009).

Poucos agentes anestésicos atualmente em uso tiveram seus efeitos sobre o tônus do EEG avaliados (WILSON et al., 2007). A redução do tônus do EEG durante procedimentos anestésicos aumenta o risco de RGE, de modo que o RGE durante a anestesia geral é a causa mais comum de esofagite (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a,b; GALATOS et al., 2001) e da formação de estenose esofagiana no cão, embora poucos animais as desenvolvam após o

procedimento anestésico (RAPTOPOULOS & GALATOS, 1997; ADAMAMA-MORAITOU et al., 2002).

Outra complicação do RGE é a pneumonia por aspiração, que ocorre como consequência da aspiração do conteúdo gástrico regurgitado (RAPTOPOULOS & GALATOS, 1997; NG & SMITH, 2001). A incidência de regurgitação em cães sob anestesia varia entre 0,5% a 10% (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a,b; WILSON et al., 2005, 2006a).

O episódio de RGE inicia-se usualmente após a indução anestésica, de modo que pode ocorrer durante procedimentos cirúrgicos de curta duração (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a,b; RAPTOPOULOS & GALATOS, 1997; GALATOS et al., 2001). Contudo, a anestesia prolongada resulta numa maior exposição do esôfago ao conteúdo refluído, aumentando o risco de lesão da mucosa (GALATOS et al., 2001).

A atropina é um dos fármacos anticolinérgicos mais utilizados na medicina veterinária, sendo comumente empregada durante os procedimentos anestésicos para prevenção de efeitos adversos, como a salivação excessiva e a bradicardia (LEMKE, 2007). A atropina causa redução acentuada do tônus do EEG em cães (STROMBECK & HARROLD, 1985b; STROMBECK & GUILFORD, 1996; LEMKE, 2007), que se deve à ação anticolinérgica sobre a musculatura do EEG (LEMKE, 2007).

Os fenotiazínicos são amplamente utilizados na medicação pré-anestésica ou para tranquilização em diferentes espécies. A acepromazina é um dos tranquilizantes mais utilizados na medicina veterinária (LEMKE, 2007) e está associada à redução do tônus do EEG (STROMBECK & HARROLD, 1985b; HALL et al., 1987; LEMKE, 2007). Em cães, estudos mostraram redução de 35% do tônus fisiológico após aplicação da droga (HALL et al., 1987), que se deve, provavelmente, a sua ação anticolinérgica, antihistamínica, antidopaminérgica e bloqueadora α -adrenérgica, além de sua interferência na atividade da serotonina (STROMBECK & HARROLD, 1985a; HALL et al., 1987). Fármacos

anticolinérgicos reduzem o tônus do EEG, contudo os α -adrenérgicos, a histamina e a serotonina aumentam o tônus (STROMBECK & HARROLD, 1985a,b).

Tabela 1 - Ocorrência de episódios de refluxo gastroesofágico (RGE) em cães durante a anestesia geral com diferentes protocolos anestésicos

Autores	Agentes anestésicos	Número de cães	RGE (%)
GALATOS & RAPTOPOULOS (1995a)	P., tiopental, halotano	240	16,3
GALATOS & RAPTOPOULOS (1995b)	V., tiopental, halotano	270	17,4
RAPTOPOULOS & GALATOS (1997)	P., tiopental, halotano	34	17,6
RAPTOPOULOS & GALATOS (1997)	P., propofol, halotano	34	50
WILSON et al. (2005)	A., M., tiopental, isofluorano	60	55
WILSON et al. (2006b)	A., M., tiopental, isofluorano	30	46,6
WILSON et al. (2006b)	A., M., tiopental, halotano	30	63,3
WILSON et al. (2006b)	A., M., tiopental, sevofluorano	30	60
WILSON et al. (2006a)	A., M., tiopental, isofluorano	20	55
WILSON et al. (2007)	A., M., tiopental, isofluorano	20	55
WILSON et al. (2007)	A., Me., tiopental, isofluorano	20	40
WILSON et al. (2007)	Me., tiopental, isofluorano	20	25
ANAGNOSTOU et al. (2009)	A., tiopental, halotano	7	14,3
PANTI et al. (2009)	A, Met., propofol, isofluorano	25	52
FAVARATO (2010)	A, propofol, isofluorano	30	13,3

P., proprionilpromazina; V., pré-medicações variadas; A., acepromazina; M., morfina; Me., meperidina; Met., metadona.

O diazepam é um benzodiazepínico com propriedade sedativa e miorrelaxante (HALL et al., 1987; LEMKE, 2007). O uso do diazepam está associado com a redução de 42% do tônus do EEG, porém o mecanismo desta redução ainda é incerto (HALL et al., 1975, 1987).

A morfina é um potente analgésico narcótico muito utilizado na analgesia preemptiva ou no pós-operatório. Em cães, a administração de morfina como medicação pré-anestésica aumenta substancialmente a incidência de RGE durante o procedimento anestésico (WILSON et al., 2005).

Diferentes dos agentes pré-anestésicos citados, a administração da meperidina em cães, um analgésico opióide, está associada ao aumento do tônus do EEG e a redução em 55% da incidência do RGE, quando comparada a acepromazina e a morfina (WILSON et al., 2007). A elevação do tônus do EEG está associada à característica da droga em causar a degranulação dos mastócitos, com consequente aumento dos níveis teciduais e sanguíneos de histamina, que se liga aos receptores H₁ no EEG e conduz a fortes contrações do EEG (STROMBECK & HARROLD, 1985a,b; WILSON et al., 2007).

A indução anestésica com propofol resulta na maior incidência de RGE quando comparado com o tiopental em cães (RAPTOPOULOS & GALATOS, 1997). WATERMAN & HASHIM (1992) demonstraram que a indução anestésica realizada tanto com o propofol quanto com o tiopental em cães, conduz a redução do tônus do EEG e da barreira de pressão, sendo a maior redução dessas variáveis observadas com o propofol. Por esse motivo, RAPTOPOULOS e GALATOS (1997) concluíram que a maior incidência do RGE com o propofol resulta da maior redução do tônus do EEG causada por este anestésico.

Os anestésicos voláteis também reduzem o tônus do EEG. HASHIM et al. (1995), demonstraram em cães que a manutenção anestésica com isofluorano causa uma maior redução do tônus do EEG que a anestesia mantida com halotano. Por outro lado, WILSON et al. (2006b) não encontraram diferença no risco de desenvolvimento do RGE em cães mantidos

com isoflurano, halotano ou sevoflurano durante a realização de procedimentos cirúrgicos ortopédicos.

Acredita-se que a distensão abdominal por aumento do conteúdo gástrico eleva o risco do refluxo. Diminuição do volume do conteúdo gastrointestinal antes da anestesia, mediante a realização do jejum alimentar e hídrico, é o procedimento mais comumente utilizado para reduzir o risco de refluxo durante a anestesia (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a).

O posicionamento do animal durante a cirurgia parece não influenciar na incidência dos episódios de refluxo, porém animais submetidos a procedimentos cirúrgicos abdominais e animais idosos apresentam maiores riscos de desenvolverem o quadro (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995b).

2.4. Métodos de diagnóstico dos episódios de refluxo gastroesofágico

2.4.1. Monitorização do pH intra-luminal esofágico (pHmetria esofágica)

A mensuração do pH intra-esofágico é considerada uma das provas mais sensíveis e específicas para a detecção da doença do refluxo gastroesofágico em humanos (MORAES FILHO, 1993; VANDENPLAS et al., 2005; WILSON et al., 2005; POHL & TUTUIAN, 2009). Este método avalia a presença e a intensidade do refluxo ácido, caracteriza o padrão do refluxo (ortostático, supino ou combinado), relaciona a queixa clínica com a presença do refluxo ácido, além de permitir avaliar a eficácia do tratamento clínico (NASI et al., 2006).

Na medicina veterinária, inúmeras pesquisas utilizaram a pHmetria esofágica com a finalidade de avaliar a incidência de episódios de RGE durante procedimentos anestésicos. Essa técnica tornou possível o reconhecimento daqueles animais que apresentavam episódios de RGE que não eram identificados visualmente como regurgitação, bem como identificar alguns agentes anestésicos que predispoem os episódios de RGE (GALATOS &

RAPTOPOULOS, 1995a,b; RAPTOPOULOS & GALATOS, 1997; WILSON et al., 2005, 2006a,b, 2007, ANAGNOSTOU et al., 2009; PANTI et al., 2009).

A pHmetria esofágica consiste na introdução de um cateter equipado com sensores de pH, na luz esofágica, a 5 cm do EEG. Este cateter é ligado a um aparelho de registro portátil computadorizado que permite a monitoração do número e duração dos episódios de RGE por períodos de 24 horas ou mais (MORAES FILHO, 1993; PACE et al., 2000; VANDENPLAS et al., 2005). Atualmente está disponível um método de pHmetria esofágica sem fio¹, onde uma pequena cápsula contendo um sensor de pH é posicionada na mucosa esofágica distal através da esofagoscopia. Esta cápsula envia os valores do pH esofágico através de ondas de rádio para um receptor externo onde os dados são armazenados (HONG & VAEZI, 2009; POHL & TUTUIAN, 2009). Pelo fato de ser mais confortável para o paciente e permitir a monitorização por períodos mais longos, o sistema de monitorização sem fio é considerado superior ao tradicional sistema que utiliza o cateter (HONG & VAEZI, 2009).

Existem diversos tipos de sensores disponíveis para a monitorização do pH esofágico, sendo os eletrodos de antimônio e de vidro os mais utilizados (PACE et al., 2000). Os sensores podem apresentar um eletrodo de referência interna ou externa, sendo preferível o de referência interna, pois é montado na mesma sonda que é posicionada no esôfago. O de referência externa usa um eletrodo no esôfago e outro colocado na pele, que pode ser responsável por interferências, devido à flutuação do pH da pele ou pelo contato inadequado com a mesma (PACE et al., 2000; POHL & TUTUIAN, 2009). Os sensores de vidro com referência interna são mais confiáveis em termos de tempo de resposta, sensibilidade e variação dos valores do que os de antimônio (McLAUCHLAN et al., 1987), contudo ambos são aceitos para a monitorização do pH esofágico (PACE et al., 2000; HONG & VAEZI, 2009;

¹ Bravo System – Medtronic Inc. 710 Medtronic Parkway, Minneapolis, MN 55432-5604, USA.

POHL & TUTUIAN, 2009). Eletrodos de antimônio apresentam diferença média de 0,3 unidades de pH, quando comparado com o eletrodo de vidro (McLAUCHLAN et al., 1987).

O valor fisiológico do pH esofágico obtido em cães pela técnica da pHmetria esofágica, foi identificado imediatamente após a indução anestésica, e varia entre os trabalhos publicados. Os valores relatados como normais são de $6,42 \pm 0,65$ (RAPTOPOULOS & GALATOS, 1997), e de $5,76 \pm 0,62$ (WILSON et al., 2006a), entretanto na opinião de WILSON et al. (2007), podem variar ($5,72 \pm 1,69$, $5,80 \pm 1,39$, $5,89 \pm 1,34$), conforme o protocolo anestésico utilizado.

Embora a pHmetria esofágica seja considerada uma excelente técnica para o diagnóstico do refluxo de conteúdo gástrico, ela é pouco sensível para o diagnóstico do refluxo de conteúdo duodeno-gástrico. Um estudo mostrou que 87% das exposições esofágicas à bilirrubina (refluxo duodeno-gástrico) ocorriam com valores fisiológicos de pH local (entre 4 e 7), explicando a falha da pHmetria convencional na detecção deste fenômeno (KAUER et al., 1995).

Diversos pesquisadores caracterizaram o tipo do refluxo gastroesofágico em cães pela redução ou elevação do pH esofágico observado pela pHmetria. Desse modo, o RGE foi estabelecido como de conteúdo gástrico (ácido) quando o pH esofágico reduz abruptamente para valores inferiores a 4, e de conteúdo duodeno-gástrico quando ocorre a elevação para valores superiores a 7,5 (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a; GALATOS et al., 2001; WILSON et al., 2005, 2006a; ANAGNOSTOU et al., 2009).

2.4.2. Monitorização da bilirrubina no lúmen esofágico

A importância do refluxo duodeno-gástrico na patogênese da doença de refluxo gastroesofágico, vem sendo o foco de muitos estudos. Como a pHmetria convencional falha em detectar precisamente esse tipo de enfermidade, o melhor método de diagnóstico disponível

para o uso clínico é o registrador espectrofotométrico portátil¹ de 24 horas (KAUER et al., 1995; POHL & TUTUIAN, 2009). O sistema utiliza uma sonda de fibra óptica que mensura a absorbância da luz em um comprimento de onda de 470 nm, e valores de absorbância acima de 0,14 são considerados indicativos da presença de bilirrubina no material refluído (POHL & TUTUIAN, 2009). De modo similar a pHmetria, o sensor de bilirrubina é posicionado no esôfago a 5 cm do limite superior do EEG (POHL & TUTUIAN, 2009; TANISHIMA et al., 2009).

2.4.3. Impedância intra-luminal multicanal

Este método permite detectar o refluxo gastroesofágico de modo independente da detecção do pH (ZENTILIN et al., 2004). Baseia-se nas mudanças da condutibilidade elétrica intra-luminal, durante a passagem do conteúdo esofágico por um segmento contendo diversos eletrodos. Permite uma análise qualitativa dos vários tipos de conteúdos refluídos (gás e líquidos), pelo fato de cada um deles possuir uma característica diferente de condutibilidade elétrica (ZENTILIN et al., 2004). Tendo em vista que a sonda possui diversos eletrodos de impedância em sua extensão, essa técnica também permite determinar o sentido do fluxo do conteúdo, e desse modo diferenciar o processo de deglutição (sentido aboral) de um episódio de refluxo (sentido oral) (POHL & TUTUIAN, 2009).

A impedância intra-luminal multicanal combinada com monitoramento do pH se tornou uma importante técnica para identificar e validar os episódios de refluxo gastroesofágico de todos os tipos (HILA et al. 2007), já que aumenta a especificidade de detecção do refluxo. Atualmente é considerado o melhor método para a detecção de refluxo gastroesofágico, por permitir um diagnóstico mais preciso (HILA et al. 2007).

¹ Bilitec 2000 - Medtronic Inc. 710 Medtronic Parkway, Minneapolis, MN 55432-5604, USA.

2.4.4 Avaliação endoscópica

O diagnóstico definitivo da esofagite e das estenoses esofágicas necessita da demonstração das anormalidades esofagianas pela esofagoscopia ou pelo esofagograma contrastado, sendo que a esofagoscopia é a técnica mais sensível para o diagnóstico de esofagite (WILLARD & WEYRAUCH, 2000; SELLON & WILLARD, 2003), pois permite a documentação de alterações da mucosa além da realização de biópsias para exames histopatológicos (MORAES FILHO, 1993). MORAES FILHO (1993) afirmou que a esofagoscopia possui baixa sensibilidade para a detecção do RGE, entretanto FAVARATO (2010) observou que quando realizada no final da anestesia geral em cães, essa técnica de diagnóstico por imagem é um bom método para o diagnóstico do refluxo gastroesofágico.

As anormalidades endoscópicas observadas em pacientes com esofagite refletem a severidade da lesão esofagiana. A esofagite classificada como discreta pode ser apenas acompanhada por hiperemia ao longo das dobras da mucosa. Hiperemia mais extensa com sangramento iatrogênico ou espontâneo são observados nas esofagites em grau moderado. Nas inflamações severas, estão presentes os sinais anteriores, além de erosões e ulcerações (HAN, 2003; SELLON & WILLARD, 2003).

A maioria das estenoses esofágicas pode ser detectada mediante a utilização da esofagoscopia (SELLON & WILLARD, 2003). São caracterizadas pela redução do lúmen esofágico e podem estar presentes em qualquer extensão do esôfago. A avaliação do esôfago, distal à estenose, pode ser prejudicada, pois muitas vezes o diâmetro da lesão impossibilita a passagem do endoscópio. Algumas estenoses podem ser despercebidas à esofagoscopia, principalmente em cães de raças grandes, pois o diâmetro esofágico na estenose pode ser maior que o do endoscópio, permitindo a passagem deste sem dificuldade. Isso ocorre principalmente quando a estenose está localizada próximo ao EEG (WILLARD & WEYRAUCH, 2000; SELLON & WILLARD, 2003).

2.5. Terapia e prevenção do refluxo gastroesofágico em cães

2.5.1. Efeitos dos prócinéticos gastrointestinais

Os fármacos prócinéticos aumentam o trânsito do conteúdo intra-luminal, e seu efeito sobre as funções intestinais está relacionado principalmente com a ação de um sistema estimulador, como o colinérgico, pelos fármacos muscarínicos ou antagonismo de um transmissor inibidor, como a dopamina (BOOTH, 2002; BOOTHE, 2003).

No trato gastrointestinal, a dopamina está presente em quantidades significativas e produz efeito inibitório na motilidade gástrica através da supressão da liberação de acetilcolina, incluindo redução do tônus do esfíncter esofágico caudal, das contrações gástricas, da pressão intra-gástrica e das contrações antroduodenais, mediante ação nos receptores dopaminérgicos D₂ (WILLEMS et al., 1985). O bloqueio desses receptores inibitórios por fármacos antagonistas resulta no efeito prócinético (TONINI, 1996; TONINI et al., 1999; VANDENPLAS et al., 2005; PASRICHA, 2006). Além disso, o antagonismo central dos receptores dopaminérgicos D₂ na área postrema, no sistema nervoso central, é responsável pela propriedade anti-emética desses fármacos (TONINI et al., 1999, 2004). Alguns fármacos antidopaminérgicos interagem com os receptores serotoninérgicos, contribuindo para o efeito prócinético (TONINI, 1996; TONINI et al., 1999; VANDENPLAS et al., 2005). A serotonina desencadeia o reflexo peristáltico por estimular os neurônios sensoriais intrínsecos do plexo mioentérico (via receptor 5-HT₄), bem como dos neurônios sensoriais vagais e espinhais extrínsecos (via receptor 5-HT₃). Além disso, o estímulo dos receptores 5-HT₄ dos neurônios motores excitatórios eleva a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, aumentando a contração muscular (PASRICHA, 2006).

A metoclopramida é um fármaco prócinético largamente utilizado na medicina veterinária (SELLON & WILLARD, 2003; TAMS, 2005). Os mecanismos de ação envolvem o agonismo dos receptores 5-HT₄, o antagonismo vagal e central dos receptores 5-HT₃ e,

possivelmente, a sensibilização dos receptores muscarínicos dos músculos lisos, além do antagonismo dos receptores da dopamina. É um dos mais antigos agentes prócinéticos e sua administração provoca contrações coordenadas que aceleram o trânsito no trato gastrointestinal superior (humanos), onde aumenta o tônus do EEG e estimula as contrações do antro gástrico e do intestino delgado (PASRICHA, 2006), principalmente pelo antagonismo dos receptores D₂ nas fibras musculares lisas (McQUAID, 2006).

Algumas pesquisas testaram o efeito preventivo da metoclopramida na incidência de RGE em cães anestesiados. WILSON et al. (2006a), observaram uma menor incidência do refluxo quando este fármaco é administrado em doses elevadas antes e durante a anestesia com acepromazina, morfina, tiopental e isoflurano, entretanto FAVARATO (2010), não observou esse efeito preventivo ao administrar o mesmo protocolo de metoclopramida em cães anestesiados com acepromazina, propofol e isoflurano.

2.5.2. Efeitos dos inibidores da bomba de prótons

Os fármacos inibidores da bomba de prótons atuam na etapa final da secreção ácida (BOOTHE, 2003; SACHS et al., 2006) e são eficientes na inibição da acidez, independentemente de outros fatores estimuladores (HOOGERWERF & PASRICHA, 2006; SACHS et al., 2006). Inibem a secreção ácida por se ligarem seletivamente à H⁺, K⁺-ATPase presente na célula parietal. A secreção de ácido somente é retomada após a síntese de novas moléculas da bomba, pois esses inibidores de prótons se unem através de ligações covalentes, inativando a bomba de forma irreversível (PLUMP, 2002; VANDENPLAS et al., 2005, HOOGERWERF & PASRICHA, 2006).

PANTI et al. (2009) observaram em cães, que a administração do omeprazol algumas horas antes da anestesia, reduz a incidência dos episódios de RGE durante o procedimento, o que sustenta a observação de CASTELL (1975), de que a acidez do conteúdo gástrico

influencia no tônus do EEG, de modo que a redução da acidez aumenta a competência do EEG.

2.5.3. Efeitos dos inibidores de receptores H_2

Os fármacos antagonistas dos receptores H_2 reduzem a acidez gástrica por inibirem a produção de ácido ao competir reversivelmente com a histamina, pela sua ligação aos receptores H_2 na membrana basolateral das células parietais (HOOGERWERF & PASRICHA, 2006). Além disso, doses terapêuticas de ranitidina e famotidina aumentam as contrações do antro gástrico, devido à inibição da acetilcolinesterase (PARKMAN et al., 1998; PLUMP, 2002), agonismo colinérgico direto ou aumento da liberação neuronal de acetilcolina (PARKMAN et al., 1998), o que lhes confere o efeito prócinético (OHIRA et al., 1993; PLUMP, 2002) e a capacidade de aumentar o tônus do EEG (PLUMP, 2002).

Foi demonstrado que a redução da acidez gástrica aumenta o tônus do EEG (CASTELL, 1975), entretanto FAVARATO (2010), não observou melhora significativa da incidência de refluxo entre o grupo de cães tratados com ranitidina por via intravenosa 6 horas antes da anestesia, com o grupo controle. Efeitos adversos parecem ser raros em animais, quando utilizados na dosagem recomendada. Em cães hígdidos, foi relatado que a administração intravenosa rápida da ranitidina em dose terapêutica pode provocar apatia, salivação, mímica de vômito e êmese (CAVALCANTI et al., 2010), no entanto, esses efeitos não foram observados quando a ranitidina foi administrada de forma lenta (FAVARATO, 2010).

3. CONCLUSÕES

A incidência do refluxo gastroesofágico ocasionado por anestésicos gerais é um fator de risco para o desenvolvimento de complicações pós-operatórias, como a esofagite e estenose esofágica. O diagnóstico de episódios de refluxo pode ser realizado através da pHmetria,

monitorização da bilirrubina e endoscopia esofágica, porém a impedância intra-luminal multicanal combinada com monitoramento do pH é a ferramenta diagnóstica mais precisa para sua identificação. Apesar de alguns estudos com procinéticos e inibidores da bomba de prótons apresentarem resultados positivos em reduzir a ocorrência do refluxo, outras pesquisas não confirmam estes achados, portanto mais investigações ainda são necessárias para estabelecer protocolos preventivos que possam ser realmente eficientes e empregados durante os procedimentos anestésicos.

4. REFERÊNCIAS

ADAMAMA-MORAITOU, K.K. et al. Benign esophageal stricture in the dog and cat: a retrospective study of 20 cases. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v.66, n.1, p.55-59, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC226983/pdf/20020100s00010p55.pdf>>.

Acesso em: 06 abr. 2010.

ANAGNOSTOU, T.L. et al. Effect of endogenous progesterone and oestradiol-17beta on the incidence of gastro-oesophageal reflux and on the barrier pressure during general anaesthesia in the female dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, n.4, p.308-318, 2009. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122382460/HTMLSTART>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1111/j.1467-2995.2009.00462.x.

BOOTH, C.M. et al. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. **Critical Care Medicine**, v.30, n.7, p.1429-1435, 2002. Disponível em: <http://link.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl3?url_ver=Z39.88-2004&url_ctx_fmt=infofi/fmt:kev:mtx:ctx&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&ctx_ver=Z39.88-

2004&rfr_id=info:sid/sfxit.com:azlist&sfx.ignore_date_threshold=1&rft.object_id=954925461121&svc.fulltext=yes>. Acesso em 06 abr. 2010.

BOOTHE, D.M. Fármacos afetando a função gastrointestinal. In: ADAMS, H.R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. Cap.51, p. 871-889.

CASTELL, D.O. The lower esophageal sphincter. Physiologic and clinical aspects. **Annals of Internal Medicine**, v.83, n.3, p.390-401, 1975. Disponível em: <http://link.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl3?url_ver=Z39.88-2004&url_ctx_fmt=infofi/fmt:kev:mtx:ctx&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&ctx_ver=Z39.88-2004&rfr_id=info:sid/sfxit.com:azlist&sfx.ignore_date_threshold=1&rft.object_id=954925380979&svc.fulltext=yes>. Acesso em: 06 abr. 2010.

2004&url_ctx_fmt=infofi/fmt:kev:mtx:ctx&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&ctx_ver=Z39.88-

2004&rfr_id=info:sid/sfxit.com:azlist&sfx.ignore_date_threshold=1&rft.object_id=954925380979&svc.fulltext=yes>. Acesso em: 06 abr. 2010.

CAVALCANTI, G.A.O. et al. Efeitos colaterais da ranitidina aplicada em dose terapêutica em cães saudáveis. **Ciência Rural**, v.40, n.2, p.326-329, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782010000200015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1590/S0103-84782009005000255.

84782010000200015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1590/S0103-84782009005000255.

COHEN, S.; LIPSHUTZ, W. Hormonal regulation of human lower esophageal sphincter competence: interaction of gastrin and secretin. **The Journal of Investigation**, v.50, n.2, p.449-453, 1971. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC291941/>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1172/JCI106512

FAVARATO, E.S. Influência da metoclopramida e da ranitidina na prevenção dos episódios de refluxo gastroesofágico em cães anestesiados, submetidos a ovariosalpingohisterectomia eletiva. 2010. 115f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa.

GALATOS, A.D. et al. Gastro-oesophageal reflux during thiopentone or propofol anaesthesia in the cat. **Journal of Veterinary Medicine. Series A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine**, v.48, n.5, p.287-294, 2001. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119025318/HTMLSTART>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1046/j.1439-0442.2001.00357.x.

GALATOS, A.D.; RAPTOPOULOS, D. Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: the effect of preoperative fasting and premedication. **The Veterinary Record**, v.137, n.19, p.479-483, 1995a.

GALATOS, A.D.; RAPTOPOULOS, D. Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: the effect of age, positioning and type of surgical procedure. **The Veterinary Record**, v.137, n.20, p.523-516, 1995b.

GAYNOR, A.R. et al. Risk factors for acquired megaesophagus in dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.211, n.11, p.1406-1412, 1997.

GUILFORD, W.G.; STROMBECK, D.R. Diseases of swallowing. In: GUILFORD, W.G.; CENTER, S.A.; STROMBECK, D.R.; WILLIAMS, D.A.; MEYER, D.J. **Strombeck's small animal gastroenterology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. Cap.11, p. 211-238.

HALL, A.W. et al. The effects of premedication drugs on the lower oesophageal high pressure zone and reflux status of Rhesus monkeys and man. **Gut**, v.16, n.5, p.347-352, 1975. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1411060/?tool=pubmed>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: :10.1136/gut.16.5.347.

HALL, J.A. et al. Effect of acepromazina, diazepam, fentanyl-droperidol, and oxymorphone on gastroesophageal sphincter pressure in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.48, n.4, p.556-557, 1987.

HAN, E. Diagnosis and management of reflux esophagitis. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18, n.4, p.231-238, 2003. Disponível em:

<<http://www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/ysvms/article/PIIS1096286703000513/fulltext>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1016/S1096-2867(03)00051-3.

HASHIM, M.A. et al. A comparasion of the effects of halothane and isofluorano in combination with nitrous oxide on lower oesophageal sphincter pressure and barrier pressure in anaesthetized dogs. **The Veterinary Record**, v.137, n.26, p.658-661, 1995.

HILA, A. et al. Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux.

Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, v.5, n.2, p.172-177, 2007. Disponível em:

<[http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B7GGW-4N1SDPT-](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B7GGW-4N1SDPT-J&_user=687369&_coverDate=02%2F28%2F2007&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000037901&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687369&md5=6f1ff5f655b297e6b0986b699053ae5c)

[J&_user=687369&_coverDate=02%2F28%2F2007&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000037901&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B7GGW-4N1SDPT-J&_user=687369&_coverDate=02%2F28%2F2007&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000037901&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687369&md5=6f1ff5f655b297e6b0986b699053ae5c)

[369&md5=6f1ff5f655b297e6b0986b699053ae5c](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B7GGW-4N1SDPT-J&_user=687369&_coverDate=02%2F28%2F2007&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000037901&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687369&md5=6f1ff5f655b297e6b0986b699053ae5c)>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1016/j.cgh.2006.11.015.

HONG, S.K.; VAEZI, M.F. Gastroesophageal reflux monitoring: pH (catheter and capsule) and impedance. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v.19, n.1, p.1-22, 2009. Disponível em: <<http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo31.html>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1038/gimo31.

HOOGERWERF, W.A.; PASRICHA, P.J. Farmacoterapia da acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico. In: BRUNTON, L.L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. Cap.36, p. 869-881.

JENNEWEIN, H.M. et al. The interaction of glucagon and pentagastrin on the lower oesophageal sphincter in man and dog. **Gut**, v.14, n.11, p.861-864, 1973. Disponível em: <<http://gut.bmj.com/content/14/11/861.full.pdf>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1136/gut.14.11.861.

KAUER, W.K. et al. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. **Annals of Surgery**, v.222, n.4, p.525-531, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1234886/>>. Acesso em: 06 abr. 2010.

LEMKE, K.A. Anticholinergics and sedatives. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.G.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones – Veterinary Anesthesia and analgesia**. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. Cap.9, p. 203-240.

McLAUCHLAN, G. et al. Electrodes for 24 hours pH monitoring--a comparative study. **Gut**, v.28, n.8, p.935-939, 1987. Disponível em: <<http://gut.bmj.com/content/28/8/935.full.pdf>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1136/gut.28.8.935.

McQUAID, K.R. Fármacos utilizados no tratamento das doenças gastrintestinais. In: KATZUNG, B.G.; SILVA, P. **Farmacologia básica e clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap.63, p. 867-891.

MEISSNER, A.J. et al. Effect of motilina on the lower oesophageal sphincter. **Gut**, v.17, n.12, p.925-932, 1976. Disponível em: <<http://gut.bmj.com/content/17/12/925.long>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1136/gut.17.12.925.

MORAES FILHO, J.P.P. Doença do refluxo gastroesofágico. In: DANI, R.; CASTRO, L.P. **Gastroenterologia clínica**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p. 372-384.

NASI, A. et al. Doença do refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.43, n.4, p.334-341, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032006000400017&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 06 abr. 2010.

NEHRA, D. et al. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. **Gut**, v.44, n.5, p.598-602, 1999. Disponível em:

<<http://gut.bmj.com/content/44/5/598.full>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1136/gut.44.5.598.

NG, A.; SMITH, G. Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents in anesthetic practice. **Anesthesia and Analgesia**, v.93, n.2, p.494-513, 2001. Disponível em: <<http://www.anesthesia-analgesia.org/content/93/2/494.full>>. Acesso em: 06 abr. 2010.

OHIRA, Y. et al. Effects of various histamine H2-receptor antagonists on gastrointestinal motility and gastric emptying. **Journal of Smooth Muscle Research**, v.29, n.4, p.131-142, 1993.

PACE, F. et al. Ambulatory oesophageal pH-metry Position paper of the working team on oesophageal pH-metry by the GISMAD (Gruppo Italiano di Studio sulla Motilità dell'Apparato Digerente). **Digestive and Liver Disease**, v.32, n.4, p.357-364, 2000. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B7582-4B1SKRP-H&_user=687369&_coverDate=05%2F31%2F2000&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1285334093&_rerunOrigin=google&_acct=C000037901&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687369&md5=048bf1ff34ce22db5a4efbd0fe6a41a2>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1016/S1590-8658(00)80030-4.

H&_user=687369&_coverDate=05%2F31%2F2000&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1285334093&_rerunOrigin=google&_acct=C000037901&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687369&md5=048bf1ff34ce22db5a4efbd0fe6a41a2>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1016/S1590-8658(00)80030-4.

PANTI, A. et al. The effect of omeprazole on oesophageal pH in dogs during anaesthesia. **The Journal of Small Animal Practice**, v.50, n.10, p.540-544, 2009. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122614758/PDFSTART>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00818.x.

PARKMAN, H.P. et al. Effect of gastric suppressants on human gastric motility. **Gut**, v.42, n.2, p.243-250, 1998. Disponível em: <<http://gut.bmj.com/content/42/2/243.full>>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1136/gut.42.2.243.

PASRICHA, P.J. Tratamento dos distúrbios da motilidade intestinal e do fluxo da água; antieméticos; fármacos usados nas doenças biliares e pancreáticas. In: BRUNTON, L.L.

Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. Cap.37, p. 883-906.

PLUMP, D.C. **Veterinary drugs handbook.** Iowa: Iowa States Press, 2002. 972p.

POHL, D.; TUTUIAN, R. Reflux monitoring: pH-metry, Bilitec and oesophageal impedance measurements. **Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology**, v.23, n.3, p.299-311, 2009. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6WBF-4WGF58V-4-1&_cdi=6709&_user=687369&_pii=S1521691809000511&_orig=browse&_coverDate=06%2F30%2F2009&_sk=999769996&view=c&wchp=dGLzVtb-zSkzV&md5=f5e94692869048ed7636ebe105f5ec89&ie=/sdarticle.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2010. doi: 10.1016/j.bpg.2009.04.003.

RAPTOPOULOS, D.; GALATOS, A.D. Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia induced with either thiopentone or propofol in the dog. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v.2, n.1, p.20-22, 1997. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119831740/PDFSTART>>. Acesso em 06 abr. 2010. doi: 10.1111/j.1467-2995.1997.tb00263.x.

SACHS, G. et al. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.23, n.2, p.2-8, 2006. Disponível em: <<http://www.ptolemy.ca/members/archives/2007/ulcer/docs/sachs2006.pdf>>. Acesso em 06 abr. 2010. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x.

SANDLER, A.D. et al. Tachykinins in the canine gastroesophageal junction. **The American Journal of Surgery**, v.161, n.1, p.165-170, 1991. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VHS-4C00PC7-R9&_user=687369&_coverDate=01%2F31%2F1991&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1285354631&_rerunOrigin=google&_acct=C00>

0037901&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687369&md5=8788097b3ebf64f9c01ad51b67f7566e>. Acesso em 06 abr. 2010. doi: 10.1016/0002-9610(91)90379-R.

SELLON, R.K.; WILLARD, M.D. Esophagitis and esophageal strictures. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.33, n.5, p.945-967, 2003. Disponível em: <
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B758P-4DK5YNC-4-13&_cdi=12932&_user=687369&_pii=S0195561603000755&_orig=browse&_coverDate=09%2F30%2F2003&_sk=999669994&view=c&wchp=dGLzVzb-zSkWA&md5=7bca34262d5f54ff707f35834f707544&ie=/sdarticle.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2010. doi: 10.1016/S0195-5616(03)00075-5.

STROMBECK, D.R.; GUILFORD, W.G. Pharynx and esophagus: normal structure and function. In: GUILFORD, W.G.; CENTER, S.A.; STROMBECK, D.R.; WILLIAMS, D.A.; MEYER, D.J. **Strombeck's small animal gastroenterology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. Cap.10, p. 202-210.

STROMBECK, D.R.; HARROLD, D. Effects of atropine, acepromazine, meperidine, and xylazine on gastroesophageal sphincter pressure in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v.46, n.4, p.963-965, 1985a.

STROMBECK, D.R.; HARROLD, D. Effect of gastrin, histamine, serotonin, and adrenergic amines on gastroesophageal sphincter pressure in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v.46, n.8, p.1684-1690, 1985b.

TAMS, T.R. Doenças do esôfago. In: _____ **Gastroenterologia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2005. Cap.4, p. 115-153.

TANISHIMA, Y. et al. Effects of half-solid nutrients on gastroesophageal reflux in beagle dogs with or without cardioplasty and intrathoracic cardiopexy. **The Journal of Surgical Research**, 2009. In Press. Disponível em: <
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B7J27-4TD5VX2-M3-

1&_cdi=21375&_user=687369&_pii=S1744116108705076&_orig=search&_coverDate=12%2F31%2F2008&_sk=999969999.8998&view=c&wchp=dGLzVtb-zSkzk&md5=03e1a2f5179f543295121999e4d09a65&ie=/sdarticle.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2010. doi: 10.1016/S1744-1161(08)70507-6.

TONINI, M. Recent advances in the pharmacology on gastrointestinal prokinetics. **Pharmacological Research**, v.33, n. 4/5, p.217-226, 1996. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6WP9-45N43BX-15-1&_cdi=6985&_user=687369&_pii=S1043661896900304&_orig=search&_coverDate=04%2F30%2F1996&_sk=999669995&view=c&wchp=dGLzVzz-zSkzS&md5=07288248f2441e5c501c7830beeb515d&ie=/sdarticle.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2010. doi: 10.1006/phrs.1996.0030.

TONINI, M. et al. Review article: cardiac effects of gastrointestinal prokinetics. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.13, n.12, p.1585-1591, 1999. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119089999/HTMLSTART>>. Acesso em: 07 abr. 2010. doi: 10.1046/j.1365-2036.1999.00655.x.

TONINI, M. et al. Review article: clinical implications of enteric and central D₂ receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.19, n.4, p.379-390, 2004. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118774195/HTMLSTART>>. Acesso em: 07 abr. 2010. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01867.x.

VANDENPLAS, Y. et al. The diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in infants. **Early Human Development**, v.81, n.12, p.1011-1024, 2005. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B6T65-4HHGNR5-3-1&_cdi=5021&_user=687369&_pii=S0378378205002021&_orig=browse&_coverDate=12%2F31%2F2005&_sk=999189987&view=c&wchp=dGLzVzb->

zSkzS&md5=34a748dd15ee362dec7f6f2a25031ad3&ie=/sdarticle.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2010. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2005.10.011.

WATERMAN, A.E.; HASHIM, M.A. Measurement of the length and position of the lower oesophageal sphincter by correlation of external measurements and radiographic estimations in dogs. **The Veterinary Record**, v.129, n.12, p.261-264, 1991.

WATERMAN, A.E.; HASHIM, M.A. Effects of thiopentone and propofol on lower oesophageal sphincter and barrier pressure in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.33, n.11, p.530-533, 1992.

WILLARD, M.D.; WEYRAUCH, E.A. Esophagitis. In: BONAGURA, J.D. **Kirk's current veterinary therapy XIII – small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000. Cap.8, p. 607-617.

WILLEMS, J.L. et al. Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. **The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.37, n.2, p.165-216, 1985. Disponível em: <<http://pharmrev.aspetjournals.org/content/37/2/165.full.pdf>>. Acesso em: 07 abr. 2010.

WILSON, D.V. et al. Effects of pre-anesthetic administration of morfine on gastroesophageal reflux and regurgitation during anesthesia in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, n.3, p.386-390, 2005.

WILSON, D.V. et al. Influence of metoclopramida on gastroesophageal reflux in anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, n.1, p.26-31, 2006a.

WILSON, D.V. et al. Influence of halothane, isoflurane and sevoflurane on gastroesophageal reflux during anesthesia in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, n.11, p.1821-1825, 2006b.

WILSON, D.V. et al. Pre-anesthetic meperidina: associated vomiting and gastroesophageal reflux during the subsequent anesthetic in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**,

v.34, n.1, p.15-22, 2007. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118516528/HTMLSTART>>. Acesso em: 07 abr. 2010. doi: 10.1111/j.1467-2995.2006.00295.x.

ZENTILIN, P. et al. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review. **Digestive and Liver Disease**, v.36, n.9, p.565-569, 2004. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B7582-4CRY63T-3&_user=687369&_coverDate=09%2F30%2F2004&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1285446143&_rerunOrigin=google&_acct=C000037901&_version=1&_urlVersion=0&_userid=687369&md5=5d9dde8c352cc2686b7a4c99d6f63859>. Acesso em: 07 abr. 2010. doi: 10.1016/j.dld.2004.03.019.

Resumo das normas para publicação no periódico *Ciência Rural*

Disponível em: <http://www.ufsm.br/ccr/revista/normas.htm>. Acessado em 18 de abril de 2010.

Com a finalidade de produzir uma revisão de literatura mais ampla, o número de páginas desta revisão excedeu ao exigido pela revista. Entretanto, no momento de envio do artigo para o periódico, serão realizados os ajustes necessários para adequação às normas.

1. CIÊNCIA RURAL - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias, que deverão ser destinados com exclusividade.

2. Os artigos científicos, revisões e notas devem ser encaminhados via eletrônica e editados em idioma Português ou Inglês. Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. **O máximo de páginas será 15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras.** Figuras, gráficos e tabelas devem ser disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que **não poderão ultrapassar as margens e nem estar com apresentação paisagem.**

3. O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão e Referências; Agradecimento(s) ou Agradecimento (s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal, quando for necessário o uso, devem aparecer antes das referências. **Antes das referências deverá também ser descrito, quando apropriado, que o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Biossegurança da instituição e que os estudos em animais foram realizados de acordo com normas éticas.** (Modelo .doc, .pdf).

4. A revisão bibliográfica deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; e Referências. Agradecimento(s) ou Agradecimento (s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal, devem aparecer antes das referências. **Antes das referências deverá também ser descrito, quando apropriado, que o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Biossegurança da instituição e, que os estudos em animais foram realizados de acordo com normas éticas.** (Modelo .doc, .pdf).

5. A nota deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto (sem subdivisão, porém com introdução; metodologia; resultados e discussão e conclusão; podendo conter tabelas ou figuras); Referências. Agradecimento(s) ou Agradecimento (s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal, caso existam devem aparecer antes das referências. **Antes das referências deverá também ser descrito, quando apropriado, que o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Biossegurança da instituição e que os estudos em animais foram realizados de acordo com normas éticas.** (Modelo .doc, .pdf).

6. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista www.scielo.br/cr.

7. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

8. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

9. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

9.1. Citação de livro:

JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.
TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

9.2. Capítulo de livro com autoria:

GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

9.3. Capítulo de livro sem autoria:

COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: _____. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90.
TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: _____. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

9.4. Artigo completo:

O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICH, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Acesso em: 20 nov. 2008. doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Resposta de *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens) e *Oryzaephilus surinamensis* (L.) a diferentes concentrações de terra de diatomácea em trigo armazenado a granel. **Ciência Rural**, Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, nov. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782008000800002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 25 nov. 2008. doi: 10.1590/S0103-84782008000800002.

9.5. Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236.

9.6. Tese, dissertação:

COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad).** 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria.

9.7. Boletim:

ROGIK, F.A. **Indústria da lactose.** São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20).

9.8. Informação verbal:

Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

9.9. Documentos eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico.** São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD.

GRIFON, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow dysplasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague: WSAVA, 2006. p.630-636. Acessado em 12 fev. 2007. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf?LA=1>

UFRGS. **Transgênicos.** Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.zh.com.br/especial/index.htm>

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: [http://www. Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm](http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm)

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC.

10. Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos figuras e gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 800 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

11. Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

12. Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.

13. Lista de verificação (Checklist .doc, .pdf).

14. Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.

15. Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.

16. Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.

CAPÍTULO II

pHmetria esofágica ambulatorial em cães hígdos com e sem a influência de anestésicos gerais

RESUMO

FAVARATO, Evandro Silva, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2010. pHmetria esofágica e influência da metoclopramida e da ranitidina na prevenção dos episódios de refluxo gastroesofágico em cães anestesiados, submetidos a ovariossalpingohisterectomia eletiva. Orientadora: Maria Verônica de Souza, Co-Orientadores: Paulo Renato dos Santos Costa e Luiz Gonzaga Pompermayer.

Objetivo: Determinar o valor do pH esofágico em cães submetidos a anestesia geral e não anestesiados (conscientes); avaliar o valor do pH esofágico em cães conscientes, em diferentes posições corporais, bem como pesquisar a ocorrência de episódios de refluxo gastroesofágico nessas posições.

Animais: 40 cães adultos hígdos, ambos os sexos e peso corporal médio de $14,24 \pm 8,1$ kg.

Procedimentos: Foi realizada pHmetria esofágica mediante a passagem do cateter através da orofaringe em 30 cães anestesiados com acepromazina, propofol e isofluorano, submetidos a ovariossalpingohisterectomia eletiva e, por via transnasal, em 10 cães conscientes, durante oito horas. Foi permitida a movimentação dos animais, e mudanças de posicionamento corporal (decúbito lateral, esternal e posição quadrupedal) foram registradas.

Resultados: O valor médio do pH esofágico foi menor ($p < 0,01$) nos cães anestesiados ($7,3 \pm 0,82$) do que nos conscientes ($8,2 \pm 0,3$). Apenas quatro cães anestesiados (13,33%) apresentaram episódios de refluxo. Não foi observado refluxo nos cães conscientes e não houve diferença do pH esofágico entre os posicionamentos corporais estudados.

Conclusões: Anestesia geral em cães submetidos ao protocolo anestésico anteriormente mencionado ocasiona redução do pH esofágico. pHmetria transnasal de 8 horas em cães

hígidos conscientes revela que o valor do pH esofágico é alcalino e não varia conforme posicionamento corporal.

Relevância Clínica: O conhecimento sobre a estabilidade do pH esofágico e competência da junção esofagogástrica em prevenir os episódios de refluxo, são informações importantes que devem ser consideradas em pesquisas realizadas em cães que possam vir a apresentar a doença do refluxo gastroesofágico.

Palavras chave: refluxo gastroesofágico, pH esofágico, cavidade nasal, postura, anestesia geral.

CAPÍTULO II

Ambulatory esophageal pHmetry in healthy dogs with and without the influence of general anesthetics

ABSTRACT

FAVARATO, Evandro Silva, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2010. Esophageal pHmetry and influence of metoclopramide and ranitidine on the prevention of gastroesophageal reflux episodes in anesthetized dogs submitted to elective ovariosalpingohysterectomy. Adviser: Maria Verônica de Souza, Co-advisers: Paulo Renato dos Santos Costa and Luiz Gonzaga Pompermayer.

Objective: To determine the esophageal pH value in dogs submitted to general anesthetics and unanesthetized (conscious), to evaluate the esophageal pH value in unanesthetized dogs in different body positions, as well as to assess the occurrence of gastroesophageal reflux episodes in these positions.

Animals: 40 healthy male and female adult healthy dogs, with mean body weight of 14.24 ± 8.1 kg.

Procedures: Esophageal pHmetry was performed by inserting the cateter through the oropharynx in 30 anesthetized dogs with acepromazine, propofol and isoflurane, submitted to elective ovariosalpingohysterectomy, and by transnasal approach in 10 conscious dogs for 8 hours. The animals were allowed to move freely and the body positioning changes (lateral and sternal decubitus and quadrupedal position) were recorded.

Results: The mean esophageal pH value was lower ($p < 0.01$) in the anesthetized dogs (7.3 ± 0.82) than in the conscious ones (8.2 ± 0.3). Only four anesthetized dogs (13.33%) presented reflux episodes. No reflux episode was observed in the conscious dogs, with no esophageal pH difference being observed among the body positions studied.

Conclusion: General anesthesia in dogs, using the earlier mentioned anesthetic protocol, leads to the reduction of esophageal pH. Eight-hour esophageal pHmetry in healthy conscious dogs with transnasal catheter passage reveals that the esophageal pH is alkaline, and does not vary according to body position.

Clinical Relevance: Knowledge about the stability of esophageal pH and competence of the gastroesophageal junction to prevent reflux episodes are important information that should be considered in studies conducted in dogs that could be presenting the gastroesophageal reflux disease.

Keywords: gastroesophageal reflux, esophageal pH, nasal cavity, posture, general anesthesia.

1. INTRODUÇÃO

A mensuração do pH intra-esofágico é considerada um dos métodos mais sensíveis e específicos para a detecção da doença do refluxo gastroesofágico (RGE) em humanos (VANDENPLAS et al., 2005; POHL & TUTUIAN, 2009). Este método avalia a presença e a intensidade do refluxo ácido, caracteriza o padrão do refluxo (ortostático, supino ou combinado), relaciona a queixa clínica com a presença do refluxo ácido, além de permitir avaliar a eficácia do tratamento clínico (NASI et al., 2006).

Nos cães, a pHmetria esofágica consiste na introdução de um cateter na luz esofágica, equipado com um sensor sensível às oscilações de pH, que é conectado a um aparelho de registro portátil computadorizado que permite a monitoração do pH, da frequência e da duração dos episódios de refluxo gastroesofágico. Segundo WATERMAN & HASHIM (1991), para posicionar corretamente o cateter, é preciso mensurar externamente, a distância entre os dentes incisivos mandibulares e a borda cranial da décima costela, contornando o ângulo formado pela mandíbula. Desse modo, o sensor fica localizado entre 2 a 7,5 cm da junção esofagogástrica. Outra maneira de assegurar o posicionamento adequado do cateter é através do exame radiográfico do tórax, onde sua extremidade aparecerá entre 2 a 7,5 cm cranial à borda costal do diafragma.

Na medicina veterinária a pHmetria é utilizada com a finalidade de avaliar a incidência de episódios de RGE durante procedimentos anestésicos. A pHmetria permitiu identificar os episódios de refluxo que não eram visualizados como uma regurgitação, bem como determinar alguns agentes anestésicos que predisõem ao refluxo (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a,b; RAPTOPOULOS & GALATOS, 1997; WILSON et al., 2005, 2006a,b, 2007, ANAGNOSTOU et al., 2009; PANTI et al., 2009). Através dessa técnica foi possível identificar que a incidência dos episódios de RGE varia de 14,3% (ANAGNOSTOU et al., 2009) a 55% (WILSON et al., 2005), sendo influenciada por diversos fatores, tais como a

idade, o tipo do procedimento cirúrgico (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a), a duração do jejum pré-operatório (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995b) e com os fármacos utilizados na medicação pré-anestésica (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995b), indução (RAPTOPOULOS & GALATOS 1997) e manutenção (HASHIM et al., 1995; WILSON et al., 2006a).

O valor do pH esofágico em cães, obtido pela técnica da pHmetria esofágica foi identificado imediatamente após a indução anestésica, e varia de $5,72 \pm 1,69$ (WILSON et al., 2007) a $6,42 \pm 0,65$ (RAPTOPOULOS & GALATOS, 1997). Entretanto, sabe-se que o pH esofágico reduz durante o procedimento anestésico, apresentando um valor mais alto no início da anestesia (WILSON et al., 2006b, 2007).

Os objetivos dessa pesquisa foram: 1. Determinar se existe diferença do valor do pH esofágico em cães hígidos conscientes (sem a influência de anestésicos gerais) e anestesiados com acepromazina, propofol e isoflurano, mediante a utilização da pHmetria intra-luminal esofágica. 2. Determinar em cães hígidos conscientes se existe diferença no valor do pH esofágico e na frequência e duração de episódios fisiológicos de refluxo gastroesofágico, em diferentes posições corporais.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa (Processo nº. 33/2006), sendo as etapas do experimento realizadas de acordo com as normas do Código de Ética Profissional do Médico Veterinário e do COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal).

Foram incluídos no experimento 40 cães hígidos e, obrigatoriamente, sem histórico de sinais clínicos relacionados com doenças gastrointestinais como disfagia, regurgitação, vômito e diarreia nas últimas duas semanas que antecederam a sua inclusão no estudo. Os

animais também não poderiam estar sob tratamento com substâncias que alteram a fisiologia gástrica ou o tônus do esfíncter esofagogástrico (EEG).

Exame físico, hemograma completo e dosagem sérica das enzimas ALT¹, AST² e FA³, assim como da creatinina⁴, foram realizados em todos os animais, visando averiguar o estado de saúde.

Esse estudo foi realizado em duas etapas. A etapa 1 consistiu em avaliar o pH esofágico em cães submetidos a anestesia geral e a etapa 2, em cães conscientes.

2.1. Etapa 1

Foram utilizadas 30 cadelas híbridas, com peso variando entre 2,7 kg e 34 kg (13,82±9,00 kg) admitidas para ovariosalpingohisterectomia eletiva na rotina do Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa (MG), durante o período de 2007 a 2009. Após avaliação clínica, realizada no período pré-cirúrgico, participaram somente animais incluídos na classificação de risco anestésico I, segundo a *American Society of Anesthesiologists* (FUTEMA, 2002).

Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar e hídrico de 12 horas e ao mesmo protocolo anestésico. Como medicação pré-anestésica (MPA), foi administrada acepromazina⁵ por via intravenosa na dose 0,1 mg/kg e após aproximadamente 10 minutos, foi realizada a cateterização da veia cefálica e iniciada a infusão lenta do cristalóide NaCl 0,9%, com a finalidade de manter o acesso venoso para posterior indução anestésica.

¹ GPT (ALAT) IFCCmod.- Human do Brasil. Rua Cromita, 278, Distrito Industrial, Itabira, MG, Brasil. CEP: 35903-053.

² GOT (ASAT) IFCCmod. - Human do Brasil. Rua Cromita, 278, Distrito Industrial, Itabira, MG, Brasil. CEP: 35903-053.

³ Alkaline Phosphatase Liquicolor - Human do Brasil. Rua Cromita, 278, Distrito Industrial, Itabira, MG, Brasil. CEP: 35903-053.

⁴ Creatinina - Human do Brasil. Rua Cromita, 278, Distrito Industrial, Itabira, MG, Brasil. CEP: 35903-053.

⁵ Acepram 0,2% - Vetnil Indústria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda. Av. José Nicolau Stabile, 53, Burck, Louveira, SP, Brasil. CEP: 13290-000.

A indução anestésica foi realizada entre 15 a 20 minutos após a MPA e consistiu na administração do propofol¹, por via intravenosa (IV), na dose de 6 mg/kg, ou até o momento em que ocorreu a inibição do reflexo de tosse, o que permitiu a adequada intubação orotraqueal com sonda de Magill², de diâmetro adequado ao porte do animal. Em seguida a sonda foi conectada ao circuito anestésico com reinalação parcial de gases. A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano³, diluído em 100% de oxigênio, por meio de vaporizador calibrado. A concentração fornecida do isoflurano foi à necessária para manutenção do plano anestésico compatível com o procedimento cirúrgico.

Os cães foram mantidos em decúbito dorsal horizontal, em calha cirúrgica, durante o procedimento anestésico, que durou $54,53 \pm 15,56$ minutos. Ao término da cirurgia, os animais foram mantidos em decúbito lateral e observados até o completo retorno anestésico.

Os valores do pH esofágico foram documentados usando a técnica de pHmetria intraluminal esofágica. Para isso, foi utilizado um cateter flexível de um único sensor, sensível às oscilações de pH⁴, previamente conectado ao equipamento de registro⁵ (Figura 1) que foi introduzido no esôfago até que o sensor localizado na extremidade do cateter, estivesse posicionado próximo e cranialmente à junção gastroesofágica.

A calibração do equipamento foi realizada antes de cada exame, nas soluções tampão pH 7.0⁶ e pH 1.0⁷, sendo o exame iniciado dentro de uma hora após a calibração.

¹ Propovan 1% - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos. Avenida do Contorno, 3.861, 7º andar, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30150-320.

² Sonda Endotraqueal Embramac - Empresa Brasileira de Materiais Cirúrgicos. Rua Jose de Alencar, 367, Boa Esperança, Itapira, SP, Brasil. CEP: 13976-082.

³ Isoflurane - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos. Avenida do Contorno, 3.861, 7º andar, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30150-320.

⁴ Cateter de pHmetria esofágica de antimônio - Synectics Medical AB. Rua Mário Castelhana, 42 – E7, Queluz de Baixo, Barcarena, Lisboa, Portugal. CEP: 2730-120

⁵ Digitrapper MK III - Synectics Medical AB. Rua Mário Castelhana, 42 – E7, Queluz de Baixo, Barcarena, Lisboa, Portugal. CEP: 2730-120

⁶ Solução tampão pH 7.0 – Alacer Biomédica. Rua Batista de Melo, 57, Jardim Jabaquara, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04383-080.

⁷ Solução tampão pH 1.0 – Alacer Biomédica. Rua Batista de Melo, 57, Jardim Jabaquara, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04383-080.



Figura 1- Equipamento de registro e cateter de pHmetria intra-luminal esofágica. Sensor intra-luminal de pH (seta cheia) e eletrodo cutâneo de referência (seta vazia).

Para padronizar e assegurar o posicionamento correto da extremidade do cateter foi utilizada a metodologia descrita por WATERMAN & HASHIM (1991) (Figura 2). A mensuração foi realizada sempre após a MPA e com os animais em decúbito lateral esquerdo.

O cateter de pHmetria foi introduzido no esôfago, via orofaringe, imediatamente após a indução anestésica e intubação orotraqueal, e permaneceu afixado na região rostral da mandíbula, não permitindo mudanças na posição do mesmo durante o período de avaliação. Ao mesmo tempo, o eletrodo cutâneo de referência foi fixado no tórax, em uma área depilada de aproximadamente 5 cm², como demonstrado na Figura 3.

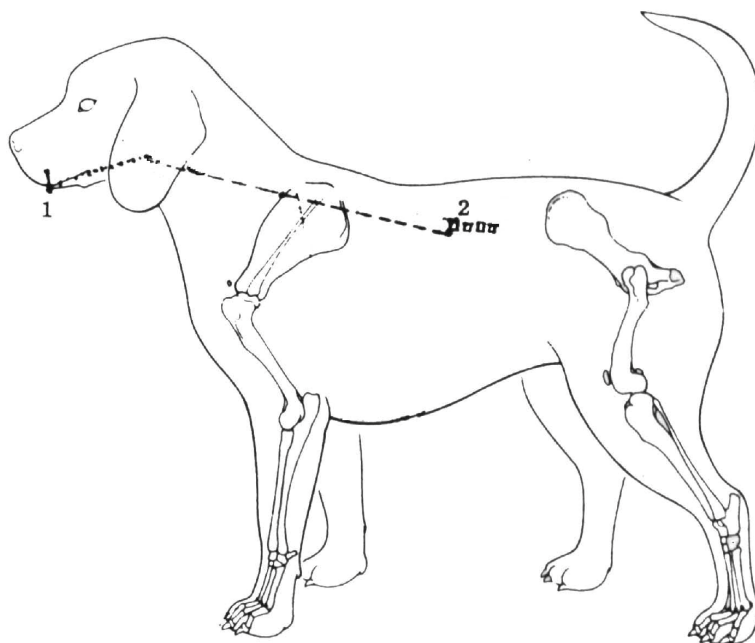


Figura 2- Representação esquemática do método de mensuração externa para identificar a distância que o cateter de pHmetria deve percorrer no esôfago. A linha tracejada compreende a distância entre o dente incisivo mandibular (1) e borda cranial da cabeça da décima costela (2).

Fonte: Adaptado de WATERMAN & HASHIM (1991).

Esofagoscopia¹ foi realizada em todos os animais imediatamente após o término do procedimento cirúrgico, com o objetivo de avaliar a presença de refluxo visível no lúmen esofágico e confirmar o correto posicionamento da sonda de pHmetria.

No pós-operatório, todos os animais receberam tratamento com meloxicam², na dose de 0,1 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 4 dias. Os proprietários dos cães que apresentaram episódios de refluxo durante a anestesia foram informados quanto às possíveis

¹ Videoscópio eletrônico Olympus Gif Type XV10. Olympus Optical do Brasil, Ltda. Rua do Rócio, n° 430, 2° andar, Vila Olímpia, São Paulo, Brasil. CEP: 04552-000.

² Maxicam 0,5 mg – Ouro Fino Agronegócio. Rod. Anhanguera SP, 330, Distrito Industrial, Cravinhos, SP, Brasil. CEP: 14.140-000.

manifestações clínicas de esofagite e foram instruídos a anotar todos os sinais presentes bem como a duração deles, caso viessem a ocorrer. Estes animais foram reavaliados clinicamente no décimo dia do pós-operatório, quando retornaram para a retirada dos pontos de sutura. Adicionalmente, foi mantido contato telefônico com estes proprietários por um período de dois meses para acompanhar a evolução do animal.



Figura 3- Realização da pHmetria intra-luminal esofágica em cão anestesiado. O cateter introduzido no esôfago foi afixado na porção rostral da mandíbula (seta cheia) e o eletrodo cutâneo de referência foi fixado no tórax (seta vazia).

2.2. Etapa 2

Foram utilizados 10 cães adultos, sendo cinco machos e cinco fêmeas, sem raça definida, com peso variando entre 11 kg e 23,7 kg ($15,5 \pm 4,6$ kg), procedentes do canil

experimental do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa (MG), durante os meses de agosto a outubro de 2009.

Todos os cães foram mantidos em jejum alimentar de 8 horas, com livre acesso a água até o início da avaliação, e não receberam alimento nem água durante o procedimento.

A mensuração do pH esofágico também foi realizada com técnica de pHmetria intraluminal esofágica. O mesmo cateter, sensível às oscilações de pH, e equipamento de registro mencionado na etapa 1 também foram utilizados nesta pesquisa. Do mesmo modo, o equipamento foi calibrado antes de cada exame, nas soluções tampão pH 7.0 e pH 1.0.

Para padronizar e assegurar o posicionamento correto do cateter foi realizada uma adaptação na metodologia de mensuração corporal externa descrita por WATERMAN & HASHIM (1991). No presente estudo o cateter de pHmetria foi introduzido por via transnasal e, por isso, foi utilizada como referência a superfície rostral da narina, ao invés dos dentes incisivos mandibulares.

Com os animais em decúbito lateral esquerdo e o pescoço em extensão normal, foi mensurada a distância compreendida entre a superfície rostral da narina e a borda cranial da décima costela, contornando o ângulo formado pelo maxilar. O posicionamento correto do cateter foi confirmado em todos os animais através do exame radiográfico de tórax, conforme descrição feita por WATERMAN & HASHIM (1991).

Para evitar a influência de qualquer agente anestésico sistêmico durante o período de observação, foi realizada apenas anestesia local da cavidade nasal com spray de lidocaína a 10%¹, aproximadamente 5 minutos antes da passagem do cateter. Além disso, gel de lidocaína a 5%² foi aplicado no cateter, mas não no sensor de pH.

¹ Xylocaína Spray 10% - AstraZeneca do Brasil Ltda. Rodovia Raposo Tavares, km 26,9, Cotia, SP, Brasil. CEP: 06707-000.

² Cloridrato de Lidocaína 20 mg/g – SEM S/A. Rua Comendador Carlo Mário Gardano, 450, São Bernardo do Campo, SP, Brasil. CEP: 13186-901.

Após o seu posicionamento na região distal do esôfago, o cateter foi afixado na pele próxima a narina e da região referente ao osso frontal do crânio, com adesivo a base de etil-cianoacrilato¹. Concomitantemente, o eletrodo cutâneo de referência foi fixado em uma área de aproximadamente 5 cm², previamente depilada e limpa do tórax. Finalmente, o tórax foi enfaixado com atadura de crepom² com a finalidade de evitar que o eletrodo se soltasse durante as avaliações (Figura 4).

As variações do pH esofágico exibidos no monitor do equipamento foram registradas a cada minuto, durante 8 horas. Neste período, foi permitida a livre movimentação do animal e mudança de decúbito. O tempo e momento em que o animal mudou de posicionamento corporal foram devidamente registrados. Para isso, foram considerados três posicionamentos corporais diferentes, o decúbito lateral, o esternal e a posição quadrupedal.



Figura 4- Realização da pHmetria intra-luminal esofágica em cão consciente. Cateter de pHmetria introduzido no esôfago por via nasal e afixado na pele próxima a narina e da região frontal da cabeça (a). Tórax enfaixado para evitar a perda de contato do eletrodo cutâneo de referência com a pele (b).

¹ Loctite Super Bonder precisão – Henkel LTDA. Avenida Nações Unidas, 10989, Brooklin Paulista, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 4578-000.

² Atadura de Crepom – Cremer. Rua Iguaçu, 291/363, Itoupava Seca, Blumenau, SC, Brasil. CEP: 89030-030.

2.3. Análise estatística

Foi construído um gráfico de dispersão do valor médio e desvio padrão do pH esofágico em função do tempo de observação (horas). As médias e desvio padrão foram calculados após agrupar os valores do pH esofágico para cada minuto de observação.

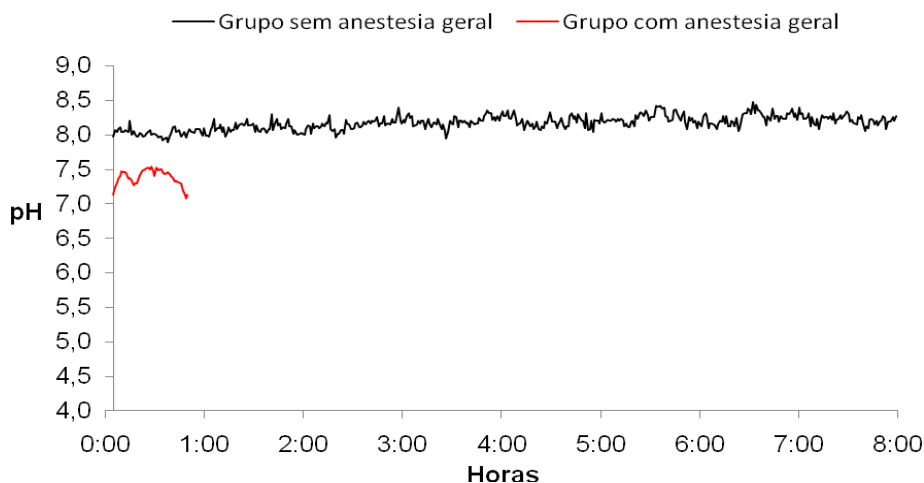
Análise de variância (ANOVA) foi realizada para comparar os valores médios do pH esofágico nos diferentes posicionamentos corporais.

Foi realizada a comparação do valor médio do pH esofágico obtido nos animais anestesiados que não apresentaram episódios de RGE com o pH esofágico dos animais não submetidos a anestesia geral pelos testes F e t respectivamente. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado, e os testes estatísticos foram processados no SAEG 9,1, a 5% de probabilidade.

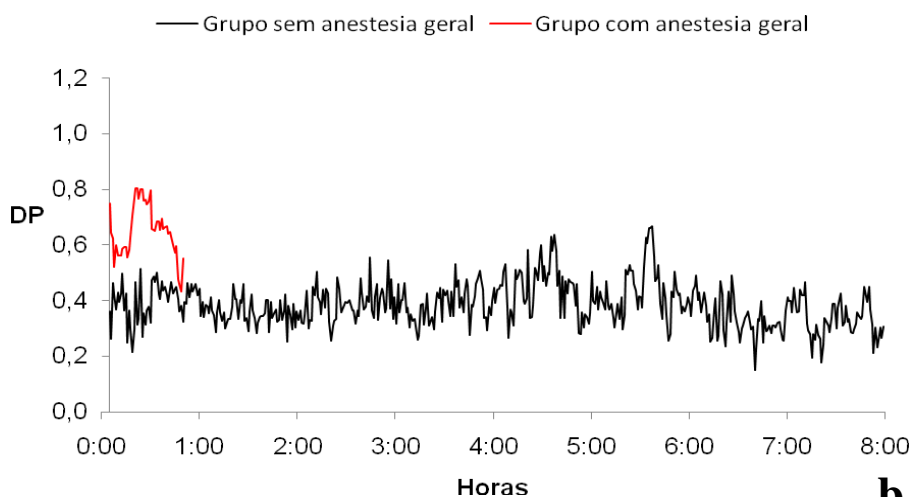
3. RESULTADOS

Ocorreu pequena variação dos valores do pH esofágico tanto nos cães anestesiados que não apresentaram episódios de RGE como nos conscientes, sendo que nos anestesiados o pH apresentou uma maior variação. Além disso, o valor médio do pH esofágico nos cães anestesiados ($7,3 \pm 0,82$) foi menor ($p < 0,01$) que o observado nos animais conscientes ($8,2 \pm 0,3$). A Figura 5 mostra o comportamento do pH esofágico nos dois grupos estudados durante o período de avaliação.

Apenas quatro dos 30 cães anestesiados (13,3%) apresentaram episódios de refluxo gastroesofágico, sendo dois do tipo ácido e dois do tipo não ácido. Nenhum deles apresentou regurgitação durante a anestesia ou no período de recuperação anestésica.



a



b

Figura 5- Gráfico de dispersão do valor médio (a) e desvio padrão (b) do pH esofágico, em função do tempo de observação (horas), obtido nos animais sem episódios de refluxo gastroesofágico, nos cães anestesiados e nos cães conscientes (sem ação de anestésicos gerais). Nota-se que nos cães conscientes o pH esofágico é maior que nos cães anestesiados. DP: desvio padrão.

Foi possível identificar com precisão o momento de início do refluxo ácido, devido a mudança abrupta do pH esofágico para valores inferiores a 4 registrados no momento do refluxo (Figura 6). Em um dos cães, o refluxo ácido ocorreu 13 minutos após a indução

anestésica e o pH permaneceu com valor médio de $3,2 \pm 0,73$ por 18 minutos. Após esse período, o pH se elevou e permaneceu variando entre 4 e 5 até o término da cirurgia. No outro cão do mesmo grupo, o refluxo ácido ocorreu no final do procedimento anestésico, aos 49 minutos após a indução e o pH permaneceu com o valor médio de $1,7 \pm 0,49$ por 4 minutos, até o término do período de avaliação. Nos cães que apresentaram refluxo não ácido, não foi possível identificar o momento de início do refluxo, pois não houve mudança significativa dos valores do pH durante a mensuração. O quadro foi apenas identificado pela esofagoscopia realizada ao término do procedimento cirúrgico.

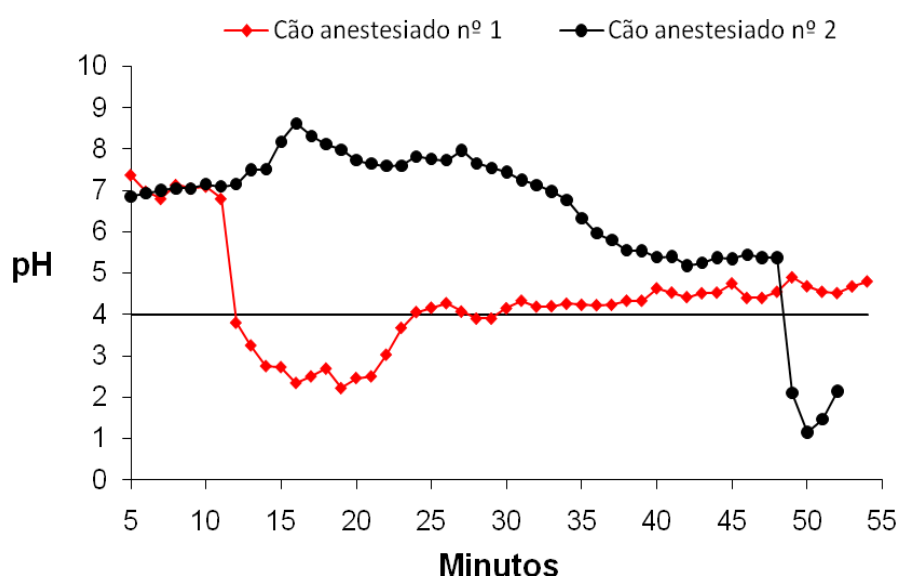


Figura 6- Traçado do pH esofágico dos cães que apresentaram episódios de refluxo gastroesofágico ácido. O limiar para se definir um refluxo ácido (pH 4) está representado na linha horizontal de cor preta. Observa-se a redução abrupta do pH para valores inferiores a 4 no momento do episódio de refluxo ácido.

A esofagoscopia permitiu a identificação do RGE em todos os quatro cães, independente do tipo de material refluído, pela visualização direta de secreções e conteúdo

alimentar no lúmen esofágico. Esses animais não apresentaram achados endoscópicos de lesões inflamatórias na mucosa esofágica. Nos cães que não apresentaram refluxo, a mucosa da região distal do esôfago se mostrou lisa e de coloração rósea (Figura 7).

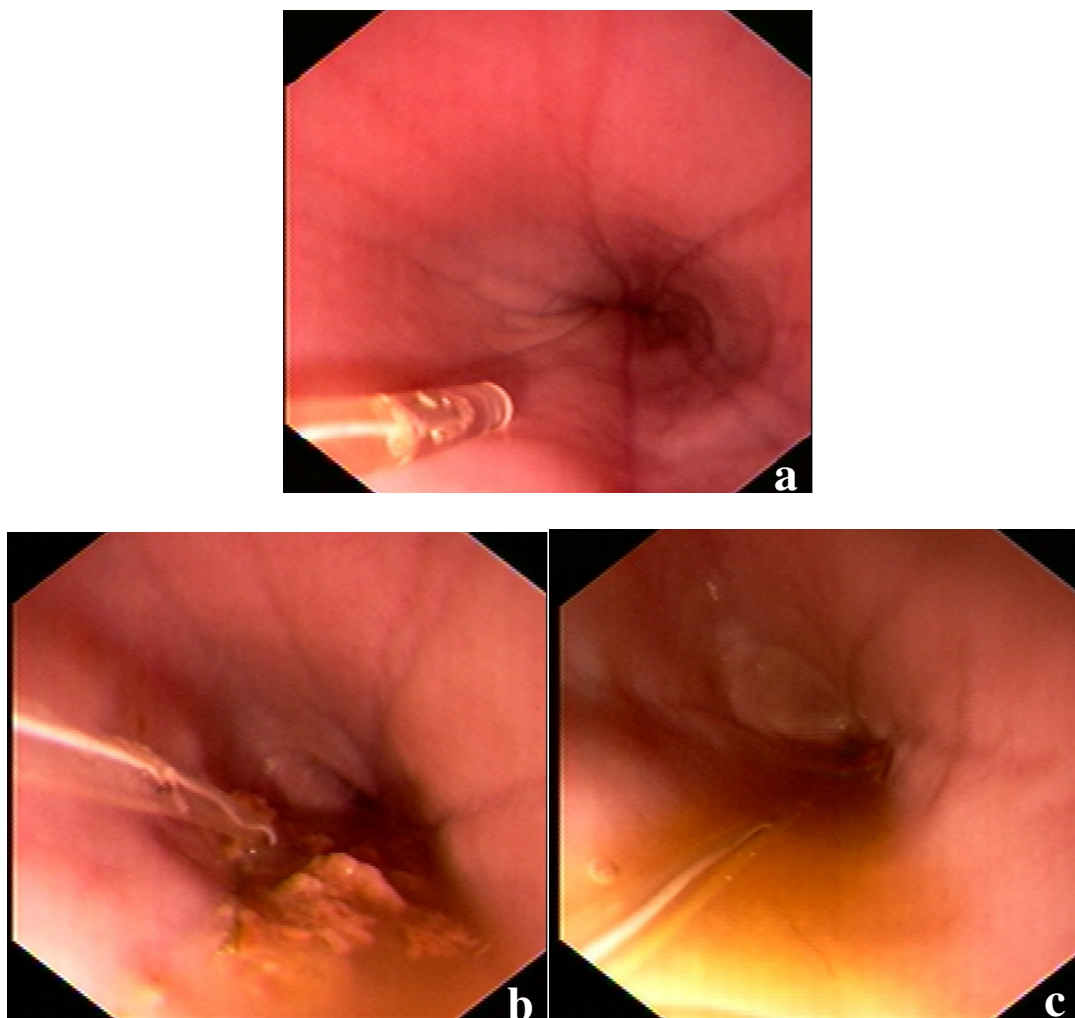


Figura 7- Imagens endoscópicas da região distal do esôfago. Animal sem refluxo gastroesofágico. Observa-se o esfíncter esofagogástrico contraído e a extremidade da sonda de pHmetria (a). Presença de conteúdo alimentar e secreção na região distal do esôfago de um animal com refluxo gastroesofágico ácido (b). Presença do conteúdo refluído de consistência líquida na região distal do esôfago de um cão com refluxo gastroesofágico não ácido (c).

Não houve diferença no valor médio do pH conforme o posicionamento corporal dos animais conscientes (Tabela 1). Dois animais permaneceram em decúbito esternal ou quadrupedal durante todo o período de avaliação, portanto não foram registrados valores de pH no decúbito lateral. Nenhum cão apresentou episódios de refluxo ácido ($\text{pH} < 4$) durante o período de observação.

O posicionamento do cateter de pHmetria foi facilmente realizado nos cães sob anestesia geral, e permitiu a obtenção dos valores de pH entre 2 e 7 minutos (média de $4 \pm 1,39$ minutos) após a indução anestésica. Nos cães conscientes, a anestesia local da cavidade nasal com lidocaína associada à contenção manual dos animais, foi suficiente para realizar a passagem do cateter de pHmetria pela cavidade nasal, até o lúmen esofágico distal. O momento de maior incômodo demonstrado pelos animais foi durante a passagem do cateter pela cavidade nasal, onde foram frequentes os episódios de espirros, engasgos e meneios de cabeça, contudo, após a afiação do cateter, esses episódios tornaram-se cada vez menos frequentes. Ocorreu sangramento da mucosa nasal em seis animais, sendo de baixa intensidade e somente no momento da passagem do cateter. A esofagoscopia e o exame radiográfico do tórax revelaram que o cateter foi corretamente posicionado em todos os animais, tanto nos cães sob a anestesia geral quanto nos conscientes, respectivamente (Figuras 8 e 9).

Tabela 1- Valor médio e desvio padrão do pH esofágico e do percentual do tempo em que os cães estiveram em diferentes posições corporais, durante a pHmetria intra-luminal de 8 horas de duração.

Animal	pH esofágico		Decúbito lateral		Decúbito esternal		Posição quadrupedal	
	pH (média±DP)	pH (mínimo e máximo)	Tempo (%)	pH (média±DP)	Tempo (%)	pH (média±DP)	Tempo (%)	pH (média±DP)
1	8,0±0,2	7,2 – 9,2	20,0	8,1±0,2	43,1	8,0±0,3	36,9	8,0±0,1
2	8,0±0,2	7,3 – 8,6	17,3	8,1±0,2	49,4	8,0±0,2	33,3	8,1±0,2
3	8,1±0,2	7,5 – 8,5	-	-	19,0	8,0±0,2	81,0	8,1±0,2
4	7,8±0,4	7,2 – 8,4	19,6	7,2±0,2	49,4	7,7±0,2	31,0	7,8±0,2
5	8,6±0,3	7,5 – 9,5	-	-	41,9	8,7±0,3	58,1	8,6±0,3
6	8,6±0,3	7,6 – 9,3	10,2	8,5±0,2	30,4	8,6±0,3	59,4	8,7±0,3
7	8,0±0,4	7,0 – 9,8	6,70	7,6±0,3	35,2	7,8±0,3	58,1	8,1±0,4
8	8,3±0,4	7,0 – 9,5	25,8	8,2±0,3	47,7	8,3±0,3	26,5	8,5±0,4
9	8,2±0,4	7,1 – 9,2	18,7	8,2±0,2	37,4	8,0±0,3	43,9	8,3±0,3
10	8,1±0,4	7,0 – 9,0	8,30	8,1±0,2	41,6	8,0±0,3	50,1	8,2±0,2
Média ± DP	8,2±0,3		12,7±8,9	8,1±0,3	39,5±9,5	8,1±0,3	47,8±16,8	8,2±0,3

DP: desvio padrão

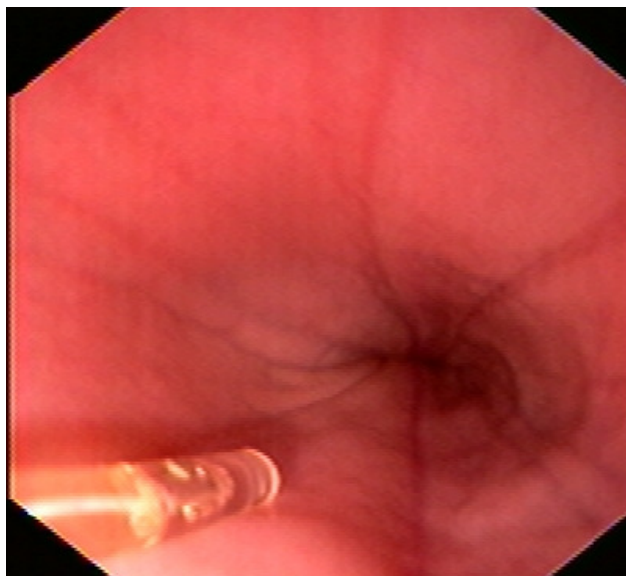


Figura 5- Imagem endoscópica da região distal do esôfago. Observa-se o esfíncter esofagogástrico contraído e a extremidade da sonda de pHmetria.

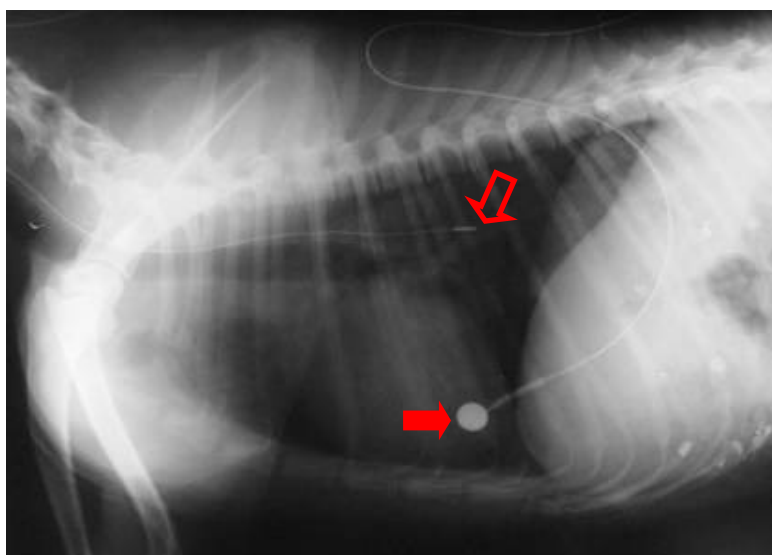


Figura 6- Exame radiográfico em projeção lateral do tórax de um cão. Observa-se a extremidade do cateter de pHmetria no lúmen esofágico (seta vazia) e o sensor de referência cutâneo (seta cheia).

4. DISCUSSÃO

Um possível mecanismo que explique o pH esofágico mais elevado nos cães conscientes quando comparado aos cães anestesiados, é a manutenção da deglutição, devido o contato do sensor de pH com a saliva deglutida, que é alcalina (entre 8,3 e 9,1) (GIRÃO et al., 2001). Nos cães submetidos a anestesia geral, o contato com a saliva é reduzido, pois há inibição do reflexo de deglutição e, em alguns casos, também existe diminuição da produção de saliva pela ação anticolinérgica de alguns fármacos, como as fenotiazinas e a atropina.

O valor médio do pH esofágico nos cães anestesiados que não apresentaram episódio de refluxo foi superior aos observados por RAPTOPOULOS & GALATOS (1997) ($6,42 \pm 0,65$) e por WILSON et al. (2006b) ($5,76 \pm 0,62$) que utilizaram sensores de pH de vidro, diferente do sensor de antimônio usado no presente estudo. Essa diferença de resultados pode estar relacionada com os diferentes tipos de sensores de pH. McLAUCHLAN et al. (1987), consideraram que os sensores de vidro com referência interna forneceu valores mais confiáveis em termos de tempo de resposta e sensibilidade dos que os de antimônio. Entretanto, na opinião de PACE et al. (2000), HONG & VAEZI (2009) e POHL & TUTUIAN (2009), ambos são aceitos para a monitoração do pH esofágico.

O pH esofágico médio obtido nos 10 cães conscientes, foi superior ao relatado por outros pesquisadores. TANISHIMA et al. (2009), relataram que o valor médio do pH esofágico é de $7,14 \pm 0,37$ e McMAHON et al. (2002), embora não informassem o valor médio obtido, relataram limites entre 6 e 8 durante aproximadamente 68% do período de observação (24 horas) e entre 8 e 10 em aproximadamente 28% desse período. Embora esses dois estudos também tenham utilizado a pHmetria, as condições experimentais foram diferentes, pois o cateter foi introduzido por esofagostomia e os animais tiveram livre acesso ao alimento e água.

O RGE esteve presente em 13,3% dos cães anestesiados, sendo uma frequência inferior a observada por outros pesquisadores, que demonstraram índices variando de 46% a 60% (WILSON et al., 2005, 2006a,b, 2007; PANTI et al., 2009). Esses estudos apresentam em comum a administração de um opióide na medicação pré-anestésica (MPA), o que corrobora com o descrito por HALL et al. (1975), de que a morfina reduz o tônus do EEG. Entretanto, a incidência de refluxo foi semelhante à relatada por ANAGNOSTOU et al. (2009), que utilizaram acepromazina, tiopental e halotano, onde foi observado RGE em 14,3% dos animais. De forma semelhante, estes autores utilizaram apenas cadelas, o mesmo agente pré-anestésico e período de avaliação similar ao do presente estudo, contudo não realizaram nenhum procedimento cirúrgico.

Não foram observados episódios de RGE ácido em nenhum cão consciente durante o período de observação, o que está de acordo com os achados de McMAHON et al. (2002) e TANISHIMA et al. (2009), que demonstraram que o refluxo ácido é um evento de baixa frequência em cães com junção esofagogástrica funcional. Segundo estes autores, a incidência de refluxo ácido é pequena e ocorre em torno de 0,28% (McMAHON et al., 2002) a 0,98% (TANISHIMA et al., 2009) do tempo de observação.

Em humanos, especialmente em neonatos, o decúbito é um fator que influencia no número e na duração dos episódios de RGE (MEZZACAPPA et al., 2004). No presente estudo, a mudança do posicionamento corporal (decúbito lateral, esternal e posição quadrupedal) não influenciou na ocorrência do refluxo, e não foi observada diferença significativa no valor do pH esofágico nos diferentes posicionamentos corporais. A estabilidade do pH provavelmente ocorreu pela ausência de episódios de RGE durante o período de observação.

A utilização do cateter de pHmetria através de técnicas cirúrgicas como a esofagostomia (TANISHIMA et al., 2009) e esofagopexia (McMAHON et al., 2002) permitem determinar o

valor do pH em cães conscientes por longos períodos, entretanto estão associadas a complicações, como a formação de seroma e perfurações esofágicas iatrogênicas (McMAHON et al., 2002). No presente estudo, optou-se por realizar a passagem do cateter pela via transnasal, devido à praticidade da técnica. Adicionalmente, apenas complicações momentâneas e de baixa gravidade foram observadas durante o exame. Por outro lado, o desconforto local ocasionado pelo cateter na cavidade nasal, demonstra a importância da utilização da anestesia local para evitar desconforto e a retirada do cateter pelos animais, assim como a necessidade de acompanhamento do animal durante todo o período de avaliação.

A pHmetria foi realizada por um período de 8 horas e não de 24 horas como normalmente é praticada em humanos. Não há dúvida que, quanto maior o tempo de avaliação, maior a confiabilidade dos resultados, entretanto algumas pesquisas têm demonstrado que a pHmetria abreviada de 8 horas apresenta resultados semelhantes aos de 24 horas, sendo inclusive recomendado esse período mais curto de observação em pacientes que não toleram bem o exame, como as crianças (SILVA et al., 1996; CARNELUTI et al., 2005).

O exame radiográfico e a esofagoscopia, realizados nos cães conscientes e anestesiados respectivamente, foram fundamentais para confirmar o correto posicionamento do cateter de pHmetria esofágica, e permitiram excluir o erro do posicionamento como uma variável que poderia influenciar no resultado do exame. Erros de posicionamento como o cateter dobrado no lúmen esofágico, bem como distante ou no interior do EEG ou do estômago, podem conduzir a falsas interpretações (LEMME, 2001).

Na medicina veterinária, a maioria dos estudos que utilizam a pHmetria intra-luminal esofágica, possuem como objetivo a identificação dos episódios de RGE decorrentes da redução do tônus do EEG, ocasionado pela ação dos fármacos anestésicos e, desse modo, foi estabelecido que, no refluxo de conteúdo gástrico (refluxo ácido), ocorre a redução do pH

para valores inferiores a 4, e no RGE (não ácido), ocorre a elevação para valores superiores a 7,5 (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a; GALATOS et al., 2001; WILSON et al., 2005, 2006b; ANAGNOSTOU et al., 2009). De acordo com KAUER et al. (1995), a pHmetria não é uma técnica sensível para diagnosticar o refluxo não ácido. Esta afirmativa, associada aos resultados obtidos neste estudo, demonstra que não é correto confirmar a presença de refluxo não ácido apenas quando são obtidos valores de pH acima de 7,5, já que valores superiores podem ser encontrados na região distal do esôfago em cães hígidos e conscientes. Nesse sentido, para diagnosticar episódios de refluxo não ácido, devem ser utilizadas outras técnicas mais precisas, como a detecção de bilirrubina no esôfago e a impedância multicanal intraluminal (POHL & TUTUIAN, 2009).

Este estudo permite concluir que: 1. Cães hígidos anestesiados apresentam um valor de pH esofágico menor do que cães hígidos conscientes. 2. Em cadelas, a anestesia com acepromazina, propofol e isoflurano, durante a ovariosalpingohisterectomia eletiva, ocasiona uma incidência de 13,33% de episódios de refluxo gastroesofágico. 3. O pH esofágico de cães hígidos, sem a influência de anestésicos gerais e em jejum é alcalino, e apresenta pouca variação durante 8 horas de observação, não sofrendo alteração com o posicionamento corporal. 4. A pHmetria intra-luminal esofágica em cães, com passagem do cateter por via transnasal, é de fácil realização em animais de médio a grande porte e apresenta poucas complicações.

5. REFERÊNCIAS

Anagnostou TL, Savvas I, Kazakos GM, et al. Effect of endogenous progesterone and oestradiol-17beta on the incidence of gastro-oesophageal reflux and on the barrier pressure during general anaesthesia in the female dog. *Vet Anaesth Analg* 2009;36:308-318.

Carneluti R, Martins JL, Cury EK. Esophageal pH monitoring study of eight hours in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. *Acta Cir Bras* 2005;20:116-120.

Galatos AD, Raptopoulos D. Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: the effect of preoperative fasting and premedication. *Vet Rec* 1995a;137:479-483.

Galatos AD, Raptopoulos D. Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: the effect of age, positioning and type of surgical procedure. *Vet Rec* 1995b;137:513-516.

Galatos AD, Savas I, Prassinis NN, et al. Gastro-oesophageal reflux during thiopentone or propofol anaesthesia in the cat. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001;48:287-294.

Girão, VCC, Nunes-Pinheiro DCS, Morais SM, et al. Efeito protetor do extrato etanólico de *Lippia sidoides* (Alecrim pimenta) nas gengivites marginais de cães. *Ciência Animal* 2001; 11:13-16.

Hashim MA, Waterman AE, Pearson H. A comparison of the effects of halothane and isoflurane in combination with nitrous oxide on lower oesophageal sphincter pressure and barrier pressure in anaesthetised dogs. *Vet Rec* 1995;137:658-661.

Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, et al. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995;222:525-531.

Lemme, EM. Métodos de avaliação e interpretação. In: Nasi, A, Michelsohn, NH, eds. *Avaliação funcional do esôfago*. São Paulo: Roca, 2001; 228-237.

McMahon RL, Ali A, Chekan EG, et al. A canine model of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc* 2002;16:67-74.

Mezzacappa MAMS, Goulart LM, Brunelli MMC. Influência dos decúbitos dorsal e ventral na monitorização do pH esofágico em recém-nascidos de muito baixo peso. *Arq Gastroenterol* 2004;41:42-48.

Nasi A, Moraes-Filho JPP, Cecconello I, et al. Doença do refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. *Arq Gastroenterol* 2006;43:334-341.

Panti A, Bennett RC, Corletto F, et al. The effect of omeprazole on oesophageal pH in dogs during anaesthesia. *J Small Anim Pract* 2009;50:540-544.

Pohl D, Tutuian R. Reflux monitoring: pH-metry, Bilitec and oesophageal impedance measurements. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:299-311.

Raptopoulos D, Galatos AD. Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia induced with either thiopentone or propofol in the dog. *J Vet Anaesth* 1997;2:20-22.

Silva JMB, Silva PEMR, Brunelli MMC. PHmetria esofágica abreviada. Correlación de valores del índice de reflujo (IR) en exámenes de 8 y 24 hs. *Rev Cir Infan* 1996;6:208-212.

Tanishima Y, Fujita T, Suzuki Y, et al. Effects of half-solid nutrients on gastroesophageal reflux in beagle dogs with or without cardioplasty and intrathoracic cardiopexy. *J Surg Res* 2009. In press.

Vandenplas Y, Salvatore S, Hauser B. The diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in infants. *Early Hum Dev* 2005;81:1011-1024.

Waterman AE, Hashim MA. Measurement of the length and position of the lower oesophageal sphincter by correlation of external measurements and radiographic estimations in dogs. *Vet Rec* 1991;129:261-264.

Wilson DV, Boruta DT, Evans AT. Influence of halothane, isoflurane, and sevoflurane on gastroesophageal reflux during anesthesia in dogs. *Am J Vet Res* 2006a;67:1821-1825.

Wilson DV, Evans AT, Mauer WA. Influence of metoclopramide on gastroesophageal reflux in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 2006b;67:26-31.

Wilson DV, Evans AT, Mauer WA. Pre-anesthetic meperidine: associated vomiting and gastroesophageal reflux during the subsequent anesthetic in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2007;34:15-22.

Wilson DV, Evans AT, Miller R. Effects of pre-anesthetic administration of morfine on gastroesophageal reflux and regurgitation during anesthesia in dogs. *Am J Vet Res* 2005;66:386-390.

Resumo das normas para publicação no periódico
Journal of the American Veterinary Medical Association

Disponível em: http://www.avma.org/journals/javma/javma_ifa.asp. Acessado em 18 de abril de 2010.

Com a finalidade de facilitar a leitura da tese, a citação das referências bibliográficas no texto, foi deixada com o sobrenome dos autores e não na forma de números como indicado nas normas.

Editorial policies

The *Journal of the American Veterinary Medical Association* is a peer-reviewed general veterinary medical journal that publishes manuscripts dealing with any subject germane to the practice of veterinary medicine. For scientific manuscripts, preference will be accorded to those that have clinical or practical value.

Authors who submit manuscripts to the journal should carefully read these Instructions for Authors when preparing their manuscripts, because compliance with these instructions will help reduce delays in manuscript processing. Authors submitting manuscripts for publication in specific features of the journal should also read recent issues of the journal for examples of how such reports and features are typically organized. Authors who have additional questions are encouraged to consult with an AVMA editor prior to manuscript submission.

A manuscript is received with the understanding that it and all revisions have been approved by all authors and that neither the manuscript nor any of its parts has been published, except as an abstract less than 250 words long, or is under concurrent consideration by any other publication. The corresponding author must provide a signed statement to this effect.

A manuscript containing information published in any compiled printed (eg, journals, symposia, proceedings, newsletters, books) or electronic (eg, Web sites, CD-ROMs, DVDs) format will be rejected on the grounds of prior publication. Publication of abstracts less than 250 words long does not constitute prior publication; however, publication of longer abstracts may. At the time of manuscript submission, the corresponding author must include copies of any abstracts of the manuscript that have been published or submitted for publication or that are expected to be submitted for publication. Authors preparing abstracts for publication in a proceedings are encouraged to review the Guidelines for Preparation of Scientific Abstracts.

Readers who submit letters to the editor must limit them to 500 words (longer letters will be condensed as needed) and 6 references. All letters are subject to editing.

The *Journal of the American Veterinary Medical Association* is covered by copyright. All authors will be required to sign a written statement transferring copyright to the AVMA prior to publication of any manuscript or letter. Requests to copy, reprint, or use portions of published material (including information in figures and tables) should be addressed to the editor-in-chief.

Manuscript preparation

With the exception of review articles, all manuscripts submitted to the Scientific Reports section must include a **Structured Abstract** of 250 or fewer words. For Original Studies, the structure abstract must include the following headings: Objective, Design, Animals (or Sample Population), Procedures, Results, and Conclusions and Clinical Relevance. For Clinical Reports, the structured abstract must include the following headings: Case Description, Clinical Findings, Treatment and Outcome, and Clinical Relevance.

The text for an **Original Study** is organized under the following headings: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. The **Introduction** should supply sufficient pertinent background information to allow readers to understand and interpret results. It must include the rationale for the study, the investigators' hypothesis, and a clear statement of the purpose of the study. The **Materials and Methods** section should describe the experimental design in sufficient detail to allow others to reproduce the study. A subsection detailing statistical methods used to summarize data and test hypotheses and the level of significance used for hypothesis testing should be provided. When citing software products, use a footnote to cite software (eg, PROC GLM, SAS Institute, Cary, NC) and a reference to cite a *User's Guide* (eg, *SAS user's guide: statistics, version 5 edition*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1985;page number). The **Results** section should provide data that are clearly and simply stated without discussion or conclusions. Tables and figures should be cited parenthetically. Authors of manuscripts reporting gene sequences should submit those sequences to an appropriate data bank. The **Discussion** section should focus on findings in the manuscript and should be brief, containing only discussion that is necessary for interpretation of findings. The Discussion should concentrate on what is known in animals, not what is known in humans.

A retrospective case series must include a meaningful statement of purpose, clinically relevant data, and clinically useful conclusions or interpretations derived directly from evaluation of the cases described. Except for rare conditions, retrospective case series should contain information on at least 10 animals and include appropriate statistical analyses.

A **Clinical Report** begins with the signalment of the animal or animals, followed by a chronologic description of pertinent aspects of the diagnostic examination, treatment, and outcome, and ends with a brief discussion. When more than one animal is involved, a representative of the group should be described in detail; important differences among animals can be addressed separately. For reports in which there are 3 or fewer animals, pertinent abnormal findings should be summarized in the text. For 4 or more animals, one table that provides a summary of pertinent abnormal findings may be accommodated, provided that such findings are not repeated in the text.

Footnotes

Cite footnotes by superscript, lowercase letters in the order in which they appear in the text. List footnotes alphabetically just before the references. For products and equipment, provide complete information in the footnote, including manufacturer's name and location (ie, city, state, and country [if other than the United States]). Abstracts, personal communications, and theses should be cited as footnotes.

References

Authors bear primary responsibility for accuracy of all references. References must be limited to those that are necessary and must be cited in the text by superscript numbers in order of citation. Journal titles in the Reference section should be abbreviated in accordance with the National Library of Medicine and *Index Medicus*. For references with more than 3 authors, only the first 3 authors should be listed, followed by "et al." The following is the style used for common types of references:

Article in journal

1. Lamont LA, Bulmer BJ, Sisson DD, et al. Doppler echocardiographic effects of medetomidine on dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:1276-1281.

Book chapter

2. Muir P, Johnson KA, Manley PA. Fractures of the pelvis. In: Birchard SJ, Sherding RG, eds. *Saunders manual of small animal practice*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000;1126-1132.

Proceedings

3. Moore MP, Bagley RS, Harrington ML, et al. Intracranial tumors, in *Proceedings*. 14th Annu Meet Vet Med Forum 1996;331-334.

Electronic material

4. Animal and Plant Health Inspection Service Web site. Bovine spongiform encephalopathy (BSE). Available at: www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse/bse.html. Accessed Feb 18, 2003.

Figures

Limit figures to those that reduce or clarify the text. Text and symbols should be large enough that they will still be legible when the figure is reduced to one column width during publication. To ensure high-quality reproduction, symbols used in graphs should be limited to open and closed circles, triangles, and squares; axes should be labeled in Helvetica or Arial font. Keys to symbols may be placed in a small box inserted into the unused portion of graphs. Photomicrographs and electron micrographs must have an internal scale marker. To express magnification with an internal scale marker, divide the length of the marker by the original magnification. For figures that consist of multiple parts, individual parts of the figure should be identified by capital letters embedded in the figure, rather than by describing the location of the part in the legend (eg, top right).

For preparation of electronic copies of figures, please see the section on online manuscript submission. Hard copies of figures that are submitted must be identified on the back along the top margin with the first author's name, the figure number, and an arrow (or "top") indicating the top of the figure, taking care not to write in the area of interest. Radiographs and transparency slides will not be accepted for review or publication.

Figure legends must be given at the end of the manuscript. Sufficient information should be included to allow the figure to be understood without reference to the text. When applicable, stains used for histologic sections should be indicated in the legend. Authors wishing to use any previously published figures must submit written permission from the copyright holder.

Tables

Submission of excessive tabular data is discouraged, and tables should be limited to those containing data important to understanding and interpreting results of the study. Authors will be asked to delete tables containing data that could be given more succinctly in the text. Do not use tables that focus on findings in individual animals. Authors wishing to use any previously published tables must submit written permission from the copyright holder.

Peer-review process

The *JAVMA* reserves the right to reject any manuscript. Manuscripts submitted to the *Scientific Reports* section are subject to peer review, as are didactic exercises, case discussions, reviews of clinical topics, and features sponsored by specialty colleges or academies submitted to the *Veterinary Medicine Today* section. Manuscripts are reviewed initially by an AVMA scientific editor. Those with insufficient priority for publication are rejected promptly. Manuscripts considered for publication are sent to a minimum of 2 experts for external peer review. Instructions provided for external reviewers are available on the AVMA Web site for authors' perusal. Identity of peer reviewers is kept confidential; identity of authors is not.

Authors are expected to respond to reviewer comments and make appropriate revisions within 30 days. Revised manuscripts may be rereviewed. Manuscripts that pass peer review are accepted for publication provided that authors respond meaningfully to questions and concerns raised by an AVMA scientific editor. For manuscripts that are rejected, hard copies of the text and accompanying materials will not be returned to the authors.

Sequence of publication

The *JAVMA* is published twice a month. Manuscripts are processed for publication in the order that they pass peer review, except that manuscripts dealing with emerging or zoonotic diseases or biodefense are prepared for publication as soon as they pass peer review. Adherence to these instructions and expedient revision and return of manuscripts will minimize time from submission to publication.

Capítulo III

Influência da metoclopramida e da ranitidina na prevenção de episódios de refluxo gastroesofágico em cães anestesiados

RESUMO

FAVARATO, Evandro Silva, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2010. pHmetria esofágica e influência da metoclopramida e da ranitidina na prevenção dos episódios de refluxo gastroesofágico em cães anestesiados, submetidos a ovariossalpingohisterectomia eletiva. Orientadora: Maria Verônica de Souza, Co-Orientadores: Paulo Renato dos Santos Costa e Luiz Gonzaga Pompermayer.

Objetivo: Avaliar o efeito da metoclopramida e da ranitidina na prevenção dos episódios de refluxo gastroesofágico durante procedimentos anestésicos.

Animais: 90 cadelas hípidas, com média de idade de 2.9 ± 2.29 anos, submetidas a ovariossalpingohisterectomia eletiva.

Procedimentos: Os cães foram aleatoriamente divididos em três grupos de 30 animais, e receberam infusão de solução fisiológica (grupo controle), bólus (1 mg/kg) e infusão contínua de metoclopramida (1 mg/kg/h) (grupo metoclopramida) e bólus de ranitidina (2 mg/kg) 6 horas antes da anestesia (grupo ranitidina). A anestesia foi padronizada com acepromazina, propofol e isoflurano e as variações do pH esofágico foram registradas durante todo o procedimento anestésico. Esofagoscopia foi realizada após a cirurgia para investigar a presença de conteúdo refluído e assegurar o correto posicionamento do cateter.

Resultados: Não houve diferença ($p < 0,05$) nos episódios de refluxo entre os grupos. Sete cães apresentaram refluxo, sendo quatro no grupo controle, dois no grupo ranitidina e um no grupo metoclopramida. A esofagoscopia identificou todos os refluxos, sendo particularmente importante na constatação do refluxo não ácido.

Conclusões: A metoclopramida em bólus e infusão contínua, assim como a ranitidina 6 horas antes da anestesia, não apresentam uma importante influência na redução da incidência de refluxo gastroesofágico. A pHmetria é eficiente na constatação do refluxo ácido, mas a esofagoscopia é fundamental para a comprovação do refluxo não ácido.

Relevância Clínica: Apesar da metoclopramida e da ranitidina reduzirem vômito e acidez gástrica, respectivamente, a capacidade desses fármacos em diminuir a frequência de episódios de refluxo em cães anestesiados com acepromazina, propofol e isoflurano é limitada.

Palavras chave: pHmetria esofágica, esofagoscopia, esofagite, procinéticos, antagonistas H₂.

Capítulo III

Influence of metoclopramide and ranitidine on the prevention of gastroesophageal reflux episodes in anesthetized dogs

ABSTRACT

FAVARATO, Evandro Silva, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2010. Esophageal pHmetry and influence of metoclopramide and ranitidine on the prevention of gastroesophageal reflux episodes in anesthetized dogs submitted to elective ovariosalpingohysterectomy. Adviser: Maria Verônica de Souza, Co-advisers: Paulo Renato dos Santos Costa and Luiz Gonzaga Pompermayer.

Objective: To evaluate the effect of metoclopramide and ranitidine on the prevention of episodes of gastroesophageal reflux during anesthesia procedures.

Animals: 90 healthy female dogs, with mean age of 2.9 ± 2.29 years were submitted to elective ovariosalpingohysterectomy.

Procedures: The dogs were randomly allocated into three groups of 30 animals each, and received physiological solution infusion (control group), bolus (1 mg/kg) and continuous metoclopramide infusion (1 mg/kg/h) (metoclopramide group) and ranitidine bolus (2 mg/kg) 6 hours before anesthesia (ranitidine group). Anesthesia was standardized with acepromazine, propofol and isoflurane, and the esophageal pH variations recorded throughout the anesthetic procedure. Esophagoscopy was performed after surgery to investigate the presence of refluid content and to ensure the correct cateter positioning.

Results: No difference ($p < 0.05$) was found in the episodes of reflux between the groups. Seven dogs presented reflux, four in the control group, two in the ranitidine group, and one in the metoclopramide group. Esophagoscopy identified all the types of reflux, being particularly important in confirming non acid reflux.

Conclusions: Metoclopramide in bolus and continuous infusion, as well as ranitidine 6 hours before anesthesia do not have an important influence in reducing the incidence of gastroesophageal reflux. pHmetry is efficient in confirming acid reflux, but esophagoscopy is fundamental to confirm non acid reflux.

Clinical Relevance: Although the metoclopramide and ranitidine drugs reduce gastric acidity and vomiting respectively, the ability of these drugs in decreasing the frequency of reflux episodes in dogs anesthetized with acepromazine, propofol and isoflurane is limited.

Keywords: esophageal pHmetry, esophagoscopy esophagitis, prokinetics, H₂ antagonist.

1. INTRODUÇÃO

O refluxo gastroesofágico (RGE) é considerado a principal causa de esofagite em animais (TAMS, 2005). Nos cães, a redução do tônus do esfíncter esofagogástrico (EEG) promovida pela ação dos fármacos anestésicos é o principal fator envolvido na patogênese do refluxo (WILSON et al., 2006b). Estudos mostram que o conteúdo refluído no esôfago pode ser oriundo somente do estômago (refluxo ácido) ou pode ser uma mistura de conteúdos gástrico e duodenal (refluxo não ácido ou duodeno-gástrico). O refluxo ácido é o mais frequente, entretanto o não ácido pode causar quadros mais graves de esofagite, devido ao sinergismo entre enzimas gástricas e duodenais (TWEDT, 1997; NEHRA et al., 1999; GALATOS et al., 2001).

Muitos fármacos utilizados como pré-anestésicos, agentes indutores ou de manutenção, reduzem o tônus do esfíncter esofagogástrico e predis põem a ocorrência de episódios de refluxo esofágico. A acepromazina reduz o tônus principalmente pela sua importante ação bloqueadora dos receptores de serotonina (STROMBECK & HARROLD, 1985; HALL et al., 1987; LEMKE, 2007), e também pela ação anticolinérgica e antihistamínica (HALL et al., 1987). Em cães, o propofol ocasiona redução do tônus (WATERMAN & HASHIM, 1992), pela diminuição da contratilidade da musculatura lisa, que pode ser atribuída ao estímulo à síntese de óxido nítrico (TURAN et al., 2010), que é um grande neurotransmissor inibitório do EEG (RICHTER, 2005). O isoflurano também reduz o tônus do esfíncter esofagogástrico e predis põe ao refluxo (WILSON et al., 2006a,b), mas o mecanismo ainda é incerto. Entretanto acredita-se que este atue na musculatura lisa circular, ou na própria musculatura lisa do esfíncter (KOHJITANI et al., 1999).

A verificação da presença de refluxo durante a anestesia é importante pelo risco de ocasionar grave esofagite pós-operatória, passível de evoluir para ulceração e formação de estenoses esofágicas decorrentes do processo cicatricial; ou ainda resultar em pneumonia por

aspiração (STROMBECK & HARROLD, 1985b; WILLARD & WEYRAUCH, 2000; HAN, 2003; SELLON & WILLARD, 2003).

A pHmetria esofágica é considerada um dos métodos mais sensíveis e específicos para a detecção dos episódios de refluxo gastroesofágico. É realizada a partir da introdução de um cateter sensível às oscilações de pH, na luz esofágica, que permite a monitoração do pH, da frequência e da duração dos episódios de refluxo gastroesofágico. Segundo WATERMAN & HASHIM (1991), para posicionar corretamente o cateter, é necessário mensurar externamente a distância entre os dentes incisivos mandibulares e a borda cranial da décima costela, contornando o ângulo formado pela mandíbula, de forma que o sensor fique localizado entre 2 a 7,5 cm da junção esofagogástrica.

Estudos em cães anestesiados têm demonstrado uma incidência de 14,3% (ANAGNOSTOU et al., 2009) a 55% (WILSON et al., 2005) do refluxo gastroesofágico. Esta incidência de episódios de refluxo pode variar em função de diferentes fatores, como a idade, o tipo do procedimento cirúrgico (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a), a duração do jejum pré-operatório (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995b) e com os fármacos utilizados na medicação pré-anestésica (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995b), indução (RAPTOPOULOS & GALATOS 1997) e manutenção (HASHIM et al., 1995; WILSON et al., 2006a).

A metoclopramida é um fármaco prócinético e antiemético largamente utilizado na medicina veterinária (SELLON & WILLARD, 2003; TAMS, 2005). Os mecanismos de ação envolvem principalmente o agonismo dos receptores serotoninérgicos (principalmente o 5-HT₄) e o antagonismo dos receptores dopaminérgicos. É um dos mais antigos agentes prócinéticos e sua administração provoca contrações coordenadas que aceleram o trânsito, principalmente no trato gastrointestinal cranial, onde aumenta o tônus do esfíncter esofagogástrico e estimula as contrações do antro gástrico e do intestino delgado,

principalmente pelo antagonismo dos receptores D₂ nas fibras musculares lisas (McQUAID, 2006; PASRICHA, 2006).

Os fármacos antagonistas dos receptores H₂ reduzem a acidez gástrica por inibirem a produção de ácido ao competir reversivelmente com a histamina, pela sua ligação aos receptores presentes na membrana basolateral das células parietais (HOOGERWERF & PASRICHA, 2006). Além disso, doses terapêuticas de aumentam as contrações do antro gástrico, devido à inibição da acetilcolinesterase (PARKMAN et al., 1998; PLUMP, 2002; WOOSLEY, 2004), agonismo colinérgico direto ou aumento da liberação neuronal de acetilcolina (PARKMAN et al., 1998; WOOSLEY, 2004), o que lhes confere o efeito prócinético (OHIRA et al., 1993; PLUMP, 2002; WOOSLEY, 2004) e a capacidade de aumentar o tônus do esfíncter esofagogástrico (PLUMP, 2002).

O objetivo desta pesquisa foi determinar se a administração de metoclopramida no período pré e trans-anestésico ou de ranitidina no pré-anestésico, em cadelas hígdas anestesiadas com acepromazina, propofol e isoflurano durante ovariosalpingohisterectomia eletiva, é capaz de evitar os episódios de refluxo gastroesofágico.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Houve consentimento de todos os proprietários para inclusão dos seus animais no estudo. Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa (Processo nº. 33/2006), sendo as etapas do experimento realizadas de acordo com as normas do Código de Ética Profissional do Médico Veterinário e do COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal).

Foram incluídos no experimento cães sem histórico de sinais clínicos relacionados com doenças gastrointestinais como disfagia, regurgitação, vômito e diarreia nas últimas duas semanas que antecederam a sua inclusão no estudo. Os animais também não poderiam estar

sob tratamento com substâncias que alterassem a fisiologia gástrica ou o tônus do esfíncter gastroesofágico.

Exame físico, hemograma completo e dosagem sérica das enzimas ALT¹, AST² e FA³, assim como da creatinina⁴ foram realizados em todos os animais, visando averiguar o estado de saúde.

2.1. Animais e tratamentos

Foram utilizadas 90 cadelas, admitidas para ovariosalpingohisterectomia eletiva na rotina do Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa (MG), durante o período de 2007 a 2009. Após avaliação clínica, realizada no período pré-cirúrgico, participaram somente animais hígidos incluídos na classificação de risco anestésico I, segundo a *American Society of Anesthesiologists* (FUTEMA, 2002).

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos distintos de 30 animais cada. Como os dados obtidos foram objetivos, não houve restrição do conhecimento dos tratamentos aplicados nos animais dos diferentes grupos pelos pesquisadores envolvidos no estudo. Informações sobre a idade e peso corporal dos animais por grupo são apresentados na Tabela 1.

¹ GPT (ALAT) IFCCmod.- Human do Brasil. Rua Cromita, 278, Distrito Industrial, Itabira, MG, Brasil. CEP: 35903-053.

² GOT (ASAT) IFCCmod. - Human do Brasil. Rua Cromita, 278, Distrito Industrial, Itabira, MG, Brasil. CEP: 35903-053.

³ Alkaline Phosphatase Liquicolor - Human do Brasil. Rua Cromita, 278, Distrito Industrial, Itabira, MG, Brasil. CEP: 35903-053.

⁴ Creatinina - Human do Brasil. Rua Cromita, 278, Distrito Industrial, Itabira, MG, Brasil. CEP: 35903-053.

Tabela 1- Valores médios e desvio padrão da idade e peso dos cães pertencentes aos diferentes grupos experimentais

	Grupo	Grupo	Grupo
Variável	Controle	Metoclopramida	Ranitidina
	(GC)	(GM)	(GR)
Número de animais	30	30	30
Idade (anos)	2,96±2,47	2,36±1,53	2,98±2,43
Peso corporal (kg)	13,82±9,00	13,34±8,79	12,28±6,91

Os cães do grupo controle não receberam qualquer medicamento durante os períodos pré e trans-operatórios, além dos utilizados no protocolo anestésico. Nesses animais, foi mantida a infusão do cristalóide NaCl 0,9% durante todo o procedimento cirúrgico.

Nos animais pertencentes ao grupo GM, foi administrada metoclopramina¹ por via intravenosa lenta, na dose de 1 mg/kg, 5 minutos antes da indução anestésica. Para a infusão contínua, a droga foi previamente diluída em NaCl 0,9%, na concentração de 0,5 mg/mL, e infundida na velocidade de 1 mg/kg/h, em bomba de infusão², imediatamente após a indução anestésica. A infusão foi mantida durante todo o período anestésico. O protocolo de administração da metoclopramida foi baseado no estudo realizado por WILSON et al. (2006b), que observaram melhor efeito preventivo quando administrado em dose mais elevada.

Nos cães do grupo GR, foi administrada ranitidina³ no período pré-operatório, na dose de 2 mg/kg, via IV lenta, 6 horas antes do procedimento anestésico. Nesses animais foi

¹ Vetol injetável – Jofadel Indústria Farmacêutica S/A. Av. Dr. José da Frota Vasconcelos, 100, Varginha, MG, Brasil. CEP: 37062-500.

² Bomba de infusão LF 2001 – Lifemed Indústria de equipamentos e artigos médicos e hospitalares LTDA. Av. Senador Salgado Filho, 260, Pelotas, RS, Brasil. CEP: 96.055-740.

³ Cloridrato de Ranitidina injetável – Teuto Brasileiro. VP 7D, Módulo 11, Qd. 13, Daia, Anápolis, GO, Brasil. CEP: 75133-600.

mantida a infusão de NaCl 0,9%¹ durante todo o procedimento cirúrgico. A dose e o intervalo de aplicação utilizados no início da anestesia foram baseados nas informações de WASHABAU (2003) e WOOSLEY (2004), de que nessa dose, a ranitidina apresenta ação anti-secretora e pró-cinética por um período de 12 horas.

2.2. Protocolo anestésico

Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar e hídrico de 12 horas e ao mesmo protocolo anestésico. Como medicação pré-anestésica (MPA), foi administrada acepromazina² por via intravenosa na dose 0,1 mg/kg e após aproximadamente 10 minutos, foi realizada a cateterização da veia cefálica e iniciada a infusão lenta do cristalóide NaCl 0,9%, com a finalidade de manter o acesso venoso para posterior indução anestésica.

A indução anestésica foi realizada entre 15 a 20 minutos após a MPA e consistiu na administração do propofol³, por via intravenosa (IV), na dose de 6 mg/kg, ou até o momento em que ocorreu a inibição do reflexo de tosse, o que permitiu a adequada intubação orotraqueal com sonda de Magill⁴, de diâmetro adequado ao porte do animal. Em seguida a sonda foi conectada ao circuito anestésico com reinalação parcial de gases. A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano⁵, diluído em 100% de oxigênio, por meio de vaporizador calibrado. A concentração fornecida do isoflurano foi a necessária para manutenção do plano anestésico compatível com o procedimento cirúrgico.

Os cães foram mantidos em decúbito dorsal horizontal, em calha cirúrgica, durante o procedimento anestésico. A duração da anestesia foi semelhante entre os grupos ($p>0,05$),

¹ Fisiológico – Segmenta. Av. Presidente Castelo Branco, 1385, Lagoinha, Ribeirão Preto, SP, Brasil. CEP 14095-000.

² Aceprom 0,2% - Vetnil Indústria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda. Av. José Nicolau Stabile, 53, Burck, Louveira, SP, Brasil. CEP: 13290-000.

³ Propovan 1% - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos. Avenida do Contorno, 3.861, 7º andar, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30150-320.

⁴ Sonda Endotraqueal Embramac - Empresa Brasileira de Materiais Cirúrgicos. Rua Jose de Alencar, 367, Boa Esperança, Itapira, SP, Brasil. CEP: 13976-082.

⁵ Isoflurane - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos. Avenida do Contorno, 3.861, 7º andar, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30150-320.

sendo de $54,53 \pm 15,56$, $50,90 \pm 11,16$ e $50,30 \pm 10,48$ minutos nos grupos GC, GR e GM, respectivamente. Ao término da cirurgia, os animais foram mantidos em decúbito lateral e observados até o completo retorno anestésico.

2.3. Procedimento experimental

Os episódios de refluxo gastroesofágico foram documentados usando a técnica de pHmetria intra-luminal esofágica. Para isso, foi utilizado um cateter flexível de um único sensor, sensível às oscilações de pH¹, previamente conectado ao equipamento de registro² (Figura 1) que foi introduzido no esôfago até que o sensor localizado na extremidade do cateter, estivesse posicionado próximo e cranialmente à junção gastroesofágica.

A calibração do equipamento foi realizada antes de cada exame, nas soluções tampão pH 7.0³ e pH 1.0⁴, sendo o exame iniciado dentro de uma hora após a calibração.

¹ Cateter de pHmetria esofágica de antimônio - Synectics Medical AB. Rua Mário Castelhana, 42 – E7, Queluz de Baixo, Barcarena, Lisboa, Portugal. CEP: 2730-120

² Digitrapper MK III - Synectics Medical AB. Rua Mário Castelhana, 42 – E7, Queluz de Baixo, Barcarena, Lisboa, Portugal. CEP: 2730-120

³ Solução tampão pH 7.0 – Alacer Biomédica. Rua Batista de Melo, 57, Jardim Jabaquara, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04383-080.

⁴ Solução tampão pH 1.0 – Alacer Biomédica. Rua Batista de Melo, 57, Jardim Jabaquara, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04383-080.



Figura 1- Equipamento de registro e cateter de pHmetria intra-luminal esofágica. Sensor intra-luminal de pH (seta cheia) e eletrodo cutâneo de referência (seta vazia).

Para padronizar e assegurar o posicionamento correto da extremidade do cateter, foi utilizada a metodologia descrita por WATERMAN & HASHIM (1991) (Figura 2). A mensuração foi realizada sempre após a MPA e com os animais em decúbito lateral esquerdo.

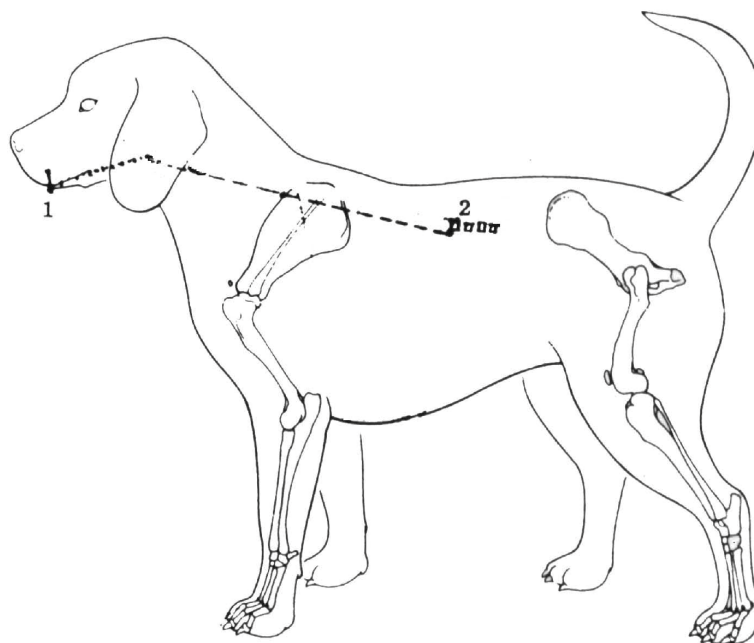


Figura 2- Representação esquemática do método de mensuração externa para identificar a distância que o cateter de pHmetria deve percorrer no esôfago. A linha tracejada compreende a distância entre o dente incisivo mandibular (1) e borda cranial da cabeça da décima costela (2).

Fonte: Adaptado de WATERMAN & HASHIM (1991).

O cateter de pHmetria foi introduzido no esôfago, via orofaringe, imediatamente após a indução anestésica e intubação orotraqueal, e permaneceu afixado na região rostral da mandíbula, não permitindo mudanças na posição do mesmo durante o período de avaliação. Ao mesmo tempo, o eletrodo cutâneo de referência foi fixado no tórax, em uma área depilada de aproximadamente 5 cm², como demonstrado na Figura 3.



Figura 3- Realização da pHmetria intra-luminal esofágica em cão anestesiado.

O cateter introduzido no esôfago foi afixado na porção rostral da mandíbula (seta cheia) e o eletrodo cutâneo de referência foi fixado no tórax (seta vazia).

O pH esofágico foi mensurado durante todo o procedimento anestésico/cirúrgico sendo anotadas todas as variações do pH exibida no monitor do equipamento. Episódio de refluxo gastroesofágico ácido foi considerado quando o pH esofágico foi inferior a 4.0, indicando refluxo de conteúdo gástrico, conforme mencionado na literatura científica (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a; GALATOS et al., 2001 e WILSON et al., 2005, 2006b).

Esofagoscopia¹ foi realizada em todos os animais imediatamente após o término do procedimento cirúrgico, com o objetivo de avaliar a presença de refluxo visível no lúmen esofágico e confirmar o correto posicionamento da sonda de pHmetria.

2.4. Acompanhamento no pós-cirúrgico

No pós-operatório, todos os animais receberam tratamento com meloxicam², na dose de 0,1 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, durante 4 dias. Os proprietários dos cães que apresentaram episódios de refluxo durante a anestesia, foram informados quanto as possíveis manifestações clínicas de esofagite e foram instruídos a anotar todos os sinais presentes bem como a duração deles, caso viessem a ocorrer. Estes animais foram reavaliados clinicamente no décimo dia do pós-operatório, quando retornaram para a retirada dos pontos de sutura. Adicionalmente, foi mantido contato telefônico com estes proprietários por um período de dois meses para acompanhar a evolução do animal.

2.5. Análise estatística

Foi realizado o teste do qui-quadrado para verificar a relação dos tratamentos com os episódios de refluxo gastroesofágico. Para a comparação das médias do pH esofágico, peso corporal e duração da anestesia, nos diferentes grupos experimentais, foi realizada análise de variância (ANOVA), com posterior aplicação do teste de Duncan. Para verificar a dependência do pH esofágico em função do peso corporal dos animais e da duração da anestesia, foi realizada análise de regressão linear múltipla, cujos coeficientes foram testados pelo teste t.

¹ Videoendoscópio eletrônico Olympus Gif Type XV10. Olympus Optical do Brasil, Ltda. Rua do Rócio, n° 430, 2° andar, Vila Olímpia, São Paulo, Brasil. CEP: 04552-000.

² Maxicam 0,5 mg – Ouro Fino Agronegócio. Rod. Anhanguera SP, 330, Distrito Industrial, Cravinhos, SP, Brasil. CEP: 14.140-000.

Foi construído um gráfico de dispersão do valor médio e desvio padrão do pH esofágico, dos animais que não apresentaram episódios de refluxo gastroesofágico. Adicionalmente, foram construídos gráficos de dispersão do valor médio e desvio padrão do pH esofágico em função do tempo (minutos) de anestesia. As médias e desvio padrão foram calculados após agrupar os valores do pH esofágico para cada minuto de observação. Esses gráficos foram construídos separadamente conforme a presença ou não de episódios de refluxo.

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado, e os testes estatísticos foram processados no SAEG 9.0, a 5% de probabilidade.

3. RESULTADOS

Não houve diferença ($p>0,05$) entre os grupos experimentais com relação ao peso corporal e o tempo de anestesia. Do mesmo modo, o peso corporal e a duração da anestesia não influenciaram no valor do pH esofágico. O posicionamento do cateter de pHmetria foi facilmente realizado nos cães, e permitiu a obtenção dos valores de pH entre 1,5 e 7 minutos (média de $3,7\pm1,2$) após a indução anestésica.

Apenas sete (7,8%) cães apresentaram episódios de refluxo, sendo quatro (13,3%) pertencentes ao GC, dois (6,66%) ao GR e apenas um (3,33%) ao GM. Desses animais, quatro (57,14%) apresentaram refluxo ácido e três (42,86%) não ácido. Nenhum deles apresentou regurgitação durante a anestesia ou no período de recuperação anestésica. Não houve diferença significativa no número de cães que apresentaram episódios de refluxo gastroesofágico entre os grupos testados.

O valor médio do pH esofágico por minuto de anestesia nos cães que não apresentaram episódios de refluxo gastroesofágico variou pouco, não havendo diferença entre grupos ($p>0,05$). A semelhança de comportamento é apresentada na Figura 4. Valores médios

de $7,3\pm0,82$, $7,36\pm0,66$ e $7,18\pm1,21$ foram encontrados nos grupos GC, GM e GR, respectivamente. A Figura 5 mostra o comportamento individual por animal e por grupo.

Dos sete animais com refluxo gastroesofágico, quatro apresentaram episódios de refluxo ácido, sendo dois cães do GC, um do GM e outro do GR. Foi possível identificar com precisão o momento de início do refluxo, devido à mudança abrupta no valor do pH esofágico para valores inferiores a 4 (Figura 6), registrados no momento do refluxo. Em um animal do GC, o refluxo ácido ocorreu 13 minutos após a indução anestésica e o pH esofágico permaneceu com valor médio de $3,2\pm0,73$ por 18 minutos. Após esse período, o pH esofágico subiu e permaneceu variando entre 4 e 5 até o término da cirurgia. No outro cão do mesmo grupo, o refluxo ácido ocorreu no final do procedimento anestésico, aos 49 minutos após a indução e o pH esofágico permaneceu com o valor médio de $1,7\pm0,49$ por 4 minutos, até o término do período de avaliação. No animal do GM, o refluxo ácido também ocorreu no final do procedimento anestésico, aos 40 minutos após a indução e o pH médio esofágico foi de $3,2\pm0,22$, por 4 minutos, até o término do período de avaliação. No único cão do GR, o refluxo ácido teve início extremamente rápido, em algum momento entre a indução anestésica e a introdução do cateter de pHmetria, pois o primeiro valor do pH mensurado foi de 1,8, permanecendo com valor médio de $1,6\pm0,1$ por 52,5 minutos, até o término do período de avaliação.

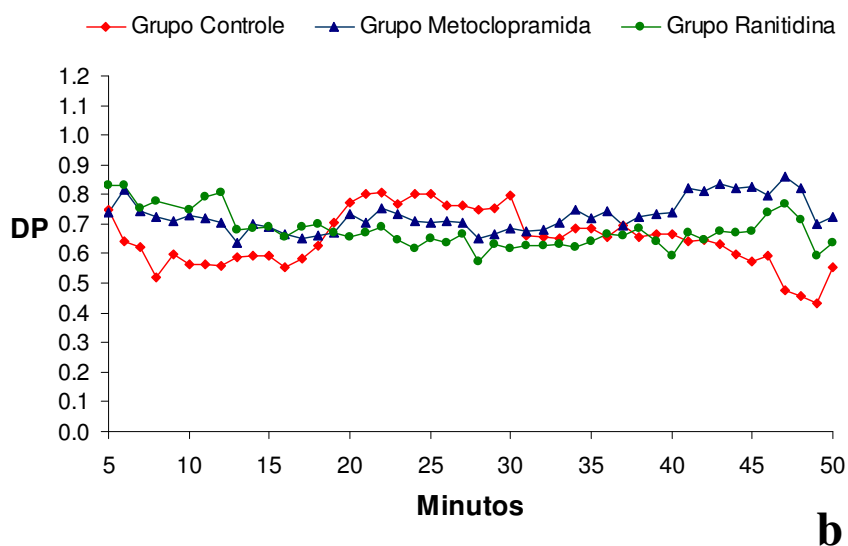
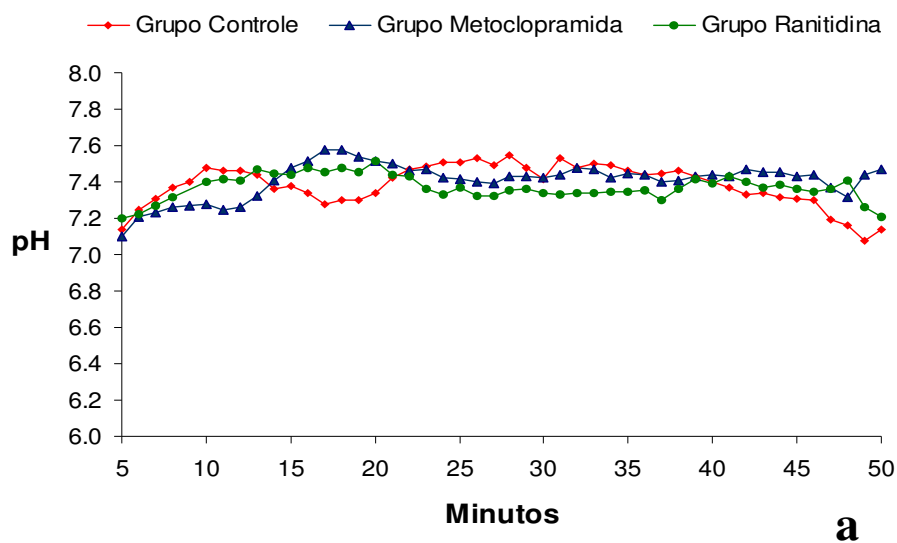


Figura 4- Gráfico de dispersão do valor médio (a) e desvio padrão (b) do pH esofágico em função do tempo de anestesia (minutos), dos 83 cães que não apresentaram episódios de refluxo gastroesofágico, nos três grupos experimentais. Observa-se o comportamento semelhante entre os grupos e a pequena variação desses valores durante a anestesia. DP: desvio padrão.

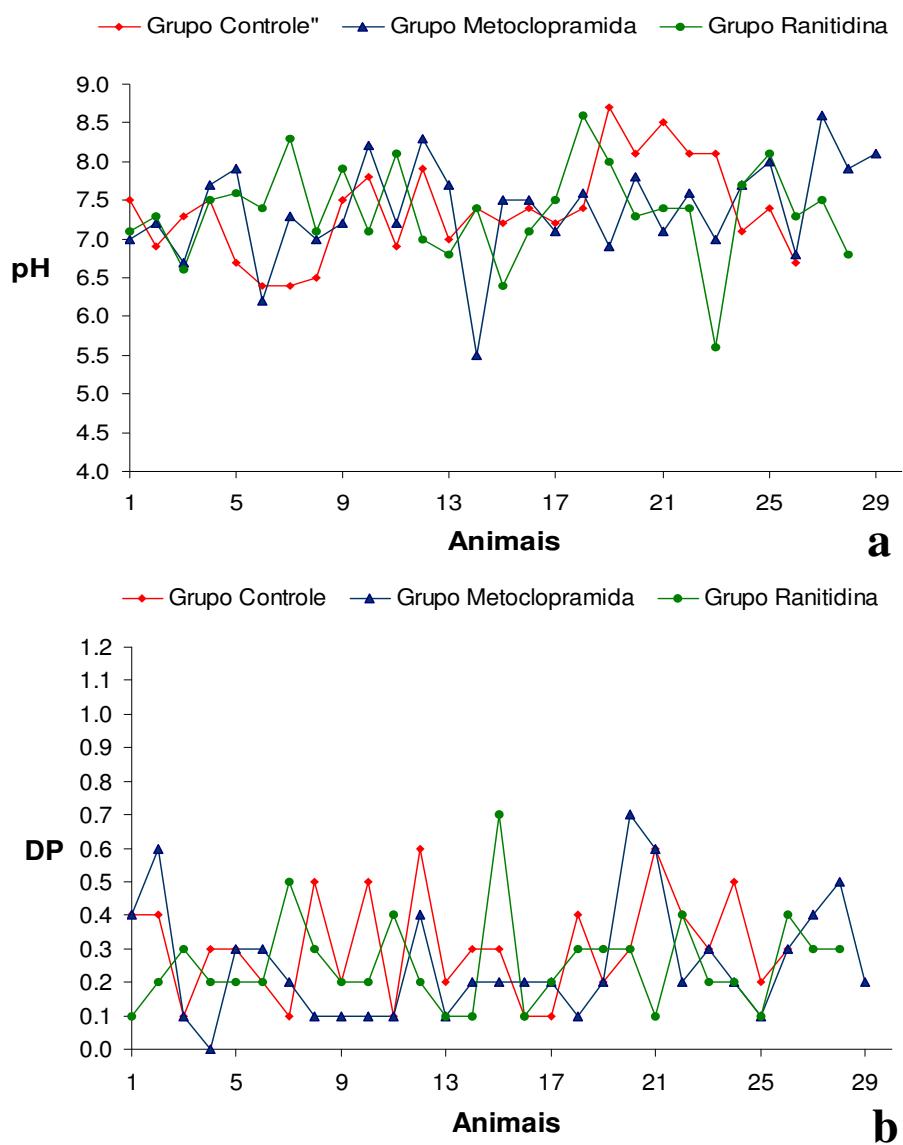


Figura 5- Gráfico de dispersão do valor médio (a) e desvio padrão (b) do pH esofágico obtido em cada um dos 83 cães que não apresentaram episódios de refluxo gastroesofágico, nos três grupos experimentais. Nota-se a semelhança entre os grupos no valor médio do pH. DP: desvio padrão.

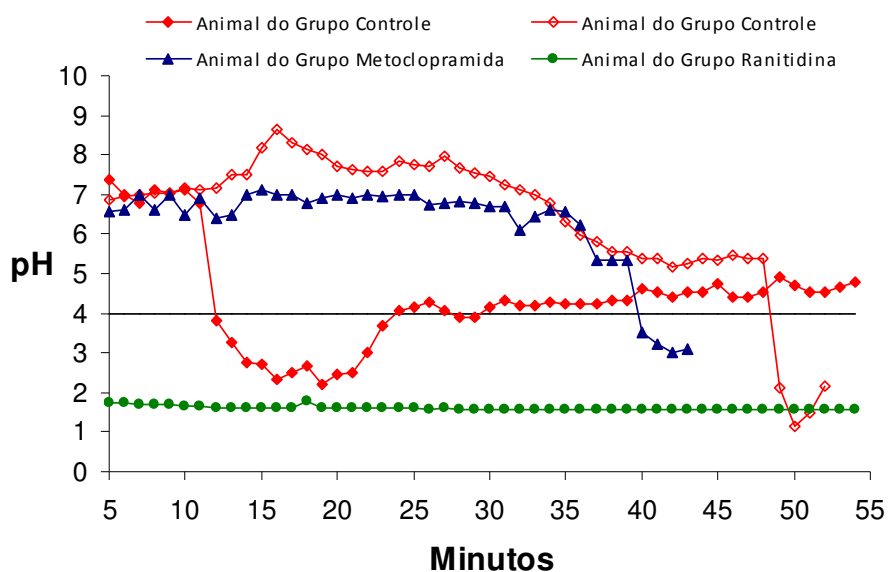


Figura 6- Traçado do pH esofágico dos cães que apresentaram episódios de refluxo gastroesofágico ácido. O limiar para se definir um refluxo ácido (pH 4) está representado na linha horizontal de cor preta. Observa-se a redução abrupta do pH para valores inferiores a 4 no momento do episódio de refluxo ácido.

Nos cães que apresentaram refluxo não ácido, não foi possível identificar o momento de início do refluxo, pois não houve mudança significativa dos valores do pH durante a mensuração. O refluxo foi apenas identificado pela esofagoscopia realizada ao término do procedimento cirúrgico. Os valores médios de pH nesses animais foram discretamente mais elevados ($8,1 \pm 0,34$) (Figura 7) do que os obtidos nos cães sem refluxo, porém sem diferença ($p > 0,05$) entre eles.

A esofagoscopia permitiu a identificação do refluxo gastroesofágico em todos os sete cães, independente do tipo de material refluído, pela visualização direta de secreções e conteúdo alimentar no lúmen esofágico distal. Esses animais não apresentaram achados

endoscópicos de lesões inflamatórias na mucosa esofágica. Nos cães que não apresentaram refluxo, a mucosa da região distal do esôfago se mostrou lisa e de coloração rósea (Figura 8).

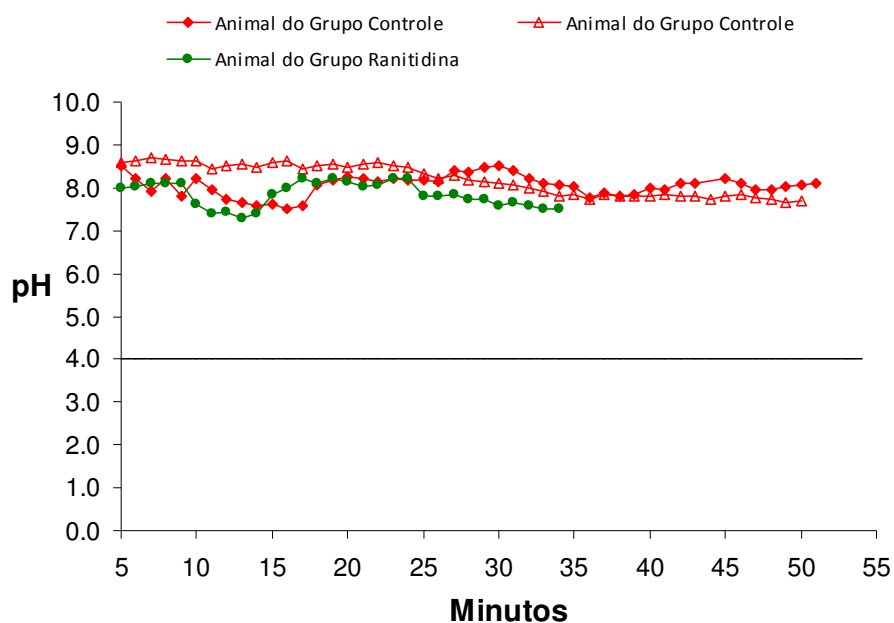


Figura 7- Traçado do pH esofágico dos cães que apresentaram episódios de refluxo gastroesofágico não ácido. O limiar para definição de refluxo ácido (pH 4) está representado na linha horizontal de cor preta. Nota-se que não houve importante alterações nos valores do pH, o que impossibilitou a definição do momento do episódio de refluxo.

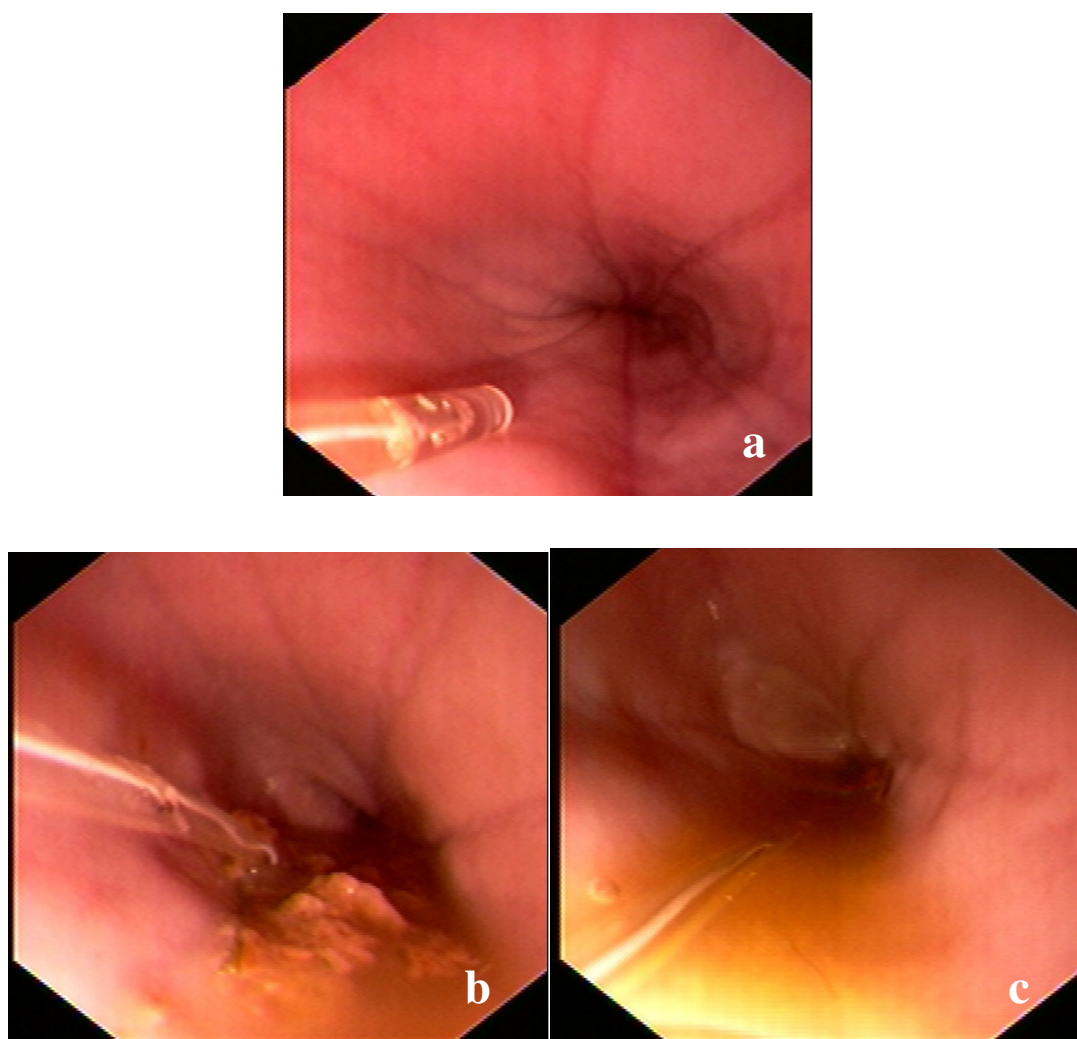


Figura 8- Imagens endoscópicas da região distal do esôfago. Animal sem refluxo gastroesofágico. Observa-se o esfíncter esofagogástrico contraído e a extremidade da sonda de pHmetria (a). Presença de conteúdo alimentar e secreção na região distal do esôfago de um animal com refluxo gastroesofágico ácido (b). Presença do conteúdo refluído de consistência líquida na região distal do esôfago de um cão com refluxo gastroesofágico não ácido (c).

Durante a anestesia, não foi observada nenhuma reação adversa relacionada com a administração da ranitidina ou da metoclopramida nos cães tratados. Durante os primeiros

dois meses do período pós-operatório, nenhum proprietário relatou manifestações clínicas compatíveis com esofagite ou estenose esofágica nos cães que apresentaram refluxo gastroesofágico.

4. DISCUSSÃO

A homogeneidade entre os diferentes grupos no que se refere ao peso corporal e duração do procedimento cirúrgico foi importante para minimizar alguns dos fatores que pudessem influenciar no pH esofágico e na possibilidade da ocorrência de refluxo.

A decisão de padronizar o procedimento cirúrgico nos cães foi baseada nos trabalhos de GALATOS & RAPTOPOULOS (1995b), que relataram uma maior incidência de refluxo nas cirurgias abdominais, provavelmente devido ao aumento da pressão intra-abdominal e gástrica, ocasionada pela manipulação dos órgãos. A ovariosalpingohisterectomia foi escolhida por ser um procedimento cirúrgico frequentemente realizado na rotina cirúrgica, e pelo fato de existir certa padronização da manipulação visceral, do posicionamento do animal e do tempo de cirurgia. Desse modo, foi evitado que a variação do procedimento cirúrgico entre os animais pudesse influenciar no resultado da pesquisa.

A dopamina está presente no trato gastrointestinal de diversos mamíferos e produz efeito inibitório na motilidade gástrica, mediante a supressão da liberação de acetilcolina, ocasionando redução do tônus do esfíncter esofagogástrico, das contrações gástricas e antroduodenais (WILLEMS et al., 1985; MOOS & HANSEN, 2008). A serotonina desencadeia o reflexo peristáltico por estimular os neurônios sensoriais intrínsecos do plexo mioentérico e por aumentar a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular (PASRICHA, 2006) (via receptor 5-HT₄), bem como dos neurônios sensoriais vagais e espinhais extrínsecos (via receptor 5-HT₃), aumentando assim a contração muscular (TONINI, 1996; TONINI et al., 1999; VANDENPLAS et al., 2005; PASRICHA, 2006). A escolha da metoclopramida foi

devido a sua ação antagonista dos receptores D_2 nas fibras musculares lisas e ação agonista dos receptores $5-HT_4$, o que resulta no efeito prócinético (TONINI, 1996; TONINI et al., 1999; VANDENPLAS et al., 2005; PASRICHA, 2006), provocando contrações coordenadas que aceleram o trânsito, principalmente no trato gastrointestinal superior dos seres humanos, onde aumenta o tônus do EEG e estimula as contrações do antro gástrico e do intestino delgado (PASRICHA, 2006).

A inclusão da ranitidina foi para avaliar sua capacidade em prevenir os episódios de refluxo gastroesofágico em cães anestesiados, já que GALATOS & RAPTOPOULOS (1995a), demonstraram que o aumento da acidez do conteúdo gástrico está relacionado com maior incidência de episódios de refluxo. Adicionalmente, CASTELL (1975) relatou que o aumento da acidez reduz o tônus do esfíncter esofagogástrico, enquanto a diminuição eleva o seu tônus. A capacidade de redução da acidez gástrica pela ranitidina se deve a inibição da secreção ácida ao competir reversivelmente com a histamina, pelos receptores H_2 na membrana basolateral das células parietais (HOOGERWERF & PASRICHA, 2006). Do mesmo modo, a administração do omeprazol, fármaco que também reduz a acidez gástrica, antes do procedimento anestésico, demonstrou um efeito benéfico na prevenção do refluxo em cães anestesiados (PANTI et al., 2009).

A administração de metoclopramida e de ranitidina nas doses e momentos estabelecidos não reduziram significativamente a incidência de episódios de refluxo gastroesofágico nos cães anestesiados, embora tenha sido observada uma menor frequência de refluxo nos animais que receberam essas drogas quando comparado com os do grupo controle. Uma das possibilidades para a falha em demonstrar o benefício desses medicamentos na prevenção dos episódios de refluxo, pode ser o fato do protocolo anestésico utilizado não ter proporcionado uma elevada incidência de refluxo gastroesofágico.

Apesar de diversos estudos mencionarem a influência dos fármacos anestésicos utilizados neste estudo sobre o tônus do esfíncter esofagogástrico, e na incidência de refluxo gastroesofágico em cães (STROMBECK & HARROLD, 1985b; HALL et al., 1987; WATERMAN & HASHIM, 1992; RAPTOPOULOS & GALATOS, 1997; WILSON et al., 2006b; LEMKE, 2007), nenhuma pesquisa avaliou a associação dessas drogas na incidência de episódios de refluxo gastroesofágico em cães.

O refluxo gastroesofágico esteve presente em apenas 13,3% dos animais do GC, sendo uma frequência inferior a observada por outros pesquisadores, que demonstraram índices variando de 46% a 60% (WILSON et al., 2005, 2006a,b, 2007; PANTI et al., 2009). Esses estudos apresentam em comum a administração de um opióide na MPA, o que corrobora com o descrito por HALL et al. (1975), de que a morfina reduz o tônus do esfíncter esofagogástrico. Entretanto, a incidência de refluxo foi semelhante a relatada por ANAGNOSTOU et al. (2009), que utilizaram acepromazina, tiopental e halotano, onde foi observado RGE em 14,3% dos animais. De forma semelhante, estes autores utilizaram apenas cadelas, o mesmo agente pré-anestésico e período de avaliação similar ao do presente estudo, contudo não realizaram nenhum procedimento cirúrgico. A grande variabilidade da incidência de refluxo em cães sob anestesia geral demonstra a importância de rigor e máxima padronização dos animais e procedimentos em pesquisas, para que seja assegurada a confiabilidade dos resultados.

A tendência a pH esofágico alcalino (baseado nos valores médios) observada nos animais que não apresentaram episódio de refluxo, diferiu de outros trabalhos em cães. Os valores médios nos três grupos estudados foram superiores aos observados por RAPTOPOULOS & GALATOS (1997) ($6,42 \pm 0,65$) e por WILSON et al. (2006b) ($5,76 \pm 0,62$) que utilizaram sensores de pH de vidro, diferente do sensor de antimônio usado no presente estudo. Essa diferença de resultados pode estar relacionada com os diferentes

tipos de sensores de pH. McLAUCHLAN et al. (1987), consideraram que os sensores de vidro com referência interna forneceu valores mais confiáveis em termos de tempo de resposta e sensibilidade dos que os de antimônio. Entretanto, na opinião de PACE et al. (2000), HONG & VAEZI (2009) e POHL & TUTUIAN (2009), ambos são adequados para a monitoração do pH esofágico.

Estudos em cães anestesiados mostram que o refluxo ácido é mais frequente que o não ácido. Em quatro pesquisas recentemente realizadas, os episódios de refluxo foram na sua totalidade do tipo ácido (WILSON et al., 2006b, 2007; ANAGNOSTOU et al., 2009; PANTI et al., 2009). Em outros estudos, embora o refluxo ácido tenha predominado, o refluxo não ácido esteve presente em 8,5% (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995b), 10,3% (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a) e 17,4% (RAPTOPOULOS & GALATOS, 1997) dos animais. Na presente investigação, ambos refluxos foram observados, com maior incidência do ácido. Entretanto, enquanto a pHmetria é de grande valor na detecção do refluxo ácido, o mesmo não pode ser dito para o refluxo não ácido, pois este estudo mostrou valores médios de pH acima de 7 em animais sem episódios de refluxo.

Nesse sentido, os achados dessa pesquisa corroboram com a afirmação de KAUER et al. (1995), de que a pHmetria não é uma técnica sensível para diagnosticar o refluxo não ácido. Portanto, a presença de refluxo duodeno-gástrico não pode ser excluída baseado apenas em valores obtidos por pHmetria. Para diagnosticar refluxo não ácido, devem ser utilizadas técnicas mais específicas, como a espectrofotométrica de detecção de bilirrubina no esôfago e a impedância multicanal intra-luminal, que é capaz de identificar todos os tipos de refluxo, independente do valor do pH (POHL & TUTUIAN, 2009).

Os episódios de refluxo gastroesofágico ocorreram em diferentes momentos da anestesia, variando desde logo após a indução anestésica até minutos antes do término da cirurgia, o que demonstra que o refluxo pode ocorrer em procedimentos anestésicos de curta

duração, conforme mencionado na literatura (GALATOS & RAPTOPOULOS, 1995a,b; RAPTOPOULOS & GALATOS, 1997; GALATOS et al., 2001). Entretanto, cirurgias mais prolongadas podem resultar no aumento da exposição do esôfago ao conteúdo refluído, o que poderá elevar o risco de lesão da mucosa.

É importante considerar a participação do reflexo de tosse desencadeado pela intubação orotraqueal, nos episódios de refluxos que são identificados no início da pHmetria, quando o paciente se encontra em plano anestésico superficial. O aumento da pressão abdominal na tosse, associado à redução do tônus do EEG promovida pelos anestésicos, pode favorecer a ocorrência do refluxo. Neste estudo, apenas um cão apresentou episódio de refluxo ácido no início da pHmetria, mas não foi possível estabelecer uma ligação do reflexo de tosse como um fator que contribuiu para a ocorrência do mesmo.

A esofagoscopia mostrou ser uma boa ferramenta para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico em cães anestesiados. Além disso, quando utilizada conjuntamente com a pHmetria, possibilita a detecção de erros de posicionamento do cateter. Durante a realização do piloto dessa pesquisa, quatro animais tiveram o cateter posicionado inadequadamente. Em dois desses animais, o cateter foi introduzido no interior do esfíncter gastroesofágico, e em outros dois, o cateter dobrou dentro do esôfago, de modo que o sensor de pH não ficou localizado no esôfago distal como deveria. Nessas situações, a esofagoscopia foi o método que permitiu a identificação desses erros de posicionamento (Anexo 1).

Não foram visualizadas lesões inflamatórias na mucosa esofágica dos animais do estudo, o que sugere que o tempo de contato do conteúdo refluído do estômago com a mucosa esofágica foi insuficiente para sobrepor os fatores protetores locais da mucosa; ou que possam existir outros fatores ainda desconhecidos envolvidos na lesão esofagiana.

O principal efeito adverso relacionado com a metoclopramida são as reações extrapiramidais, que nos cães incluem manifestações clínicas como inquietação,

hiperatividade e agressividade (PLUMP, 2002). No presente estudo, nenhum animal apresentou este tipo de reação, o que corrobora com WILSON et al. (2006b), que também não observaram efeitos colaterais com o uso do mesmo protocolo de utilização da metoclopramida, adotado na presente pesquisa.

Em cães saudáveis, foi relatado que a administração intravenosa da ranitidina em dose terapêutica pode provocar apatia, salivação, mímica de vômito e êmese (CAVALCANTI et al., 2009). Esses efeitos adversos não foram observados neste estudo, provavelmente pelo fato da administração intravenosa ter sido realizada de forma lenta, ao contrário de CAVALCANTI et al. (2009), que forneceram ranitidina em *bolus* de um segundo de duração.

Durante os primeiros dois meses do período pós-operatório, nenhum proprietário relatou manifestações clínicas compatíveis com esofagite ou estenose esofágica nos cães que apresentaram refluxo gastroesofágico, o que corrobora com as afirmações de RAPTOPOULOS & GALATOS (1997), GALATOS et al. (2001) e WILSON et al., (2006b) que, embora o refluxo gastroesofágico seja considerado a principal causa de esofagite em cães e gatos, poucos animais desenvolvem o quadro após o procedimento cirúrgico.

Os dados obtidos neste estudo permitem concluir que: 1. A administração de metoclopramida em altas doses, por via intravenosa, antes e durante a anestesia em cadelas com acepromazina, propofol e isofluorano, não reduz significativamente a incidência de episódios de refluxo gastroesofágico. 2. A administração de ranitidina em dose terapêutica, por via intravenosa, 6 horas antes do mesmo protocolo anestésico, não reduz significativamente a incidência de episódios de refluxo gastroesofágico. 3. Em cadelas, a anestesia com acepromazina, propofol e isofluorano, durante a ovariosalpingohisterectomia eletiva, apresenta uma incidência de 13,33% de episódios de refluxo gastroesofágico. 4. A pHmetria é adequada para a detecção do refluxo ácido em cães anestesiados. 5. A

esofagoscopia, quando realizada no final da anestesia em cadelas, é uma boa ferramenta para diagnóstico do episódio de refluxo gastroesofágico.

5. AGRADECIMENTOS

Aos Laboratórios Jofadel Indústria Farmacêutica S/A e Teuto Brasileiro, que colaboraram com a realização deste trabalho, fornecendo parte dos fármacos utilizados.

6. REFERÊNCIAS

Anagnostou TL, Savvas I, Kazakos GM, et al. Effect of endogenous progesterone and oestradiol-17beta on the incidence of gastro-oesophageal reflux and on the barrier pressure during general anaesthesia in the female dog. *Vet Anaesth Analg* 2009;36:308-318.

Castell DO. The lower esophageal sphincter. Physiologic and clinical aspects. *Ann Intern Med* 1975;83:390-401.

Cavalcanti GAO, Feliciano MAR, Silveira T, et al. Efeitos colaterais da ranitidina aplicada em dose terapêutica em cães saudáveis. *Ciência Rural* 2009. In Press.

Favarato, E.S. pHmetria esofágica e influência da metoclopramida e da ranitidina na prevenção dos episódios de refluxo gastroesofágico em cães anestesiados, submetidos a ovariosalpingohisterectomia eletiva. Thesis (Ph.D. in Veterinary Medicine). Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2010. 115pp.

Futema F. Avaliação pré-anestésica. In: Fantoni DT, Cortopassi, SRG, eds. *Anestesia em cães e gatos*. 1st ed. São Paulo: ROCA, 2002;59-63.

Galatos AD, Raptopoulos D. Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: the effect of preoperative fasting and premedication. *Vet Rec* 1995a;137:479-483.

Galatos AD, Raptopoulos D. Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: the effect of age, positioning and type of surgical procedure. *Vet Rec* 1995b;137:513-516.

Galatos AD, Savas I, Prassinis NN, et al. Gastro-oesophageal reflux during thiopentone or propofol anaesthesia in the cat. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001;48:287-294.

Girão, VCC, Nunes-Pinheiro DCS, Morais SM, et al. Efeito protetor do extrato etanólico de *Lippia sidoides* (Alecrim pimenta) nas gengivites marginais de cães. *Ciência Animal* 2001; 11:13-16.

Hall JA, Magne ML, Twedt DC. Effect of acepromazine, diazepam, fentanyl-droperidol, and oxymorphone on gastroesophageal sphincter pressure in healthy dogs. *Am J Vet Res* 1987;48:556-557.

Han E. Diagnosis and management of reflux esophagitis. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:231-238.

Hashim MA, Waterman AE, Pearson H. A comparison of the effects of halothane and isoflurane in combination with nitrous oxide on lower oesophageal sphincter pressure and barrier pressure in anaesthetised dogs. *Vet Rec* 1995;137:658-661.

Hong SK, Vaezi MF. Gastroesophageal reflux monitoring: pH (catheter and capsule) and impedance. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009;19:1-22.

Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Farmacoterapia da acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico. In: Brunton LL, ed. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11th ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006;869-881.

Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, et al. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995;222:525-531.

Kohjitani A, Shirakawa J, Satoh E, et al. Effects of sevoflurane and enflurane on lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal pressure gradient in children. *J Anesth* 1999;13:1-7.

Lemke KA. Anticholinergics and sedatives. In: Tranquilli WJ, Thurmon JG, Grimm KA, eds. *Lumb & Jones – Veterinary anesthesia and analgesia*. 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007;203-240.

McLauchlan G, Rawlings JM, Lucas ML, et al. Electrodes for 24 hours pH monitoring-a comparative study. *Gut* 1987;28:935-939.

McQuaid KR. Fármacos utilizados no tratamento das doenças gastrintestinais. In: Katzung BG, Silva P, eds. *Farmacologia básica e clínica*. 9th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006;867-891.

Moos DD, Hansen DJ. Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case report. *J Perianesth Nurs* 2008;23:292-299.

Nehra D, Howell P, Williams CP, et al. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999;44:598-602.

Ohira Y, Hanyu N, Aoki T, et al. Effects of various histamine H2-receptor antagonists on gastrointestinal motility and gastric emptying. *J Smooth Muscle Res* 1993;29:131-142.

Pace F, Annese V, Ceccatelli P, et al. Ambulatory oesophageal pH-metry. Position paper of the working team on oesophageal pH-metry by the GISMAD (Gruppo Italiano di Studio sulla Motilità dell'Apparato Digerente). *Dig Liver Dis* 2000;32:357-364.

Paiva AC, Saad FMOB, Leite CAL, et al. Eficácia dos adjuvantes de higiene bucal utilizados na alimentação de cães. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2007;59:1177-1183.

Panti A, Bennett RC, Corletto F, et al. The effect of omeprazole on oesophageal pH in dogs during anaesthesia. *J Small Anim Pract* 2009;50:540-544.

Parkman HP, Urbain JL, Knight LC, et al. Effect of gastric acid suppressants on human gastric motility. *Gut* 1998;42:243-250.

Pasricha PJ. Tratamento dos distúrbios da motilidade intestinal e do fluxo da água; antieméticos; fármacos usados nas doenças biliares e pancreáticas. In: Brunton LL, ed.

Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11th ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006;883-906.

Plump DC. *Veterinary drugs handbook*. 4th ed. Iowa: Iowa States Press, 2002;972p.

Pohl D, Tutuian R. Reflux monitoring: pH-metry, Bilitec and oesophageal impedance measurements. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:299-311.

Raptopoulos D, Galatos AD. Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia induced with either thiopentone or propofol in the dog. *J Vet Anaesth* 1997;2:20-22.

Richter JE. New investigational therapies for gastroesophageal reflux disease. *Thorac Surg Clin* 2005;15:377-384.

SAEG – Sistema para análises estatísticas, versão 9.1. Available at: <http://www.ufv.br/saeg>. Accessed Nov 18, 2009.

Sellon RK, Willard MD. Esophagitis and esophageal strictures. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33:945-967.

Strombeck DR, Guilford WG. Pharynx and esophagus: normal structure and function. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, Williams DA, Meyer DJ, eds. *Strombeck's small animal gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996;202-210.

Strombeck DR, Harrold D. Effect of gastrin, histamine, serotonin, and adrenergic amines on gastroesophageal sphincter pressure in the dog. *Am J Vet Res* 1985;46:1684-1690.

Tams TR. Doenças do esôfago. In: Tams TR, ed. *Gastroenterologia de pequenos animais*. 2nd ed. São Paulo: Roca, 2005;115-153.

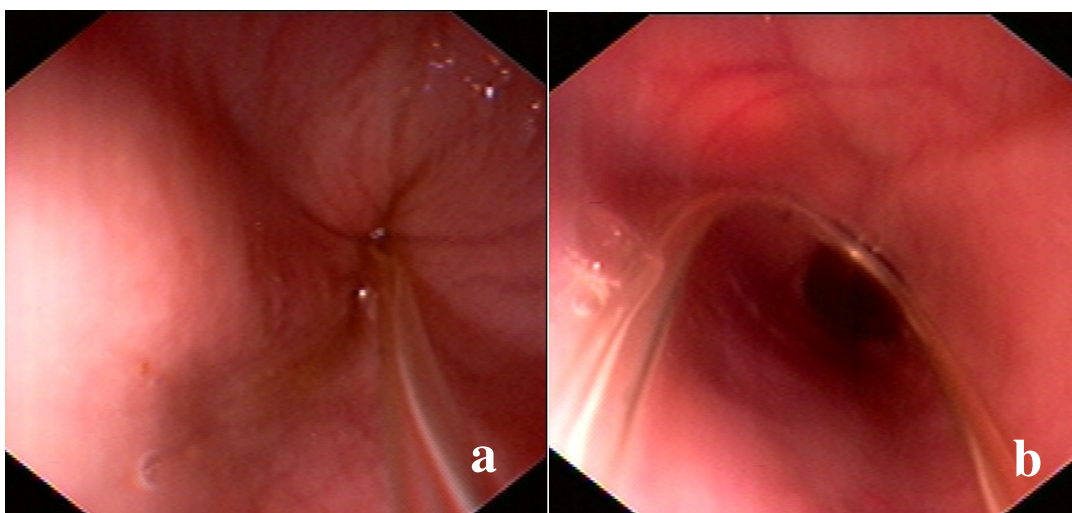
Tonini M. Recent advances in the pharmacology on gastrointestinal prokinetics. *Pharmacol Res* 1996;33:217-226.

Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, et al. Review article: cardiac effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1585-1591.

- Turan A, Wo J, Kasuya Y, et al. Effects of dexmedetomidine and propofol on lower esophageal sphincter and gastroesophageal pressure gradient in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2010;112:19-24.
- Twedt DW. Afecções do esôfago. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Tratado de medicina interna veterinária*. 4th ed. São Paulo: Manole, 1997;1557-1582.
- Vandenplas Y, Salvatore S, Hauser B. The diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in infants. *Early Hum Dev* 2005;81:1011-1024.
- Washabau RJ. Gastrointestinal motility disorders and gastrointestinal prokinetic therapy. *Vet Clin Small Anim* 2003;33:1007-1028.
- Waterman AE, Hashim MA. Effects of thiopentone and propofol on lower oesophageal sphincter and barrier pressure in the dog. *J Small Anim Pract* 1992;33:530-533.
- Willard MD, Weyrauch EA. Esophagitis. In: Bonagura JD, ed. *Kirk's current veterinary therapy XIII – small animal practice*. 13th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;607-617.
- Willems JL, Buylaert WA, Lefebvre RA, et al. Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. *Pharmacol Rev*. 1985;37:165-216.
- Wilson DV, Boruta DT, Evans AT. Influence of halothane, isoflurane, and sevoflurane on gastroesophageal reflux during anesthesia in dogs. *Am J Vet Res* 2006a;67:1821-1825.
- Wilson DV, Evans AT, Mauer WA. Influence of metoclopramide on gastroesophageal reflux in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 2006b;67:26-31.
- Wilson DV, Evans AT, Mauer WA. Pre-anesthetic meperidine: associated vomiting and gastroesophageal reflux during the subsequent anesthetic in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2007;34:15-22.

Wilson DV, Evans AT, Miller R. Effects of pre-anesthetic administration of morfine on gastroesophageal reflux and regurgitation during anesthesia in dogs. *Am J Vet Res* 2005;66:386-390.

Woosley KP. The Problem of Gastric Atony. *Clin Tech Small Anim Pract* 2004; 19:43-48.



Anexo 1- Erros de posicionamento do cateter de pHmetria evidenciados pela esofagoscopia. Cateter introduzido no esfíncter esofagogástrico (a). Cateter curvado no lúmen esofágico (b).

Resumo das normas para publicação no periódico
Journal of the American Veterinary Medical Association

Disponível em: http://www.avma.org/journals/javma/javma_ifa.asp. Acessado em 18 de abril de 2010.

Com a finalidade de facilitar a leitura da tese, a citação das referências bibliográficas no texto, foi deixada com o sobrenome dos autores e não na forma de números como indicado nas normas.

Editorial policies

The *Journal of the American Veterinary Medical Association* is a peer-reviewed general veterinary medical journal that publishes manuscripts dealing with any subject germane to the practice of veterinary medicine. For scientific manuscripts, preference will be accorded to those that have clinical or practical value.

Authors who submit manuscripts to the journal should carefully read these Instructions for Authors when preparing their manuscripts, because compliance with these instructions will help reduce delays in manuscript processing. Authors submitting manuscripts for publication in specific features of the journal should also read recent issues of the journal for examples of how such reports and features are typically organized. Authors who have additional questions are encouraged to consult with an AVMA editor prior to manuscript submission.

A manuscript is received with the understanding that it and all revisions have been approved by all authors and that neither the manuscript nor any of its parts has been published, except as an abstract less than 250 words long, or is under concurrent consideration by any other publication. The corresponding author must provide a signed statement to this effect.

A manuscript containing information published in any compiled printed (eg, journals, symposia, proceedings, newsletters, books) or electronic (eg, Web sites, CD-ROMs, DVDs) format will be rejected on the grounds of prior publication. Publication of abstracts less than 250 words long does not constitute prior publication; however, publication of longer abstracts may. At the time of manuscript submission, the corresponding author must include copies of any abstracts of the manuscript that have been published or submitted for publication or that are expected to be submitted for publication. Authors preparing abstracts for publication in a proceedings are encouraged to review the Guidelines for Preparation of Scientific Abstracts.

Readers who submit letters to the editor must limit them to 500 words (longer letters will be condensed as needed) and 6 references. All letters are subject to editing.

The *Journal of the American Veterinary Medical Association* is covered by copyright. All authors will be required to sign a written statement transferring copyright to the AVMA prior to publication of any manuscript or letter. Requests to copy, reprint, or use portions of published material (including information in figures and tables) should be addressed to the editor-in-chief.

Manuscript preparation

With the exception of review articles, all manuscripts submitted to the Scientific Reports section must include a **Structured Abstract** of 250 or fewer words. For Original Studies, the structure abstract must include the following headings: Objective, Design, Animals (or Sample Population), Procedures, Results, and Conclusions and Clinical Relevance. For Clinical Reports, the structured abstract must include the following headings: Case Description, Clinical Findings, Treatment and Outcome, and Clinical Relevance.

The text for an **Original Study** is organized under the following headings: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. The **Introduction** should supply sufficient pertinent background information to allow readers to understand and interpret results. It must include the rationale for the study, the investigators' hypothesis, and a clear statement of the purpose of the study. The **Materials and Methods** section should describe the experimental design in sufficient detail to allow others to reproduce the study. A subsection detailing statistical methods used to summarize data and test hypotheses and the level of significance used for hypothesis testing should be provided. When citing software products, use a footnote to cite software (eg, PROC GLM, SAS Institute, Cary, NC) and a reference to cite a *User's Guide* (eg, *SAS user's guide: statistics, version 5 edition*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1985;page number). The **Results** section should provide data that are clearly and simply stated without discussion or conclusions. Tables and figures should be cited parenthetically. Authors of manuscripts reporting gene sequences should submit those sequences to an appropriate data bank. The **Discussion** section should focus on findings in the manuscript and should be brief, containing only discussion that is necessary for interpretation of findings. The Discussion should concentrate on what is known in animals, not what is known in humans.

A retrospective case series must include a meaningful statement of purpose, clinically relevant data, and clinically useful conclusions or interpretations derived directly from evaluation of the cases described. Except for rare conditions, retrospective case series should contain information on at least 10 animals and include appropriate statistical analyses.

A **Clinical Report** begins with the signalment of the animal or animals, followed by a chronologic description of pertinent aspects of the diagnostic examination, treatment, and outcome, and ends with a brief discussion. When more than one animal is involved, a representative of the group should be described in detail; important differences among animals can be addressed separately. For reports in which there are 3 or fewer animals, pertinent abnormal findings should be summarized in the text. For 4 or more animals, one table that provides a summary of pertinent abnormal findings may be accommodated, provided that such findings are not repeated in the text.

Footnotes

Cite footnotes by superscript, lowercase letters in the order in which they appear in the text. List footnotes alphabetically just before the references. For products and equipment, provide complete information in the footnote, including manufacturer's name and location (ie, city, state, and country [if other than the United States]). Abstracts, personal communications, and theses should be cited as footnotes.

References

Authors bear primary responsibility for accuracy of all references. References must be limited to those that are necessary and must be cited in the text by superscript numbers in order of citation. Journal titles in the Reference section should be abbreviated in accordance with the National Library of Medicine and *Index Medicus*. For references with more than 3 authors, only the first 3 authors should be listed, followed by "et al." The following is the style used for common types of references:

Article in journal

1. Lamont LA, Bulmer BJ, Sisson DD, et al. Doppler echocardiographic effects of medetomidine on dynamic left ventricular outflow tract obstruction in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:1276-1281.

Book chapter

2. Muir P, Johnson KA, Manley PA. Fractures of the pelvis. In: Birchard SJ, Sherding RG, eds. *Saunders manual of small animal practice*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000;1126-1132.

Proceedings

3. Moore MP, Bagley RS, Harrington ML, et al. Intracranial tumors, in *Proceedings*. 14th Annu Meet Vet Med Forum 1996;331-334.

Electronic material

4. Animal and Plant Health Inspection Service Web site. Bovine spongiform encephalopathy (BSE). Available at: www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse/bse.html. Accessed Feb 18, 2003.

Figures

Limit figures to those that reduce or clarify the text. Text and symbols should be large enough that they will still be legible when the figure is reduced to one column width during publication. To ensure high-quality reproduction, symbols used in graphs should be limited to open and closed circles, triangles, and squares; axes should be labeled in Helvetica or Arial font. Keys to symbols may be placed in a small box inserted into the unused portion of graphs. Photomicrographs and electron micrographs must have an internal scale marker. To express magnification with an internal scale marker, divide the length of the marker by the original magnification. For figures that consist of multiple parts, individual parts of the figure should be identified by capital letters embedded in the figure, rather than by describing the location of the part in the legend (eg, top right).

For preparation of electronic copies of figures, please see the section on online manuscript submission. Hard copies of figures that are submitted must be identified on the back along the top margin with the first author's name, the figure number, and an arrow (or "top") indicating the top of the figure, taking care not to write in the area of interest. Radiographs and transparency slides will not be accepted for review or publication.

Figure legends must be given at the end of the manuscript. Sufficient information should be included to allow the figure to be understood without reference to the text. When applicable, stains used for histologic sections should be indicated in the legend. Authors wishing to use any previously published figures must submit written permission from the copyright holder.

Tables

Submission of excessive tabular data is discouraged, and tables should be limited to those containing data important to understanding and interpreting results of the study. Authors will be asked to delete tables containing data that could be given more succinctly in the text. Do not use tables that focus on findings in individual animals. Authors wishing to use any previously published tables must submit written permission from the copyright holder.

Peer-review process

The *JAVMA* reserves the right to reject any manuscript. Manuscripts submitted to the *Scientific Reports* section are subject to peer review, as are didactic exercises, case discussions, reviews of clinical topics, and features sponsored by specialty colleges or academies submitted to the *Veterinary Medicine Today* section. Manuscripts are reviewed initially by an AVMA scientific editor. Those with insufficient priority for publication are rejected promptly. Manuscripts considered for publication are sent to a minimum of 2 experts for external peer review. Instructions provided for external reviewers are available on the AVMA Web site for authors' perusal. Identity of peer reviewers is kept confidential; identity of authors is not.

Authors are expected to respond to reviewer comments and make appropriate revisions within 30 days. Revised manuscripts may be rereviewed. Manuscripts that pass peer review are accepted for publication provided that authors respond meaningfully to questions and concerns raised by an AVMA scientific editor. For manuscripts that are rejected, hard copies of the text and accompanying materials will not be returned to the authors.

Sequence of publication

The *JAVMA* is published twice a month. Manuscripts are processed for publication in the order that they pass peer review, except that manuscripts dealing with emerging or zoonotic diseases or biodefense are prepared for publication as soon as they pass peer review. Adherence to these instructions and expedient revision and return of manuscripts will minimize time from submission to publication.