

THIAGO OLIVEIRA DE ALMEIDA

**EFEITO DO OMEPRAZOL NO TRATAMENTO DE
GASTROPATIA ULCERATIVA INDUZIDA EM CÃES**

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

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2010

THIAGO OLIVEIRA DE ALMEIDA

**EFEITO DO OMEPRAZOL NO TRATAMENTO DE
GASTROPATIA ULCERATIVA INDUZIDA EM CÃES**

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

APROVADA: 08 de junho de 2010.

Prof. João Carlos Pereira da Silva
(Co-orientador)

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

Prof. Cláudio César Fonseca

Prof. Fabiano Séllos Costa

Prof. Paulo Renato dos Santos Costa
(Orientador)

Aos meus pais Valdir Alves
Almeida e Antônia Maria Oliveira
de Almeida, e a minha irmã Thaís
Oliveira de Almeida.

DEDICO

Aos queridos alunos da FACASTELO
OFEREÇO

“Os cães são nosso elo com o paraíso. Eles não sabem o que é maldade, inveja ou insatisfação. Sentar numa colina ao lado de um cão, numa tarde maravilhosa, é estar de volta ao Éden, onde não fazer nada não era tédio – era paz”.

Milan Kundera

“O pior derrotado é o desistente”

Thiago Oliveira de Almeida

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus... E aos meus pais, Valdir e Antônia, e irmã Thaís, pelo constante estímulo e apoio incondicional no caminho por mim escolhido. Sem vocês não seria capaz de chegar até aqui.

Ao Prof. Paulo Renato dos Santos Costa pela dedicada orientação e treinamento em endoscopia. Minha eterna gratidão pelo apoio e incentivo em minha caminhada.

A todos os professores que colaboraram na execução e no aperfeiçoamento deste trabalho.

Aos amigos da época de residência (Zavan, Isaac, Gabi, Sâmara, Telma, Vivi, Bellinha, Carol, Livia, Sheila e Sabrina).

Aos docentes do DVT-UFV, pela nobreza de compartilhar seus conhecimentos em prol da nossa formação profissional.

Aos grandes amigos da República “Num impurra quiépió”: Giovanni, Cristiano, Fabrício, Leandro, Napoleão, Diogo. Pela excelente convivência, amizade, conselhos, festas. Aos amigos da República “Sub-Zero” Alfredo, Maurício, Rafael Cabeça, Lucas Frango, Rafael e Sidney.

A todos os amigos do programa de pós-graduação do DVT/UFV.

A Sâmara e Ingrid pelo valoroso auxílio na condução do experimento. Vocês foram fundamentais!

A todos os amigos que me deram forças para continuar quando por vezes o desânimo tentou tomar conta. Meu muito obrigado a vocês, em especial a Sheila.

Aos professores e amigos da Facastelo.

Aos funcionários Paulão, Maninha, Cláudio, Toninho, Lucinda, Luís Márcio, Aécio, Rosi, Camilo, Geraldinho, Evandro, Alex, Adão.

Em especial a Lorena Cypriano pelo apoio e carinho.

Meus sinceros agradecimentos

BIOGRAFIA

THIAGO OLIVEIRA DE ALMEIDA, filho de Valdir Alves Almeida e Antônia Maria Oliveira de Almeida, nasceu em 03 de abril de 1981, em Aracruz – ES.

Em 2006, graduou-se no curso de Medicina Veterinária na Universidade Federal de Viçosa, MG.

Em 2007 e 2008 cumpriu o programa de pós-graduação *Lato Sensu* em Clínica e Cirurgia veterinária de Cães e Gatos pela Universidade Federal de Viçosa, MG.

Em 2008 ingressou no Mestrado em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Viçosa concentrando seus estudos em clínica médica de cães e gatos.

Em 2009 iniciou atividade docente ministrando as disciplinas clínica médica de cães e gatos e semiologia veterinária em Castelo/ES.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE GRÁFICOS	xiv
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1. Estômago	3
2.1.1. Considerações anatômicas e fisiológicas	3
2.1.2. Mecanismos de citoproteção gástrica	6
2.1.3. Prostaglandinas, fatores de crescimento e óxido nítrico	9
2.1.4. Úlcera gástrica	11
2.2. Diagnóstico	15
2.3. Omeprazol	18
3. MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1. Local de realização do experimento e seleção dos animais	21
3.2. Indução da gastropatia ulcerativa	23
3.3. Delineamento experimental	25
3.4. Avaliações laboratoriais	26
3.5. Avaliações endoscópicas	26
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
5. RESULTADOS	32
5.1. Avaliações clínicas	32
5.1.1. Grupo Controle	32
5.1.2. Grupo Omeprazol	32
5.2. Avaliações laboratoriais	33
5.3. Avaliações endoscópicas	36
5.3.1. Grupo Controle	37
5.3.2. Grupo Omeprazol	41
5.4. Análise estatística	44
6. DISCUSSÃO	46

7. CONCLUSÕES	50
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 - Esquema diagramático de uma secção do estômago demonstrando as regiões anatômicas e funcionais.	3
FIGURA 2 - Instalação do Hospital Veterinário (DVT-UFV) onde se realizou algumas avaliações endoscópicas	21
FIGURA 3 - Instalações do canil experimental do DVT-UFV.	22
FIGURA 4 - Baias de alvenaria onde os animais foram alojados durante o estudo.	23
FIGURA 5 - Apresentação comercial da Soda Cáustica disponível para uso doméstico. Em destaque informações contidas no rótulo acerca do princípio ativo, composição, grau de pureza e forma de apresentação do produto.	23
FIGURA 6 - Apresentação em escamas do Hidróxido de Sódio e seu aspecto após diluição em água.	24
FIGURA 7 - Dispositivo para aplicação da solução via canal de trabalho do endoscópio. Em detalhe conector do canal de trabalho do videoendoscópio.	24
FIGURA 8 - Ilustração do dispositivo para aplicação da solução cáustica, em destaque a inserção do dispositivo no canal de trabalho do endoscópio.	25
FIGURA 9 - Sequenciamento da introdução do dispositivo de administração do cáustico. Em destaque imagem endoscópica em região de antro pilórica (região alvo da indução da gastropatia ulcerativa).	25
FIGURA 10 - Fármacos utilizados respectivamente na medicação pré-anestésica, preparo endoscópico, indução anestésica e manutenção anestésica.	27
FIGURA 11 - Recinto onde se realizou as avaliações endoscópicas demonstrando o equipamento de videoendoscopia e ao lado o computador equipado com um software de captura de imagens. Em destaque o animal sob anestesia geral inalatória pronto para o início do exame endoscópico.	27

FIGURA 12 - Introdução do videoendoscópio em TGI anterior. Plano geral da execução da avaliação endoscópica onde verifica-se ao fundo a anestesista e a acadêmica responsável pela captura das imagens endoscópicas.	28
FIGURA 13 – Ciclo evolutivo da úlcera péptica.	30
FIGURA 14 - Mucosa gástrica em região de antro sem lesão pré-existente.	37
FIGURA 15 - Representação de 4 animais (animais 3 (A), 4 (B), 6 (C) e 8 (D) respectivamente) do grupo controle revelando úlcera ativa em Fase A1, caracterizada por uma escavação mucosa, cuja base é recoberta por uma espessa camada de fibrina, muito suja com restos necróticos ou depósito hemático, com bordas edemaciadas e irregulares, sem convergência de pregas.	38
FIGURA 16 – Animal 2 com úlcera em processo de cicatrização (Fase H1), caracterizada por fenômenos reparativos em suas bordas, exhibe nítida convergência de pregas para área recoberta por fibrina clara, ao redor da qual se nota halo de tecido deprimido hiperêmico, onde terminam, regularmente, as pregas.	39
FIGURA 17 – Animal 1 em fase final de cicatrização (Fase H2) há predomínio da área hiperêmica, no centro da qual se nota tênue camada de fibrina.	39
FIGURA 18 – Animal 5 em fase S1 caracterizada pela ausência de fibrina, área deprimida, hiperêmica (tecido de reparação exposto), que indica ainda uma cicatriz instável, que pode novamente ulcerar pelo abandono do tratamento.	40
FIGURA 19 – Animal 3 em Fase S2 (cicatriz branca): a hiperemia desaparece totalmente, substituída por uma área ou linha esbranquiçada, recoberta por mucosa, para onde convergem pregas mucosas regulares, constituindo-se assim uma úlcera totalmente cicatrizada, com cicatriz estável.	40
FIGURA 20 – Animais 7 (A) e 8 (B) do grupo omeprazol revelando úlcera ativa em Fase A1, caracteriza por uma escavação mucosa, cuja base é recoberta por uma espessa camada de fibrina, muito suja com restos necróticos, com bordas edemaciadas e irregulares, sem	42

convergência de pregas.

FIGURA 21 – A esquerda Animal 3 (A) do grupo omeprazol com úlcera em processo de cicatrização (Fase H1), exibindo convergência de pregas, ao redor da qual se nota halo de tecido deprimido hiperêmico. Animal 1(B) do grupo omeprazol em Fase H2 com predomínio da área hiperêmica, no centro da qual se nota tênue camada de fibrina.

42

FIGURA 22 – A esquerda Animal 2 (A) do grupo omeprazol em fase S1 com área deprimida, hiperêmica. Animal 4 (B) do grupo omeprazol em fase A2 (cicatriz branca), nota-se que a hiperemia desaparece totalmente, substituída por uma área ou linha esbranquiçada.

43

LISTA DE QUADROS

	Página
QUADRO 1 – Escores atribuídos para as diferentes fases do estágio lesional do ciclo vital da úlcera péptica.	30
QUADRO 2 - Graduação dos escores lesionais dos animais do grupo controle	41
QUADRO 3 - Graduação dos escores lesionais dos animais do grupo omeprazol.	43
QUADRO 4 – Escores médios para o estágio lesional da mucosa gástrica nos diferentes momentos do estudo, para os grupos controle e omeprazol. Para a variável analisada letras minúsculas diferentes representam diferença estatística em nível de significância de 5%.	44

LISTA DE TABELAS

Página

TABELA 1 – Causas de vômito agudo.

15

TABELA 2 – Causas de vômito crônico

16

LISTA DE GRÁFICOS	Página
GRÁFICO 1 - Valores da média do hematócrito (%) dos animais do grupo controle e do grupo omeprazol antes do início do estudo e ao término do estudo.	33
GRÁFICO 2 - Valores da média do número de Hemácias/mm ³ dos animais do grupo controle e do grupo omeprazol antes do início do estudo e ao término do estudo.	34
GRÁFICO 3 - Valores médios da hemoglobina (g/dl) dos animais do grupo controle e grupo omeprazol antes do início do estudo e ao término do estudo.	35
GRÁFICO 4 - Valores da média do número de leucócitos/mm ³ dos animais do grupo controle e grupo omeprazol antes do início do estudo e ao término do estudo.	35
GRÁFICO 5 - Valores da média da contagem plaquetária/mm ³ dos animais do grupo controle e grupo omeprazol antes do início do estudo e ao término do estudo.	36
GRÁFICO 6 – Representação gráfica dos escores do estágio lesional da mucosa gástrica nos diferentes momentos do estudo, para os grupos controle e omeprazol.	45

RESUMO

ALMEIDA, Thiago Oliveira de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, junho de 2010. **Efeito do omeprazol no tratamento de gastropatia ulcerativa induzida em cães.** Orientador: Paulo Renato dos Santos Costa. Co-orientadores: Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares Hage e João Carlos Pereira da Silva.

Foram utilizadas 8 cadelas adultas, clinicamente sadias, sem raça definida, pesando entre 9 e 28 Kg. Estes animais formaram 2 grupos de estudo em momentos diferentes. No primeiro momento as cadelas compuseram grupo controle e num momento posterior as mesmas cadelas formaram o grupo omeprazol, com o objetivo de avaliar por endoscopia o período de cicatrização da mucosa gástrica ulcerada experimentalmente e o efeito do omeprazol no tratamento dessa condição. O experimento foi realizado no Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa. A gastropatia ulcerativa foi induzida instilando-se 0,1 ml do hidróxido de sódio a 40% sob visualização endoscópica na mucosa gástrica em região de antro pilórico. Os cães do grupo omeprazol receberam 1 mg/kg do medicamento, via oral, de 24 em 24 horas, durante 4 semanas e os animais do grupo controle receberam placebo nos mesmos momentos. Durante o experimento, os animais foram avaliados por meio de exames clínicos diários; exames laboratoriais (hemograma) antes de se iniciar o experimento e ao término do estudo; exames endoscópicos antes do início do estudo, e após a indução da gastropatia ulcerativa semanalmente até ocorrer a completa cicatrização das lesões. Os resultados mostraram que os animais tratados com omeprazol tiveram melhor evolução clínica e laboratorial e demonstraram endoscopicamente uma cicatrização mais acelerada com total recuperação dos animais após 28 dias, em comparação aos 42 dias requeridos para total recuperação dos animais do grupo controle.

ABSTRACT

ALMEIDA, Thiago Oliveira de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, June, 2010. **Effect of omeprazole in the treatment of ulcerative gastropathy induced in dogs.** Advisor: Paulo Renato dos Santos Costa. Co-Advisors: Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares Hage and João Carlos Pereira da Silva.

The experiment took eight adult bitches, clinically healthy, mixed breed, weighing between 9 and 28 Kg. These animals formed two study groups at different times. At first the dogs comprised the control group and a moment later the same dogs formed the omeprazole group, with the aim of evaluating by endoscopy the period of healing of experimental gastric ulcer and effect of omeprazole in the treatment of this condition. The experiment was conducted at the Department of Veterinary, Federal University of Viçosa. The ulcerative gastropathy was induced by instilling 0.1 ml of sodium hydroxide at 40% through endoscopic visualization in the gastric mucosa in the pyloric antrum region. Dogs omeprazole group received 1 mg/kg of the drug orally for 24 in 24 hours during four weeks and the control group received placebo at the same moments. During the experiment, animals were assessed by daily physical examination, laboratory tests (CBC) before starting the experiment and at the end of the study, endoscopic examinations before the study began, and after induction of ulcerative gastropathy occur weekly until complete healing of lesions. The results showed that animals treated with omeprazole had better clinical and laboratory demonstrated endoscopic healing faster with a total recovery of the animals after 28 days, compared with 42 days required for full recovery of the control group.

1. INTRODUÇÃO

As gastropatias são diagnosticadas com frequência na clínica médica de cães e gatos e, uma de suas principais manifestações é a ocorrência de episódios repetidos de vômitos, que podem representar um desafio diagnóstico para o clínico (WILLARD, 1997). Outras manifestações clínicas encontradas nas gastropatias podem incluir, além da êmese, sinais clínicos como: hematêmese, melena e dor abdominal que podem levar à anorexia e apatia (FORSYTH *et al.* 1996). Uma das possíveis complicações das gastropatias são a ulceração que pode progredir para perfuração do órgão, peritonite, septicemia e óbito (BICALHO, 2001).

As causas de ulceração gastrointestinal em cães incluem toxicoses químicas, doença inflamatória intestinal, mastocitomas, reações adversas do uso de antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) e de corticosteróides, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal, insuficiência hepática, isquemia gastrointestinal, choque, trauma e estresse (WALKER & BURROWS, 1998).

A úlcera péptica é produzida quando o efeito agressivo da associação ácido e pepsina sobrepõem os fatores de proteção da mucosa (RICHARDSON, 1990; MERTZ & WALSH, 1991). No cão, as úlceras localizam-se principalmente no antro, piloro e duodeno proximal (JERGENS & GREVE, 1992).

O omeprazol é uma droga antissecretória com capacidade de reduzir em mais de 95% a produção de ácido clorídrico pela mucosa gástrica, sendo, portanto indicado para o tratamento de úlceras gástricas em diversas espécies (HOOGERWERF & PASRICHA, 2005).

A endoscopia constitui o exame de excelência para diagnosticar e acompanhar o processo de cicatrização da úlcera sob tratamento clínico, entretanto frequentemente na prática clínica a avaliação endoscópica é realizada apenas na fase diagnóstica, não sendo rotineiramente aplicada no acompanhamento da cicatrização da úlcera. Diante dessa situação é comum o clínico basear a duração da sua terapia na remissão dos sinais clínicos, dessa

forma, não sendo possível saber se realmente houve completa resolução da úlcera e o tempo de cicatrização.

O presente estudo objetivou avaliar por videoendoscopia o período de cicatrização da mucosa gástrica ulcerada experimentalmente e o efeito do omeprazol no tratamento dessa condição, mostrando as características macroscópicas das lesões nas suas diferentes fases evolutivas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estômago

2.1.1 Considerações anatômicas e fisiológicas

O estômago situa-se na parte cranial do abdômen, à esquerda da linha sagital mediana, caudalmente ao esôfago e cranialmente ao duodeno (WILLARD, 1995; GUILFORD E STROMBECK, 1996). O estômago é uma dilatação do tubo digestivo, sendo anatomicamente dividido pelo cárdia, fundo, corpo, antro e piloro (FIGURA 1).

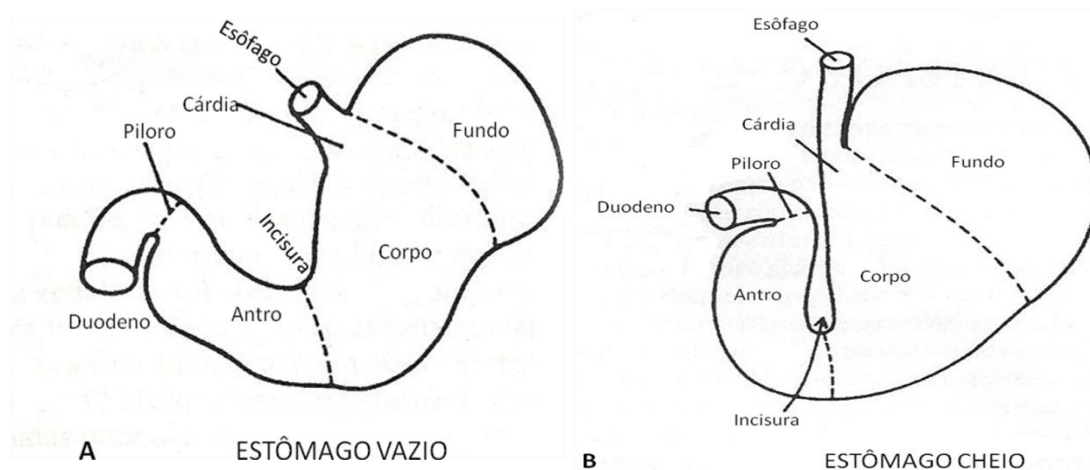


FIGURA 1 - Diagrama de uma secção do estômago demonstrando as regiões anatômicas e funcionais. **A)** Estômago vazio. **B)** Estômago cheio, mostrando que o aumento de tamanho se deve as alterações na parte proximal do estômago. Fonte: Adaptado de GUILFORD & STROMBECK, 1996.

O cárdia localiza-se entre o esôfago e o estômago e tem por função permitir a passagem de água e alimento para o interior do estômago, e por meio do seu esfíncter impede o refluxo gastroesofágico (WILLARD, 1995).

As regiões fúndica e do corpo têm por função o armazenamento do conteúdo alimentar, e, apresentam grande capacidade de dilatação, mantendo a pressão intragástrica constante. Essas regiões secretam enzimas digestivas e ácido clorídrico (WILLARD, 1995).

O antro pilórico realiza a digestão mecânica e libera gastrina, que estimula a produção de ácido clorídrico. O piloro é um esfíncter muscular que limita as dimensões das partículas que passam para o duodeno e previne o refluxo gastroduodenal (WINGFIELD E THEDT, 1986; WILLARD, 1997).

A parede do estômago consiste de quatro camadas: mucosa, submucosa, muscular e serosa (DYCE *et al.*, 1990). As anastomoses ocupam toda a região da camada submucosa do estômago, e são formadas por plexos entre pequenas artérias e também entre capilares formando interconexões entre os mesmos (REEVES, 1920; BARCLAY e BENTLEY, 1949; WOMACK, 1969; PROKOPIW *et al.*, 1991).

No fundo e no corpo gástrico observa-se maior suprimento sanguíneo fruto do maior número de anastomoses (WOMACK, 1969), ao passo que, no antro e na curvatura menor, a rede basal consiste de pequenos capilares sinuosos que se originam de arteríolas oriundas da submucosa. Esses capilares são estreitos e possuem menor diâmetro que em outras regiões do estômago. São mais separados entre si e apresentam poucas anastomoses entre os capilares ascendentes (REEVES, 1920; PROKOPIW *et al.*, 1991).

O antro pilórico e o piloro são as regiões do estômago mais susceptíveis às lesões induzidas pelos antiinflamatórios não esteróides (AINEs) (REEVES, 1920; BONNEAU *et al.*, 1972; DOW *et al.*, 1990; PROKOPIW *et al.*, 1991; WILLARD, 1995; GUILFORD e STROMBECK, 1996; KORE, 1997; SULLIVAN E YOLL, 1998; ANTHONY, 1999; STURGES, 2001; MICHAUD *et al.*, 2004). A maior susceptibilidade destas regiões pode ser explicada pela observação da anatomia microvascular. A espécie canina possui poucas anastomoses entre os capilares superficiais do antro e piloro, em comparação com outras regiões. O fluxo sanguíneo no fundo e corpo do estômago chegam a ser oito vezes superior ao fluxo da região antral (DELANEY E GRIM, 1965). A estase, ou trombose dos capilares superficiais nestas regiões implica em áreas maiores

de isquemia na mucosa, devido à falta dessas anastomoses. Essas lesões podem variar desde eritema superficial até erosões e, em casos mais graves, ulcerações (BARLOW *et al.*, 1951; JACOBSON, 1965; DOW *et al.*, 1990).

Assim como no homem, as artérias do estômago canino que suprem a mucosa gástrica na curvatura menor e antro pilórico são mais esparsas que em outras regiões do estômago, além de serem mais delgadas e com poucas anastomoses na submucosa. REEVES (1920) cita que os vasos oriundos das anastomoses nessas regiões se dirigem de forma tortuosa para o interior da mucosa, característica esta que também representa empecilho para a passagem do fluxo sanguíneo. Nessas áreas verifica-se maior resistência ao fluxo sanguíneo, que resulta em diminuição e lentidão do mesmo e consequente risco de trombose (REEVES, 1920; BARLOW *et al.*, 1951).

Em toda extensão do estômago, o plano estrutural é constituído por túnicas ou camadas mucosa, submucosa, muscular e serosa. A mucosa é o revestimento epitelial do estômago composta por células epiteliais, lâmina própria (constituída por fibras colágenas, elásticas e reticulares), muscular da mucosa e glândulas que se abrem para o lúmen (STINSON E CALHOUN, 1982). A lâmina própria da mucosa do estômago contém células do sistema imunológico, células migratórias do sangue e células fixas do tecido conjuntivo. Este tecido tem as propriedades do tecido linfóide difuso, devido à presença de numerosos linfócitos (ROSS e ROMRELL, 1993). Na região cárdica, estas glândulas produzem muco com finalidade de tamponamento e lubrificação. Na região fúndica e do corpo as glândulas possuem células parietais com canalículos que contém ácido clorídrico (HCl) que se abrem diretamente para a luz da glândula, células principais que são tipicamente produtoras de enzima e secretam pepsinogênio, renina e lipase gástrica; células produtoras de muco e células argentafins ou endócrinas (BANKS, 1992; ROSS E ROMRELL, 1993; WILLARD, 1997).

No antro pilórico e nas proximidades do piloro, as glândulas secretam grande quantidade de muco, contando também com expressivo número de células endócrinas, principalmente células G responsáveis pela produção de

gastrina, que é uma potente estimuladora da secreção ácida (ROSS E ROMRELL, 1993; WILLARD, 1997).

A secreção do ácido clorídrico é estimulada pela histamina via receptores H₂, pela acetilcolina via receptores muscarínicos (M₁) e pela gastrina via receptores de gastrina (G). Estes receptores estão presentes na membrana basal das células parietais. A estimulação dos receptores H₂ pela histamina ativa a enzima adenilciclase na membrana, aumentando a concentração de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) no compartimento intracelular. Essa ativação causa secreção ácida no interior do lúmen gástrico pela bomba H⁺, K⁺, ATPase (FORRESTER *et al.*, 1989).

2.1.2. Mecanismos de citoproteção gástrica

A citoproteção gástrica é um processo dinâmico e complexo que envolve a interação de uma série de fatores estruturais e funcionais da mucosa, tais como, as substâncias endógenas prostaglandinas, fatores de crescimento celular e o óxido nítrico. Os fatores funcionais do estômago são a motilidade, o fluxo sanguíneo local e a capacidade de renovação celular após uma lesão (SZABO & VATTAY, 1990).

A primeira linha de defesa da mucosa gástrica é a camada de muco, produzida pelas células mucosas. O muco é composto por uma glicoproteína formadora de gel que restringe a retrodifusão de H⁺ do lúmen para o interstício e de Na⁺ da mucosa para o lúmen. Ele também impede a difusão de pepsina e H⁺ de volta para a mucosa (MERTZ & WALSH, 1991)

A mucosa gástrica está exposta a diversos agentes agressores, como ácido clorídrico, pepsina, ácido biliares, toxinas e outras substâncias irritantes; entretanto, sob condições normais, ela não é lesada, sendo a sua integridade mantida por uma barreira protetora. Didaticamente, os componentes desta barreira são divididos em pré-epiteliais, epiteliais e pós-epiteliais (WILLARD, 1995).

O componente pré-epitelial é formado pela presença de muco e bicarbonato. O muco atua como uma barreira física, evitando o contato direto das células epiteliais com o suco gástrico. Essa camada composta por glicoproteínas e água, desempenha importante papel protetor em razão das ligações glicoprotéicas e do ácido siálico, que confere ao muco a sua propriedade gel, impenetrável a proteínas de peso molecular superior a 17.000 dáltons como é o caso da pepsina. A camada mucoaderente armazena em seu interior água e bicarbonato. O H⁺ intraluminal difunde-se lentamente na camada de muco, sendo progressivamente neutralizado pelo bicarbonato. Além disto, a superfície do epitélio gástrico é intensamente hidrofóbica. Sugere-se que a presença de substâncias surfactantes proteja a mucosa por formar uma camada hidrofóbica entre o epitélio e o conteúdo intraluminal, diminuindo acentuadamente a área da superfície de contato de substâncias hidrossolúveis (HCl) e o epitélio (CASTRO *et al.*, 1993).

O bicarbonato também é secretado ativamente nesta camada, contribuindo para a formação de um gradiente de pH entre a superfície epitelial e o lúmen gástrico (WILLARD, 1995; GUILFORD e STROMBECK, 1996). O pH na superfície da célula epitelial gástrica pode ser mantido em torno de sete, mesmo na presença de um pH luminal de dois. Este gradiente de pH é mantido pela secreção de muco que retarda a difusão dos íons de hidrogênio (H⁺), que se encontra em alta concentração na luz estomacal, e de bicarbonato, que o neutraliza (SULLIVAN e YOLL, 1998). Essa parece ser a primeira linha de defesa da mucosa gástrica contra o pH extremamente baixo do lúmen gástrico (WILLARD, 1995).

O componente epitelial é constituído pelas próprias células epiteliais, que possuem a membrana apical altamente resistente à penetração de ácido. Entretanto, quando isto acontece, este é rapidamente excretado pelas membranas laterais das células epiteliais (WILLARD, 1995).

Outro fator importante entre os mecanismos de proteção epitelial é a rápida taxa de renovação do epitélio gástrico mediante uma agressão (NEIGER e GASCHEN, 1994; VAN KRUININGEN, 1998). O epitélio do tubo digestivo é um dos tecidos que mais rapidamente se replica no organismo animal. As

células recém-formadas migram rapidamente da zona de regeneração para a superfície e se diferenciam em células mucosas do epitélio superficial num período de 2 a 4 dias. Em caso de lesão à mucosa, este reparo pode ocorrer ainda mais rapidamente (GUILFORD e STROMBECK, 1996).

A renovação epitelial normalmente ocorre a cada dois a quatro dias, porém quando o epitélio é danificado, há um mecanismo de reparo, após cerca de quinze a trinta minutos da lesão. O reparo epitelial ocorre por meio de células saudáveis, adjacentes ao local da lesão que se expandem, por pseudopodia e migração, cobrindo a área lesada. Esse mecanismo impede o agravamento da lesão, até que ocorra novo ciclo de renovação epitelial (MATZ, 1995; GUILFORD e STROMBECK, 1996).

O componente pós-epitelial é representado pelo fluxo sanguíneo da mucosa. Uma boa perfusão da mucosa gástrica ajuda na remoção do excesso de ácido do interior das células epiteliais e garante uma oferta adicional de bicarbonato, oxigênio e várias substâncias que são fundamentais para a maior efetividade dos mecanismos de citoproteção (WILLARD, 1995; GUILFORD e STROMBECK, 1996).

O fluxo sanguíneo está relacionado com a produção e secreção de muco e bicarbonato, principais constituintes da barreira de proteção da mucosa (WILLARD, 1997). Uma das propriedades das prostaglandinas (PGE) é aumentar o fluxo sanguíneo, favorecendo a oxigenação adequada (necessária para a reparação tissular) e promovendo rápida remoção dos íons H⁺ dos tecidos (lesivos para a célula), protegendo assim a mucosa contra a ação de diferentes agentes agressores. O transporte ativo de sódio e cloreto seria outro mecanismo relacionado com integridade celular. Quando ocorre o comprometimento desse transporte, o acúmulo de íons H⁺ resulta na retenção de água, com conseqüente edema celular e alteração de permeabilidade (CASTRO *et al.*, 1993).

2.1.3. Prostaglandinas, fatores de crescimento e óxido nítrico

As prostaglandinas possuem efeitos bem conhecidos na proteção da mucosa gástrica. Elas são produzidas endogenamente a partir da ação da enzima ciclooxigenase sobre o ácido araquidônico liberado de membranas celulares pela ação da fosfolipase A2 (HAWKEY E RAMPTON, 1985).

Muitos estudos experimentais em animais de laboratório demonstraram que as prostaglandinas naturais ou sintéticas reduzem os danos, sobre a mucosa gastroduodenal, provocados por diversos agentes irritantes, como AINEs, corticosteróides, bile, ácidos fortes e etanol. Em um desses estudos experimentais, a instilação de etanol absoluto sobre a mucosa gástrica de ratos resultou em sinais macroscópicos de necrose, enquanto nos animais pré-tratados com prostaglandinas não se observaram esses sinais (HAWKEY E RAMPTON, 1985).

As prostaglandinas endógenas têm um papel importante mediando muitos aspectos da defesa da mucosa gastrointestinal (MAITY *et al.*, 2003). A principal consequência da redução na produção de prostaglandina, que pode contribuir para a patogênese da ulceração da mucosa gastroduodenal, inclui a redução na secreção de muco, inibição da secreção de bicarbonato, redução no fluxo sanguíneo da mucosa, alteração na estrutura microvascular, e aumento na secreção ácida e de pepsinogênio (FORNAI *et al.*, 2005).

A produção de PGE2 e PGI2 no trato gastrointestinal está relacionada com a proteção da mucosa contra danos causados pelo ácido clorídrico (MASFERRER *et al.*, 1996; PAPICH, 1997). Entretanto, as prostaglandinas podem inibir a secreção de ácido clorídrico por meio da diminuição da síntese de AMPc na célula parietal, quando presente em doses elevadas (SZABO e VATTAY, 1990).

Robert *et al.* (1978), descreveram a prevenção de necrose gástrica por agentes irritantes leves através do uso de prostaglandinas. Nesse trabalho, os autores estudaram a ação citoprotetora das prostaglandinas em ratos submetidos à agressão gástrica com álcool, cloreto de sódio a 25%, ácido clorídrico a 0,6N, hidróxido de sódio e a agressão térmica. Os vários agentes

agressivos eram administrados por via oral a animais mantidos em jejum por 24 horas, provocando invariavelmente necrose gástrica extensa. Os autores observaram, que ocorria diminuição significativa no padrão de necrose gástrica quando os animais eram submetidos, previamente, à administração, por via oral ou subcutânea, de prostaglandinas, fato a que chamaram de ação citoprotetora.

As prostaglandinas PGE2 e PGI2 parecem ser as grandes responsáveis pelos mecanismos de citoproteção gastrointestinal, diminuindo a secreção ácida, aumentando a produção de muco e bicarbonato, melhorando a perfusão sanguínea, acelerando a renovação celular e estabilizando as membranas celulares de mastócitos, lisossomas e das próprias células da mucosa (KORE, 1990).

Segundo Hawkey e Rampton (1985) a irritação da mucosa gástrica estimula a síntese de prostaglandina E2 e prostaciclina. Estas prostaglandinas levam a uma vasodilatação reflexa, permitindo maior aporte sanguíneo sobre a mucosa para fortalecer os mecanismos de defesa celular. Os antiinflamatórios não-esteróides podem bloquear essa vasodilatação reflexa, e com isso, favorecem o desenvolvimento de erosões e úlceras.

A renovação da mucosa é afetada por vários fatores, como hormônio do crescimento, tiroxina e, principalmente, peptídeos intestinais denominados fatores de crescimento (KONTUREK, 1988; SZABO e VATTAY, 1990). Os fatores de crescimento estimulam as respostas celulares envolvidas no processo de cicatrização, como angiogênese, formação do tecido de granulação e reepitelização (KONTUREK, 1988).

O óxido nítrico é uma substância vasodilatadora, formado a partir do aminoácido arginina nas células epiteliais e endoteliais da mucosa gástrica. Ele tem demonstrado participar dos mecanismos de citoproteção da mucosa gástrica (KONTUREK *et al.*, 1995). Em ratos, a inibição da formação endógena do óxido nítrico através da utilização de um análogo da L-arginina, o N-monometil-L-arginina, resultou em diminuição do fluxo sanguíneo na mucosa gástrica. Isto sugere que o óxido nítrico desempenha importante papel como mediador local da microcirculação. A redução do fluxo sanguíneo na mucosa

gástrica costuma estar associada a lesões mais graves (KONTUREK *et al.*, 1995; SATO *et al.*, 1995). O óxido nítrico também apresenta efeitos benéficos no processo de cicatrização de úlceras crônicas, favorecendo o aumento do fluxo sanguíneo na borda da úlcera, que é crucial para que ocorra a cicatrização da mucosa (KONTUREK *et al.*, 1995).

2.1.4. Úlcera gástrica

Úlcera gástrica refere-se a uma lesão profunda, caracterizada pela perda de continuidade da mucosa gástrica, atingindo a *muscularis mucosae*, ou camadas mais internas, e circundada por processo inflamatório e, ou, necrótico. As lesões superficiais sobre a mucosa são chamadas de erosões (WINGFIELD e THEDT, 1986; WILLARD, 1995).

A ulceração gástrica em cães está comumente associada ao uso de antiinflamatórios, doenças renais ou hepáticas, neoplasias e estresse (PENNINCK *et al.*, 1997), dessa maneira, inúmeras condições podem levar ao seu aparecimento em pequenos animais, porém o uso inadvertido de AINEs constitui-se em uma das principais causas (WILLARD, 1995). Os cães e gatos são mais susceptíveis que o homem aos efeitos adversos dos AINEs. Essa sensibilidade é devida às altas taxas de absorção gastrintestinal, ao ciclo entero-hepático mais extenso e ao aumento da meia vida das drogas quando comparadas a outras espécies (KORE, 1997).

A presença ou ausência de úlceras é determinada pela delicada interação entre a secreção de ácido clorídrico e a resistência da mucosa gástrica aos efeitos do suco gástrico (TAMS, 2005).

As úlceras gástricas são usualmente pépticas devido à participação do ácido clorídrico e da pepsina, sendo mais frequentemente observada em cães do que em gatos (WINGFIELD e THEDT, 1986). A úlcera péptica é produzida quando o efeito agressivo da associação ácido pepsina sobrepõe-se aos fatores de proteção da mucosa (RICHARDSON, 1990; MERTZ e WALSH,

1991). No cão, as úlceras localizam-se principalmente no antro, piloro e duodeno proximal (JERGENS e GREVE, 1992).

As causas de úlcera gástrica são bem conhecidas. Dentre as drogas, os AINEs e os corticosteróides constituem-se nos principais causadores. Além das drogas, as úlceras gástricas podem estar associadas a condições como insuficiência hepática (JOHNSON *et al.*, 1994), insuficiência renal (POLZIN *et al.*, 1995), pancreatite aguda (DAVIES, 1985), mastocitoma (GUILFORD e STROMBECK, 1996), gastrinoma (SHAW, 1998), estresse (WILLARD, 1995), doenças neurológicas (JOHNSON *et al.*, 1994), gastrites (WILLARD, 1995), doença intestinal inflamatória idiopática (JERGENS e GREVE, 1992), corpo estranho (WILLARD, 1995), neoplasias gástricas (JOHNSON *et al.*, 1994), botriomicose (SHEIK-OMAR e ABDULLAH, 1985) e ficomicose (MILLER, 1985).

Apesar das etiologias de úlceras gástricas estarem bem documentadas, a patogenia destas não é totalmente conhecida, existindo ainda muitos aspectos não compreendidos. McCARTHY (1995) afirma que os AINEs provocam ou exarcebam lesões gastroduodenais por meio de lesão aguda e direta da mucosa, de alterações na função das plaquetas, e de formação de úlceras isoladas.

Vários fatores de defesa são envolvidos na proteção da mucosa gastroduodenal contra a atividade do ácido e pepsina, dentre eles, muco, bicarbonato, camada de hidrofobicidade, prostaglandinas, replicação e resistência celular e fluxo sanguíneo mucoso (FLEMSTROM e TURNBERG, 1984). A camada de muco-bicarbonato recobre a superfície do estômago e do duodeno, sendo provável que o muco retarde a difusão dos íons H⁺ do lúmen para as células epiteliais, e o bicarbonato neutralize os íons que tenham se difundido para dentro da camada de muco (BAHARI *et al.*, 1982).

As prostaglandinas aumentam a resistência mucosa, através do aumento do fluxo sanguíneo e do estímulo da secreção de muco e bicarbonato, e diminuem a secreção ácida. Entre os fatores que inibem ou reduzem a secreção de muco e bicarbonato estão o ácido acetilsalicílico, ácidos biliares, antiinflamatórios não esteróide, corticosteróides, álcool e nicotina. Essa ação

pode em grande parte ser mediada pela inibição da síntese das prostaglandinas (FLEMSTROM e TURNBERG, 1984).

Os efeitos deletérios dos AINEs sobre a mucosa gástrica ocorrem pela depleção da síntese de prostaglandinas endógenas com subsequente diminuição da secreção de muco e bicarbonato, redução da hidrofobicidade da camada epitelial, comprometimento da restituição celular, redução do fluxo sanguíneo e aumento da aderência de neutrófilos (GUTH, 1982; WALLACE, 2000).

Prostaglandinas, principalmente PGE e PGI (DOW, 1990), são potentes vasodilatadores que são produzidos continuamente pelo endotélio vascular. Assim, a inibição de sua síntese por AINEs leva a redução do tônus vascular. Essa ação é responsável, sobretudo, pela diminuição do fluxo sanguíneo na mucosa, tendo como consequências o comprometimento da renovação celular e propensão às isquemias e lesões epiteliais (GUILFORD e STROMBECK, 1996). Segundo JACOBSON (1992) e KALIA *et. al.* (1997), os danos à microcirculação são o alvo inicial para a formação e perpetuação da lesão gástrica.

O fluxo da mucosa quando alterado afeta sua habilidade em remover toxinas e produtos bacterianos, que entram em contato com a lâmina própria e, dessa forma, aumentam a susceptibilidade da mucosa a outros agentes lesivos (WALLACE, 2000). Os AINEs induzem a aderência de neutrófilos ao endotélio vascular. Essas células liberam proteases (elastase e colagenase) e radicais livres derivados do oxigênio que, juntamente com outros elementos do sangue, como plaquetas, produzem obstrução dos capilares, redução do fluxo sanguíneo e consequente necrose por isquemia (DOW *et al.*, 1990; PESKAR e MARICIC, 1998; WALLACE, 2000; MATHEWS, 2002).

A renovação celular assim como a pronta resolução das lesões gástricas ficam comprometidas pela inibição da síntese de prostaglandinas e pela diminuição do fluxo sanguíneo, que além de remover substâncias tóxicas lesivas, desempenha importante função no transporte de substâncias nutritivas e oxigênio essenciais à restituição epitelial (RICHTER, 1992).

No estômago vazio, a área de contato entre a mucosa e a droga aumenta consideravelmente quando comparado com o estômago cheio, fato que resulta em alta concentração localizada da droga aumentando o potencial para formação de lesão (MATHEWS, 2002). Um estudo que exemplifica esse potencial tóxico foi realizado por BRODIE *et al.* (1970), que demonstraram que ratos em jejum tratados com ácido acetilsalicílico eram 13 vezes mais susceptíveis a danos gástricos que ratos alimentados, quando esses recebiam a mesma dose do medicamento.

A administração retal ou parenteral de AINEs minimiza o efeito irritativo do medicamento em contato com a mucosa gástrica, porém não previne a indução de lesões, uma vez que continua interferindo com a síntese de prostaglandinas essenciais aos mecanismos de proteção da mucosa (DOW *et al.*, 1990).

As lesões provocadas por AINEs se localizam mais frequentemente em regiões específicas do estômago - antro pilórico e curvatura menor. Esse fato se deve à anatomia microvascular dessas regiões que apresentam menos anastomoses entre os vasos que as suprem, além de capilares mais finos, mais distantes uns dos outros e mais tortuosos que em outras regiões do estômago. Essa característica torna o fluxo sanguíneo mais lento, que juntamente com as lesões provocadas pelos AINEs, como aderência de neutrófilos e ativação de plaquetas, predispõe a mucosa gástrica à isquemia e posteriormente a necrose.

O estômago canino apresenta similaridade anatômica microvascular ao estômago humano. CARDOSO e HERNANDEZ (2007) observaram que as lesões gástricas provocadas por AINEs se localizam nas mesmas regiões anatômicas em ambas as espécies, demonstrando a importância do uso desses animais para o estudo da fisiologia gástrica humana e consequente enriquecimento científico e médico.

2.2. Diagnóstico

A endoscopia é sem dúvida o método de escolha para o diagnóstico da úlcera péptica primária. Ela permite a caracterização da lesão, se cicatrizada ou em atividade, a presença de sangramento e a utilização de técnicas endoscópicas no controle de hemorragias vultosas, além da coleta de biópsias para o diagnóstico do *H. pylori* e estudo histopatológico (CARVALHO, 2000).

O vômito é o sinal clínico mais comum, embora alguns animais com úlcera gástrica apresentem-se assintomáticos (WILLARD, 1995). Anorexia, hematêmese, melena, mucosas pálidas, desidratação, dor epigástrica e perda de peso também podem ser encontrados. Sinais de septicemia ocorrem principalmente quando há perfuração da parede gástrica e peritonite (WILLARD, 1992).

Vômito é o sinal predominante e mais consistente de um paciente com doença gástrica, entretanto o paciente com vômito é um desafio diagnóstico e terapêutico. Muitas doenças de origem não gástrica causam vômito (TABELA 1 e 2) (DENOVO, 2005).

TABELA 1 – Causas de vômito agudo

Gastrite aguda
Indiscrição alimentar
Mudança alimentar abrupta
Ingestão de material estranho
Drogas (antibióticos, antiinflamatórios não esteróides)
Ingestão de produtos químicos
Infestação por *Ascaris*, *Giardia*
Cinetose
Corpo estranho gastroduodenal
Úlcera gastroduodenal
Intussuscepção
Enterite por parvovírus canino
Enterite por vírus da cinomose
Hepatite infecciosa canina
Leptospirose
Gastroenterite hemorrágica
Pancreatite aguda
Insuficiência renal aguda
Piometra
Peritonite

Sepse

Fonte: TAMS, T.R. Gastroenterologia de Pequenos Animais. 2ª Ed. Roca, p. 157, 2005

TABELA 2 – Causas de vômito crônico

Doença metabólica

Doença renal

Pancreatite

Doença hepatobiliar

Hipoadrenocorticismo

Cetoacidose diabética

Doença gástrica

Obstrução parcial

Corpo estranho

Hipertrofia de mucosa

Gastrite crônica não específica

Superficial, hipertrófica, atrófica

Gastrite associada a *Helicobacter*

Gastrite micótica

Ficomicose

Histoplasmose

Parasitas

Physaloptera spp.

Ollulanus spp.

Neoplasia

Linfossarcoma

Adenocarcinoma

Pólipos gástricos benignos

Hipomotilidade gástrica

Refluxo enterogástrico

Dilatação gástrica

Doença esofagiana

Hérnia de hiato

Refluxo gastroesofágico

Esofagite distal

Doença do intestino delgado

Parasitas

Giardia

Nematóides

Doença inflamatória intestinal

Obstrução

Corpo estranho

Neoplasia

Doença fúngica

Doença do intestino grosso

Colite crônica

Obstipação

Doença neurológica

Doença vestibular

Epilepsia

Neoplasia

Fonte: TAMS, T.R. Gastroenterologia de Pequenos Animais. 2ª Ed. Roca, p. 158, 2005

A hematêmese e a melena são comumente causadas por sangramento gástrico decorrente de doença gástrica erosivo-ulcerativa, mas também podem ser causadas por sangramento esofagiano ou de intestino delgado. O sangue digerido no vômito é típico de sangramento gástrico, e o sangue fresco é mais provável ter origem oral ou esofagiana. Fezes enegrecidas podem ser resultado de sangramento de qualquer parte do TGI superior, porém o sangramento gástrico é a causa mais comum de melena (DENOVO, 2005).

O eritograma pode revelar anemia regenerativa ou arregenerativa, conforme a cronicidade da doença. Esta anormalidade é causada pelas perdas sanguíneas gastrintestinais e carência de ferro. O leucograma é variável, podendo apresentar leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda nos casos mais graves (JOHNSON *et. al.*, 1994).

O exame de urina e testes bioquímicos são indicados para descartar doenças sistêmicas. Na presença de lesões nodulares de pele, é recomendada a realização de citologia aspirativa e biópsia, para afastar a possibilidade de mastocitoma (WILLARD, 1992).

A pesquisa de sangue oculto fecal é um teste laboratorial para detectar sangue nas fezes. A positividade deste teste indica hemorragia no trato gastrintestinal. A presença de ancilostomídeos e a ingestão recente de carne podem sugerir um resultado falso-positivo de ulceração no TGI (JOHNSON *et. al.*, 1994).

Os estudos radiográficos são de valor limitado para o diagnóstico de úlcera gástrica. Somente úlceras grandes podem ser detectadas com facilidade em radiografias contrastadas, porém erosões e úlceras menores são de difícil

observação. O alto custo e a baixa sensibilidade deste exame contribuem para sua pouca utilização no diagnóstico de úlcera gástrica (WILLARD, 1995).

A endoscopia (gastroduodenoscopia) é o método mais sensível e específico para a detecção de úlceras gástricas. Este exame permite a visualização completa da mucosa gástrica, facilitando o diagnóstico. A endoscopia permite a obtenção de amostras para posterior análise histopatológica (WILLARD, 1992).

Ao exame endoscópico, as lesões gástricas provocadas pelos AINEs caracterizam-se inicialmente por erosões circulares ou lineares, hemorragia e intensa hiperemia da porção cranial da mucosa duodenal. À medida que persiste o uso desses medicamentos, observa-se a formação de úlceras maiores e mais profundas predominantemente na região do antro pilórico (DOW *et. al.*, 1990).

2.3. Omeprazol

Os inibidores da bomba de prótons (H^+ , K^+ , ATPase) são considerados os mais potentes inibidores da secreção de ácido clorídrico pelas células parietais. Estas drogas constituem um grupo de anti-secretores disponíveis para a terapia clínica de úlceras gástricas. O principal representante é o omeprazol. Na dosagem terapêutica para seres humanos, este agente inibe até 95% da produção normal de ácido clorídrico por mais de 24 horas (MATZ, 1995; WASHABAU, 1996; LAU *et al.*, 2007).

Omeprazol, derivado benzimidazólico, é o primeiro da classe de fármacos conhecidos como inibidores da bomba de prótons, e tem se mostrado bastante eficaz em promover potente inibição da secreção gástrica do ácido clorídrico. Deste modo é utilizado principalmente no tratamento de úlceras gastrointestinais e refluxos gastroesofágicos. É uma substância de caráter lipofílico, e comporta-se como uma base fraca (SOUSA *et al.*, 2005). Verificou-se que a potência do omeprazol é muito aumentada em meio ácido, provavelmente devido a uma alteração na estrutura da bomba protônica da

célula parietal, tornando-a mais susceptível aos efeitos do omeprazol em pH baixo (SILVA, 2002).

Os inibidores da bomba de prótons agem diretamente na etapa final da secreção ácida, bloqueando a enzima H^+ , K^+ , ATPase, e deste modo controlam a liberação do ácido clorídrico independentemente do estímulo que esteja agindo sobre a célula parietal. Os inibidores da bomba de prótons diminuem tanto o volume como a concentração de ácido secretado (HUNT *et al.*, 1995; LAU *et al.*, 2007).

O omeprazol liga-se a enzima H^+ , K^+ , ATPase através de ligações covalentes. Estas ligações são irreversíveis, sendo necessária a síntese de nova enzima H^+ , K^+ , ATPase para que seja retomada a secreção ácida pela célula parietal (HIRSCHOWITZ *et al.*, 1995; WILLARD, 1997).

O omeprazol é uma pró-droga, que é absorvida no intestino delgado e, pela corrente sanguínea, chega até as células parietais da mucosa gástrica, onde se concentra nos canalículos de secreção. Como esta droga é uma base fraca, em um ambiente extremamente ácido ela é convertida a sulfenamida em uma reação catalisada pela própria acidez. A sulfenamida, a forma ativa do omeprazol, fica carregada de íons H^+ e reage exclusivamente com cisteínas presentes na subunidade α da enzima H^+ , K^+ , ATPase, tornando-a inativa (HIRSCHOWITZ *et al.*, 1995).

Administra-se o omeprazol por via oral, em forma de cápsulas com grânulos revestidos por uma cobertura resistente a acidez gástrica. Essa cobertura será destruída no duodeno em pH acima de 6,1, para liberar o princípio ativo. É importante saber que, embora o omeprazol seja estável em pH neutro, ele é destruído pelo ácido intragástrico. Como consequência, se microgrânulos forem rompidos, por exemplo, e se o paciente mastigar ou esmagar o comprimido revestido, o pH neutro da boca e do esôfago destruirão esses microgrânulos e a substância será degradada pelo ácido do estômago. Assim, uma das recomendações é que os comprimidos não devem ser esmagados nem mastigados. A sua absorção ocorre no intestino delgado e é geralmente completada entre 3-6 horas. A ingestão concomitante de alimentos não influi na sua biodisponibilidade. Se o omeprazol fosse liberado no interior

do estômago, a conversão para sulfenamida ocorreria neste local e ela não conseguiria atingir as células parietais (HIRSCHOWITZ *et al.*, 1995).

O omeprazol inibe a secreção ácida por 24 horas, requerendo uma única administração diária. Comparativamente, a cimetidina suprime a secreção ácida por um curto período de tempo, necessitando de várias aplicações durante o dia. Em base molar, o omeprazol é 5 a 10 vezes mais potente na redução da produção de ácido clorídrico que a cimetidina (WILLARD, 1995).

Em seres humanos, o omeprazol foi significativamente mais eficiente do que a ranitidina no tratamento de pacientes com úlceras gástricas ocasionadas pelo uso de AINEs (FORRESTER *et al.*, 1989; YEOMANS, *et al.*, 1998).

Em cães com úlceras gástricas provocadas mecanicamente e gastropatia induzida pelo ácido acetilsalicílico, observou-se que o grupo tratado com omeprazol apresentou melhores resultados do que os tratados com cimetidina ou placebo (MATZ, 1995).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Todos os procedimentos envolvendo experimentação animal, desde a indução da gastropatia ulcerativa, avaliações clínicas, avaliações endoscópicas, bem como o tratamento para a cura da gastropatia ulcerativa induzida e restabelecimento dos animais foram realizados sob a supervisão do médico veterinário Paulo Renato dos Santos Costa, inscrito no CRMV-MG, sob número 5430, seguindo as Normas de Conduta para o uso de animais no ensino, pesquisa e extensão do DVT/UFV.

Os procedimentos que envolveram experimentação animal foi aprovado pela Comissão de Ética do Departamento de Veterinária da UFV, sob protocolo número 06/2010.

3.1. Local de realização do experimento e seleção dos animais

O experimento foi desenvolvido no Hospital Veterinário do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa em Minas Gerais (FIGURA 2).



FIGURA 2 - Instalação do Hospital Veterinário (DVT-UFV) onde se realizou algumas avaliações endoscópicas.

Foram utilizados oito cadelas clinicamente saudáveis, SRD, adultas, pesando entre 9 e 28 kg. As cadelas foram vermifugadas e vacinadas antes de entrar na fase experimental. Durante o estudo foram alimentadas com ração comercial de boa qualidade e água *ad libitum*.

Os cães foram oriundos do canil experimental (FIGURA 3) do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa. Os animais foram mantidos em canil com baias de alvenaria, de 8 m², contendo quatro animais por baia (FIGURA 4). Inicialmente foram submetidos a um período de quarentena de 15 dias, para depois ingressarem no experimento.

Todos os animais foram avaliados por videoendoscopia, antes de iniciar o experimento, com o objetivo de descartar animais portadores de lesões gástricas pré existentes.



FIGURA 3 - Instalações do canil experimental do DVT-UFV.



FIGURA 4 - Baias de alvenaria onde os animais foram alojados durante o estudo.

3.2. Indução da gastropatia ulcerativa

Após a seleção e o período de adaptação, a gastropatia ulcerativa foi induzida, conforme metodologia adaptada de NETO (1991).

O Hidróxido de Sódio (NaOH) também conhecido como soda cáustica (FIGURA 5) é um hidróxido cáustico com aplicação industrial e ocasionalmente uso doméstico na desobstrução de encanamentos. A partir do produto disponível para uso doméstico foi preparada uma solução aquosa a 40% (FIGURA 6) com propriedade cáustica para a indução da gastropatia ulcerativa.



FIGURA 5 - Apresentação comercial da soda cáustica disponível para uso doméstico. Em destaque informações contidas no rótulo acerca do princípio ativo, composição, grau de pureza e forma de apresentação do produto.



FIGURA 6 - Apresentação em escamas do Hidróxido de Sódio e seu aspecto após diluição em água.

Após diluição do produto, com o auxílio de um dispositivo para instilação da solução cáustica via canal de trabalho, do equipamento de endoscopia, foi instilado 0,1 ml de Hidróxido de Sódio a 40% sobre a mucosa gástrica da região do antro pilórico (FIGURA 7, 8 e 9).



FIGURA 7 - Dispositivo para aplicação da solução via canal de trabalho do endoscópio. Em detalhe conector do canal de trabalho do videoendoscópio.



FIGURA 8 - Ilustração do dispositivo para aplicação da solução cáustica, em destaque a inserção do dispositivo no canal de trabalho do endoscópio.

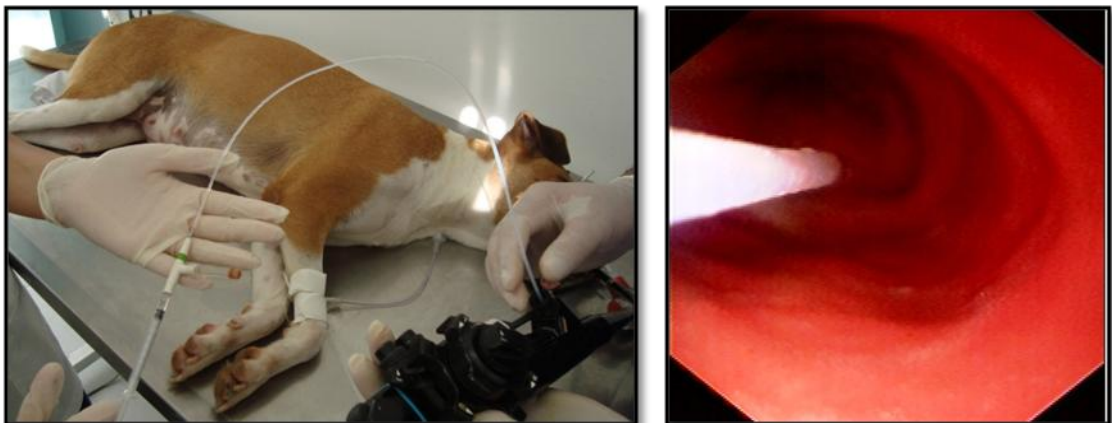


FIGURA 9 - Sequenciamento da introdução do dispositivo de administração do cáustico. Em destaque imagem endoscópica na região de antro pilórico (região alvo da indução da gastropatia ulcerativa).

3.3. Delineamento experimental

Os oito animais com gastropatia ulcerativa induzida foram acompanhados clinicamente e por exames endoscópicos semanais do trato

gastrointestinal anterior, recebendo placebo a cada 24 horas até a completa cicatrização das lesões.

Esses animais ficaram em repouso durante seis semanas e ao término desse período, submetidos a nova endoscopia para constatar cicatrização das lesões e realização de nova indução de gastropatia ulcerativa utilizando a mesma metodologia descrita anteriormente.

Os animais foram novamente acompanhados clinicamente, e por exames endoscópicos semanais, e desta vez receberam tratamento com omeprazol (1 mg/Kg), por via oral, a cada 24 horas, até verificação endoscópica da resolução da gastropatia ulcerativa.

3.4. Avaliações laboratoriais

Foram colhidas amostras de sangue para avaliação hematológica na fase de seleção dos animais e ao término do estudo.

3.5. Avaliações endoscópicas

As avaliações endoscópicas foram realizadas nos seguintes momentos: seleção dos animais, indução da gastropatia ulcerativa, confirmação da gastropatia ulcerativa (24 horas após a indução) e semanalmente até ocorrer a cicatrização das lesões.

Após jejum hídrico e alimentar de 12 horas, os animais foram submetidos a medicação pré-anestésica (acepromazina 0,1 mg/kg IV) e dimeticona (1 gota/kg VO), indução anestésica com propofol (6 mg/kg IV) e manutenção anestésica com isoflurano (FIGURA 10).

O equipamento utilizado foi um videoendoscópio de 1m de comprimento por 9,8 mm de diâmetro externo, conectado a um monitor de vídeo de alta definição e acoplado a um microcomputador equipado com software para captura e digitalização das imagens endoscópicas (FIGURA 11 e 12).

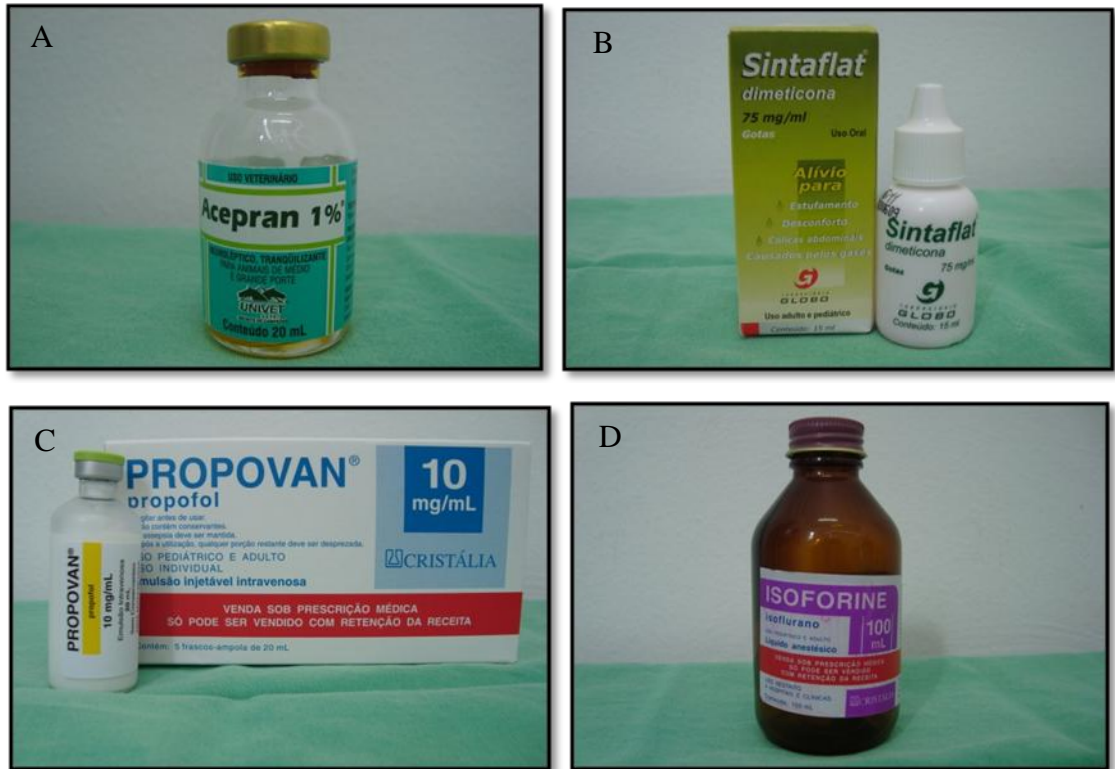


FIGURA 10 - Fármacos utilizados respectivamente na medicação pré-anestésica (A), preparo endoscópico (B), indução anestésica (C) e manutenção anestésica (D).



FIGURA 11 - Recinto onde se realizaram as avaliações endoscópicas demonstrando o equipamento de videoendoscopia e ao lado o computador equipado com um software de captura de imagens. Em destaque o animal sob anestesia geral inalatória pronto para o início do exame endoscópico.



FIGURA 12 - Introdução do videoendoscópio em TGI. Plano geral da execução da avaliação endoscópica.

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

A mucosa gástrica foi avaliada utilizando uma adaptação do ciclo evolutivo da úlcera péptica (FIGURA 13) da medicina humana, em que o aspecto endoscópico da úlcera gástrica é tipificado, de acordo com o grau de cicatrização da mucosa gástrica. Dessa forma o aspecto endoscópico da úlcera gástrica foi avaliado de acordo com o referido critério, sendo atribuídos escores para as diferentes fases de cicatrização (QUADRO 1).

Úlcera ativa (A): caracterizada por uma escavação mucosa, cuja base é recoberta por uma espessa camada de fibrina. É subdividida em fase A1 e A2.

A1: muito suja com restos necróticos ou depósito hemático, com bordas edemaciadas e irregulares, geralmente sem convergência de pregas.

A2: também chamada de crônica, se apresenta com forma regular, arredondada ou ovalada, com margens regulares sem edema, com leve hiperemia, tênue convergência de pregas e fundo fibrinoso ainda espesso, porém limpo e claro.

Úlcera em cicatrização (fase H de *Healing*): é caracterizada por fenômenos reparativos em suas bordas, com fina camada de fibrina recobrendo seu fundo. É subdividida em H1 e H2.

H1: exibe nítida convergência de pregas para área recoberta por fibrina clara, ao redor da qual se observa halo de tecido deprimido hiperêmico, onde terminam, regularmente, as pregas.

H2: fase final de cicatrização com predomínio da área hiperêmica, no centro da qual se nota tênue camada de fibrina.

Úlcera cicatrizada (S de *Scar*): caracterizada pela ausência de fibrina. É subdividida em S1 e S2.

S1 (cicatriz vermelha): há convergência de pregas regulares para área deprimida, hiperêmica (tecido de reparação exposto), que indica ainda uma cicatriz instável, que pode novamente ulcerar pelo abandono do tratamento.

S2 (cicatriz branca): a hiperemia desaparece totalmente, substituída por uma área ou linha esbranquiçada, recoberta por mucosa, para onde convergem pregas mucosas regulares, constituindo-se assim uma úlcera totalmente cicatrizada, com cicatriz estável.

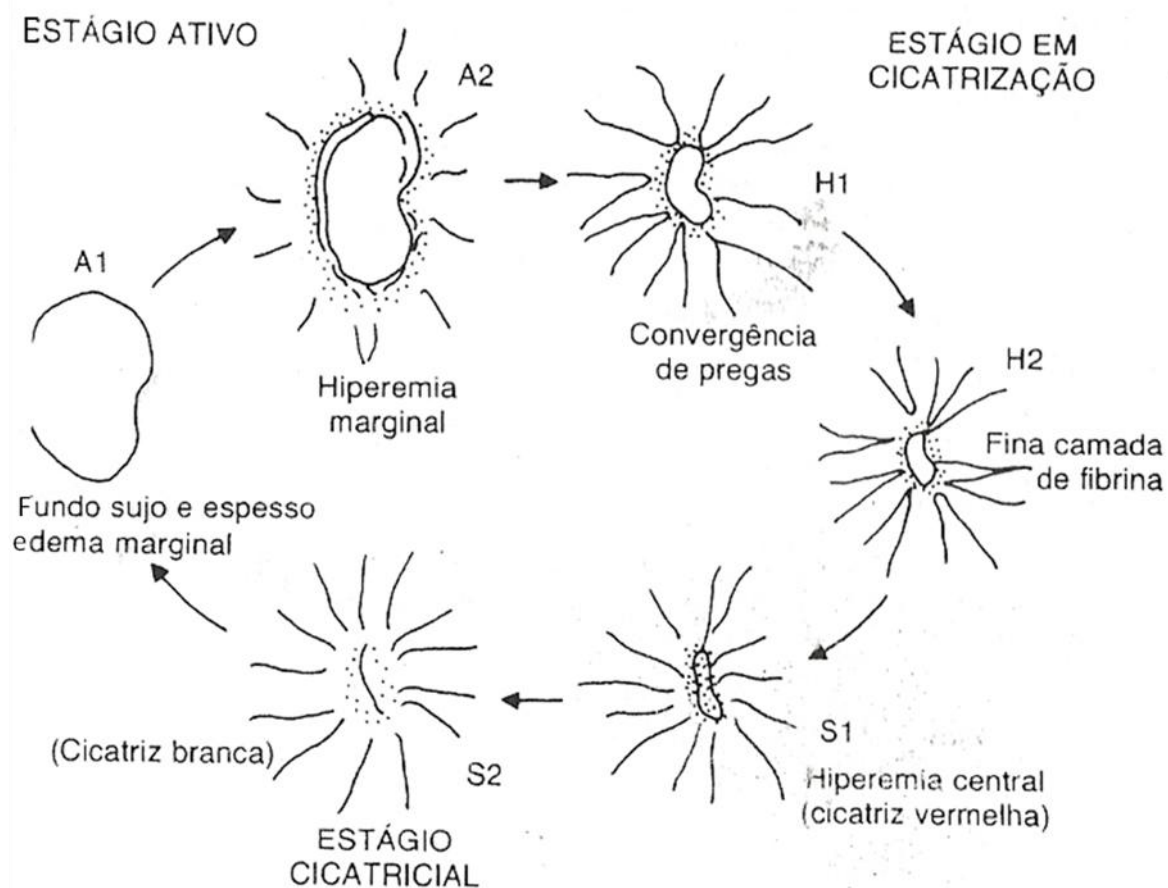


FIGURA 13 – Ciclo evolutivo da úlcera péptica. Fonte: adaptado de SAKITA, T. (1973).

Estágio Lesional	Escore atribuído
Sem lesão	0
Fase A1	6
Fase A2	5
Fase H1	4
Fase H2	3
Fase S1	2
Fase S2	1

QUADRO 1 – Escores atribuídos para as diferentes fases do estágio lesional do ciclo evolutivo da úlcera péptica.

4 – Análise Estatística

As variáveis qualitativas relacionadas ao grau de lesões da mucosa gástrica, foram submetidas ao teste não-paramétrico de Wilcoxon.

Os valores laboratoriais antes e após o tratamento foram avaliados por análise estatística descritiva.

5. RESULTADOS

5.1. Avaliações clínicas

5.1.1. Grupo Controle

Neste grupo foi evidente em todos os animais episódios de hematêmese e perda de sangue nas fezes, após a indução da gastropatia ulcerativa, não sendo, entretanto possível precisar a frequência e a intensidade para cada animal, uma vez que os mesmos permaneceram em baias coletivas durante o estudo.

A perda de peso foi em média de 8,4% com maior intensidade na primeira semana após indução onde os animais exibiam sinais clínicos de desidratação, com gradual recuperação nas semanas subsequentes.

Os episódios de hematêmese persistiram somente durante a primeira semana, contudo foi verificado melena nas baias até 15 dias.

5.1.2. Grupo Omeprazol

Neste grupo também foi evidente em todos os animais episódios de hematêmese e perda de sangue nas fezes, após a indução da gastropatia ulcerativa, e da mesma forma não foi possível precisar a frequência e a intensidade para cada animal, uma vez que os mesmos permaneceram em baias coletivas durante o estudo.

A perda de peso foi em média de 2,3% com maior intensidade na primeira semana após a indução, porém os animais desse grupo não exibiram sinais clínicos de desidratação.

Os episódios de hematêmese foram verificados somente até o terceiro dia pós indução, e melena foi observado nas baias até 7 dias.

5.2. Avaliações laboratoriais

A análise das avaliações hematológicas realizadas em dois momentos (antes do estudo e ao término do estudo) revelou anemia em ambos os grupos ao término do experimento.

Ao término do estudo verificou-se que os animais apresentaram diminuição do hematócrito, no número de hemácias, nos valores de hemoglobina e na contagem plaquetária, em comparação com os valores obtidos antes do início do experimento.

O hematócrito teve redução média de 26,70% no grupo controle (de 41,84% para 30,67%) em comparação ao valor médio antes do estudo, e de 14,45% no grupo omeprazol (de 42,96 para 36,75).

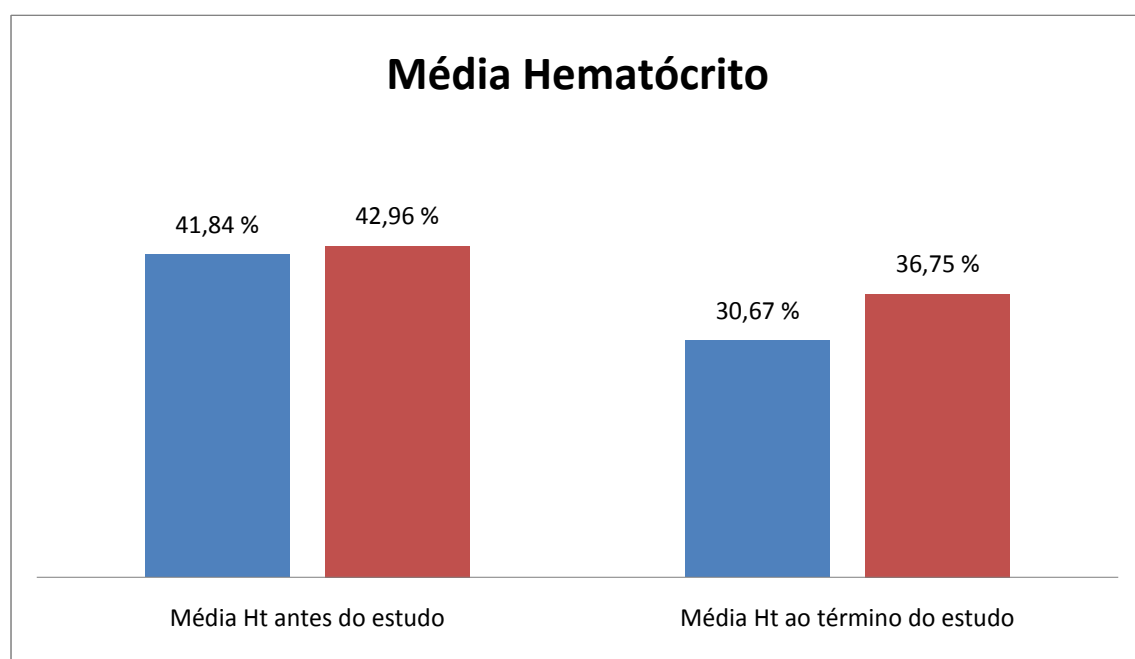


GRÁFICO 1 - Valores da média do hematócrito (%) dos animais do grupo controle e do grupo omeprazol antes do início do estudo e ao término do estudo.

O número de hemácias teve redução média de 24,96% no grupo controle (passando de $6,41 \times 10^6/\text{mm}^3$ para $4,81 \times 10^6/\text{mm}^3$) e de 17,52% no grupo omeprazol (passando de $6,45 \times 10^6/\text{mm}^3$ para $5,32 \times 10^6/\text{mm}^3$).

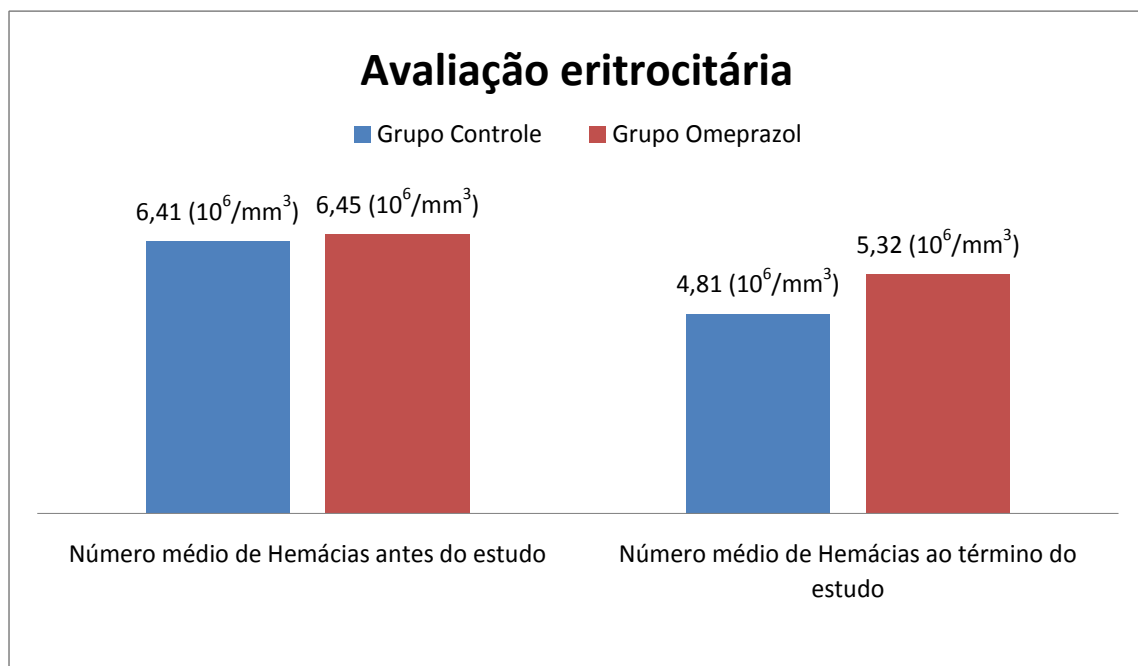


GRÁFICO 2 - Valores da média do número de Hemácias/ mm^3 dos animais do grupo controle e do grupo omeprazol antes do início do estudo e ao término do estudo.

A dosagem de hemoglobina teve redução média de 16,42% no grupo controle (passando de 12,79 g/dl para 10,69 g/dl) e de 21,60% no grupo omeprazol (passando de 13,84 g/dl para 10,85g/dl).

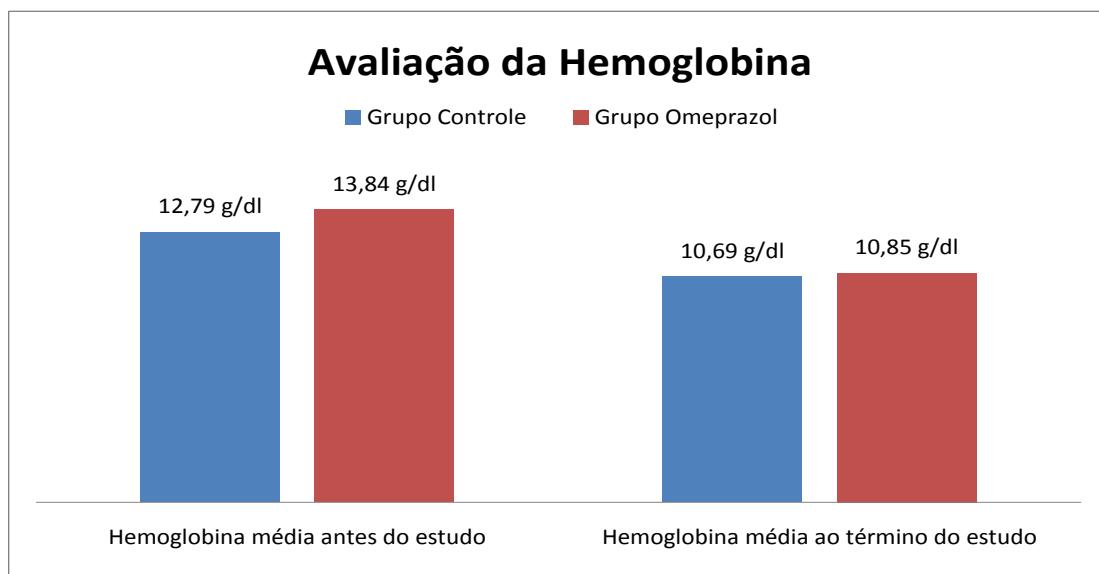


GRÁFICO 3 - Valores médios da hemoglobina (g/dl) dos animais do grupo controle e grupo omeprazol antes do início do estudo e ao término do estudo.

A contagem global leucocitária apresentou variação desprezível com redução de 0,93% no grupo controle e no grupo omeprazol houve redução de 22,22%.

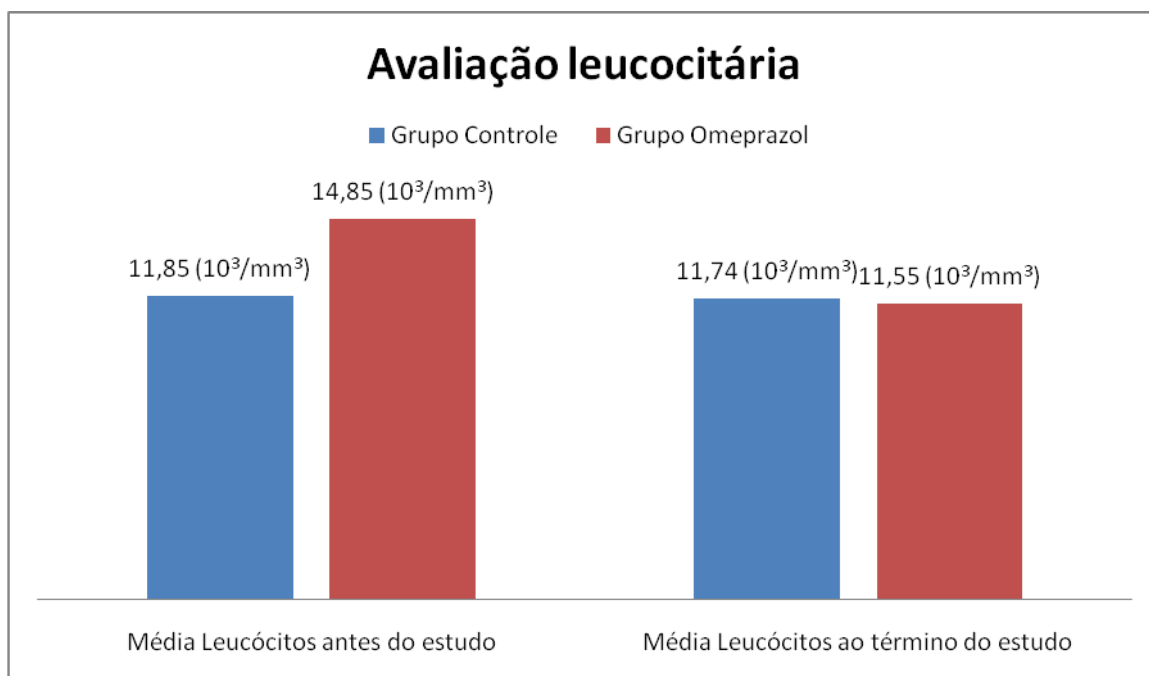


GRÁFICO 4 - Valores da média do número de leucócitos/ mm^3 dos animais do grupo controle e grupo omeprazol antes do início do estudo e ao término do estudo.

A contagem plaquetária sofreu redução média de 22,22% no grupo controle e de 12,66% no grupo omeprazol.

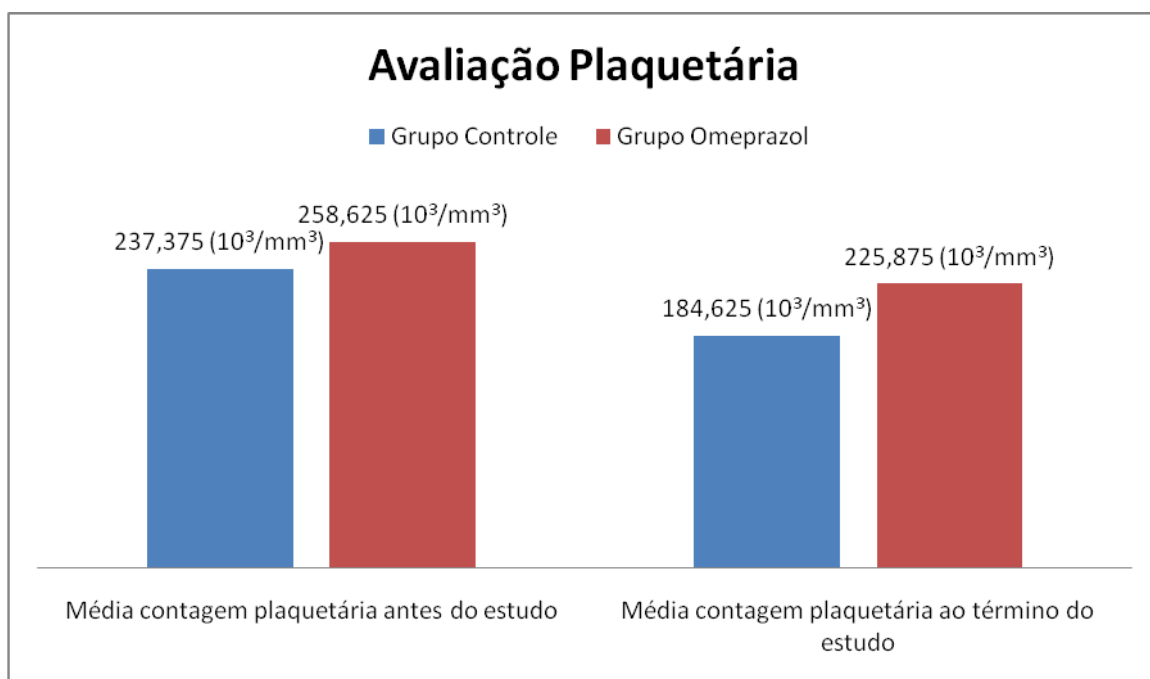


GRÁFICO 5 - Valores da média da contagem plaquetária/ mm^3 dos animais do grupo controle e grupo omeprazol antes do início do estudo e ao término do estudo.

5.3. Avaliações endoscópicas

Na primeira avaliação endoscópica, realizada antes do estudo, em todos os animais, não foi constatado nenhuma alteração na mucosa gástrica (FIGURA 14).

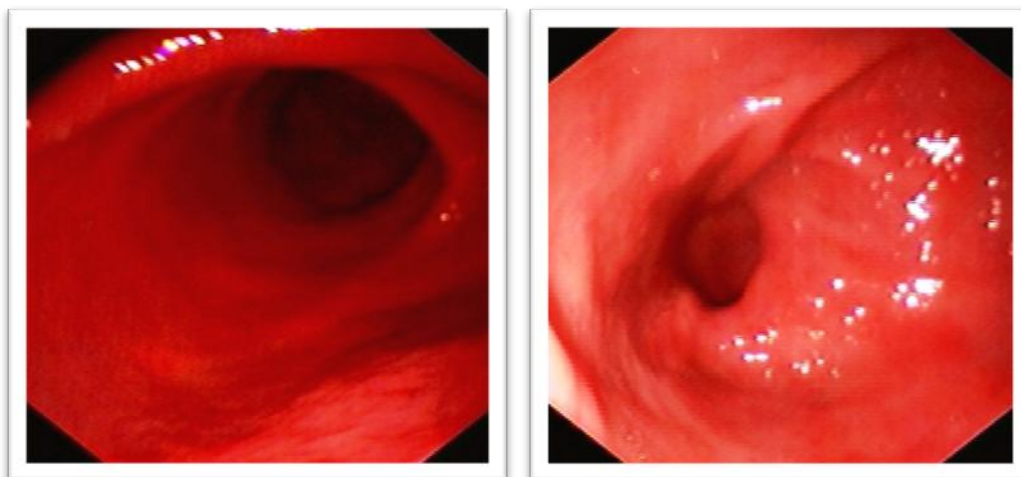


FIGURA 14 - Mucosa gástrica em região de antro pilórico sem lesão pré-existente.

5.3.1. Grupo Controle

Na primeira avaliação endoscópica realizada para descartar a possibilidade de lesões pré-existentes, todos os animais apresentaram integridade na mucosa gástrica, portanto estando aptos para a indução da gastropatia ulcerativa, conforme descrito na metodologia. No dia seguinte a indução, era realizada nova avaliação endoscópica para verificação das lesões produzidas pela indução (FIGURA 15), e a partir daí as avaliações endoscópicas foram realizadas semanalmente (FIGURA 16, 17, 18 e 19).

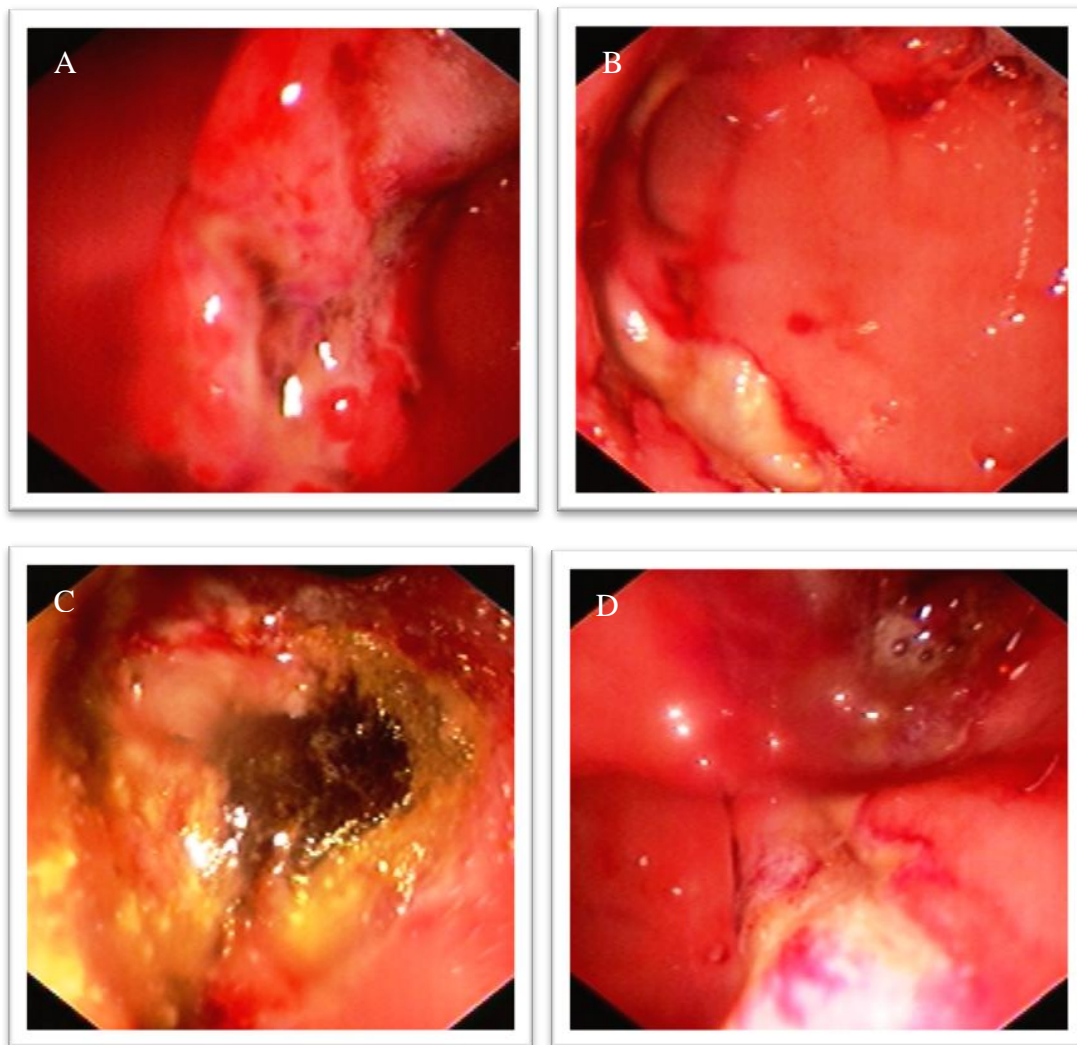


FIGURA 15 - Representação de 4 animais (animais 3 (A),4 (B),6 (C) e 8 (D) respectivamente) do grupo controle revelando úlcera ativa em Fase A1, caracterizada por uma escavação mucosa, cuja base é recoberta por uma espessa camada de fibrina, muito suja com restos necróticos ou depósito hemático, com bordas edemaciadas e irregulares, sem convergência de pregas.



FIGURA 16 – Animal 2 com úlcera em processo de cicatrização (Fase H1), caracterizada por fenômenos reparativos em suas bordas, exibe nítida convergência de pregas para área recoberta por fibrina clara, ao redor da qual se nota halo de tecido deprimido hiperêmico, onde terminam, regularmente, as pregas.

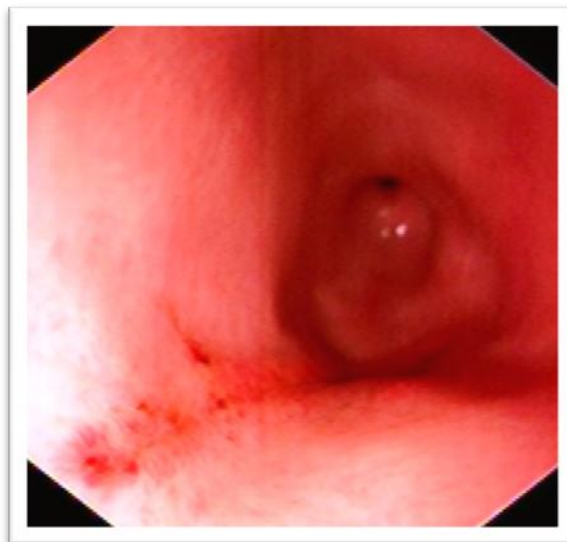


FIGURA 17 – Animal 1 em fase final de cicatrização (Fase H2) há predomínio da área hiperêmica, no centro da qual se nota tênue camada de fibrina.

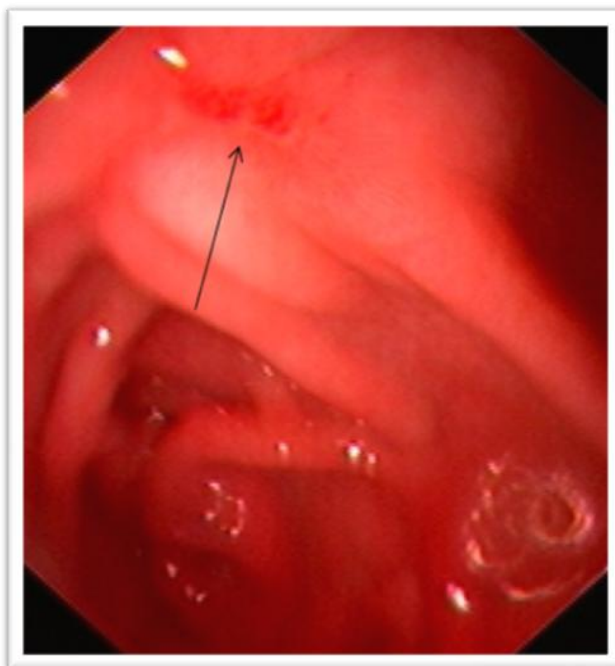


FIGURA 18 – Animal 5 em fase S1 caracterizada pela ausência de fibrina, área deprimida, hiperêmica (tecido de reparação exposto), que indica ainda uma cicatriz instável, que pode novamente ulcerar pelo abandono do tratamento.



FIGURA 19 – Animal 3 em Fase S2 (cicatriz branca): a hiperemia desaparece totalmente, substituída por uma área ou linha esbranquiçada, recoberta por mucosa, para onde convergem pregas mucosas regulares, constituindo-se assim uma úlcera totalmente cicatrizada, com cicatriz estável.

As avaliações endoscópicas no grupo controle perduraram até 42 dias após a indução da gastropatia ulcerativa, quando se constatou a completa cicatrização em todos os animais (QUADRO 2).

Animal	Estágio lesional – Grupo Controle							
	Antes	24h após	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias	35 dias	42 dias
1	0	6	4	4	4	3	2	0
2	0	6	6	4	3	2	1	0
3	0	6	4	4	1	1	0	0
4	0	6	4	3	2	1	0	0
5	0	6	4	1	1	1	0	0
6	0	6	6	3	2	1	0	0
7	0	6	4	3	2	1	0	0
8	0	6	6	4	3	1	0	0
Média	0	6	4,75	3,25	2,25	1,375	0,375	0

QUADRO 2 - Graduação dos escores lesionais dos animais do grupo controle

5.3.2. Grupo Omeprazol

Após a completa cicatrização da gastropatia ulcerativa induzida no grupo controle, os animais ficaram durante 6 semanas em repouso. A partir daí foi induzida novamente a gastropatia ulcerativa, conforme metodologia descrita anteriormente.

No dia seguinte a indução, foi realizada avaliação endoscópica para verificação das lesões produzidas pela indução (FIGURA 20), e a partir daí as avaliações endoscópicas foram realizadas semanalmente (FIGURAS 21 e 22).

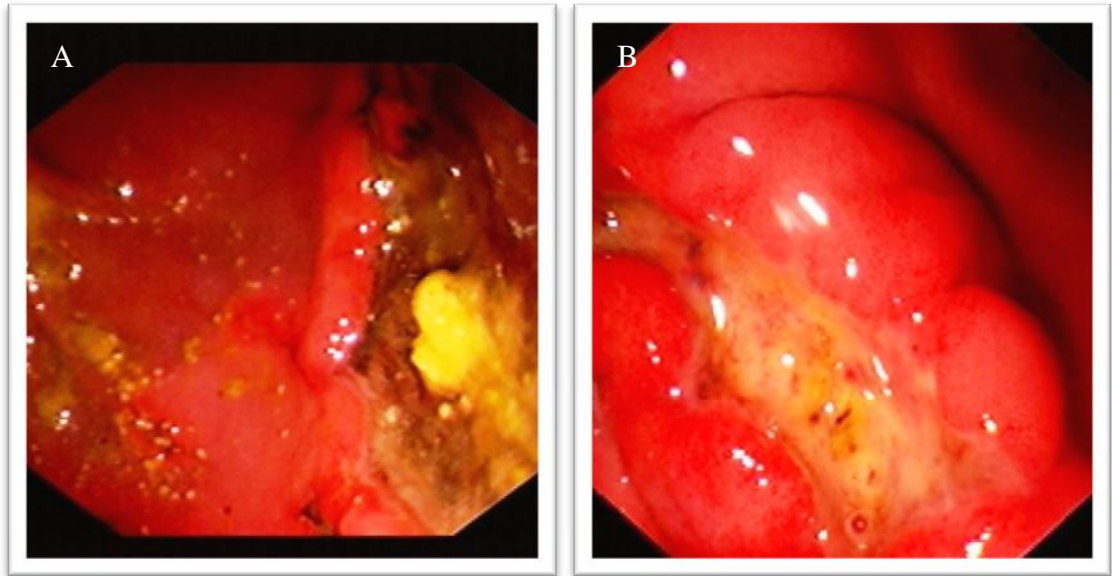


FIGURA 20 – Animais 7 (A) e 8 (B) do grupo omeprazol revelando úlceras ativas em Fase A1, caracterizadas por uma escavação mucosa, cuja base é recoberta por uma espessa camada de fibrina, muito suja com restos necróticos, com bordas edemaciadas e irregulares, sem convergência de pregas.

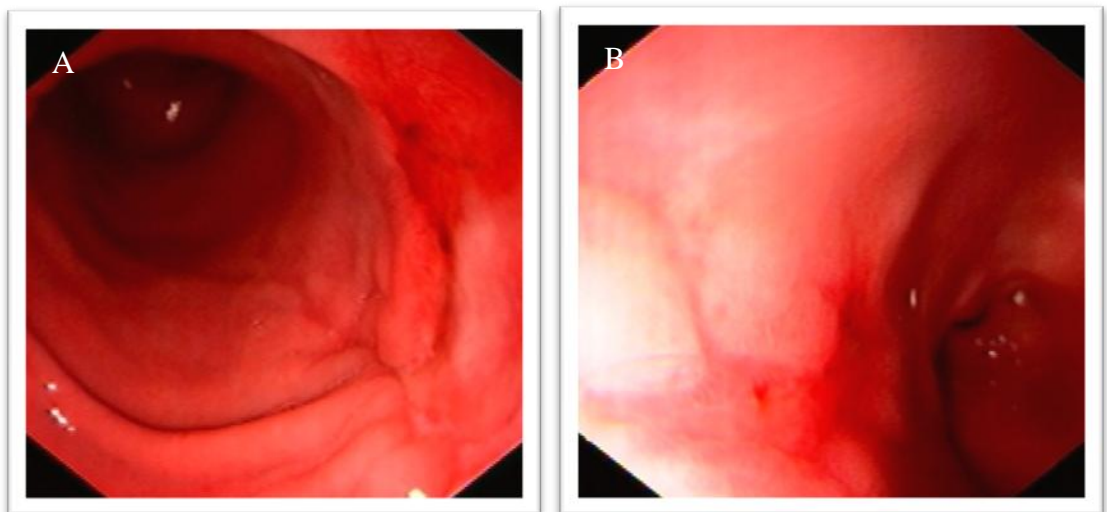


FIGURA 21 – Animal 3 (A) do grupo omeprazol com úlcera em processo de cicatrização (Fase H1), exibindo convergência de pregas, ao redor da qual se nota halo de tecido deprimido hiperêmico. Animal 1 (B) do grupo omeprazol em Fase H2 com predomínio da área hiperêmica, no centro da qual se nota tênue camada de fibrina.

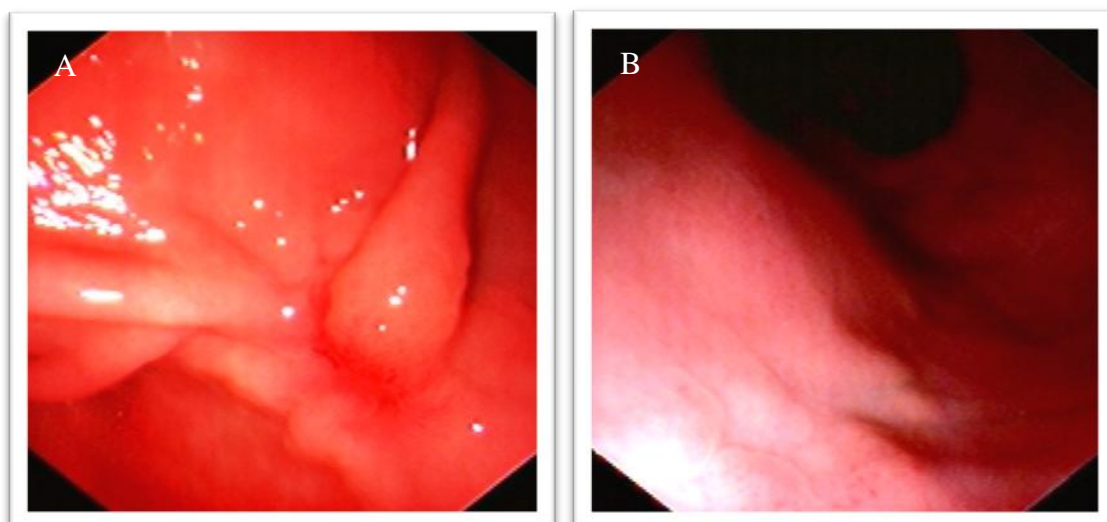


FIGURA 22 – Animal 2 (A) do grupo omeprazol em fase S1 com área deprimida, hiperêmica. Animal 4 (B) do grupo omeprazol em fase A2 (cicatriz branca), nota-se que a hiperemia desaparece totalmente, substituída por uma área ou linha esbranquiçada.

As avaliações endoscópicas no grupo omeprazol perduraram até 28 dias após a indução da gastropatia ulcerativa, quando se constatou a completa cicatrização em todos os animais (QUADRO 3).

	Estágio lesional – Grupo Omeprazol					
Animal	Antes	24h após	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
1	0	6	3	1	0	0
2	0	6	3	2	1	0
3	0	6	3	2	1	0
4	0	6	3	1	0	0
5	0	6	4	3	1	0
6	0	6	3	2	1	0
7	0	6	3	2	1	0
8	0	6	6	1	0	0
Média	0	6	3,5	1,75	0,625	0

QUADRO 3 - Graduação dos escores lesionais dos animais do grupo omeprazol.

5.4. Análise estatística

Os resultados médios dos grupos para a variável estágio lesional da mucosa gástrica, observada pela avaliação endoscópica foram comparadas por análise de variância não paramétrica através do teste de Wilcoxon a um nível de significância de 5%. A análise estatística foi feita utilizando o software GraphPad InStat, aplicando o teste de Wilcoxon ($p < 0,05$).

O grau de lesão da mucosa gástrica conforme o estágio lesional nos animais do grupo controle foi significativamente maior do que nos animais do grupo omeprazol.

O grau de lesão da mucosa gástrica teve diferença estatística significativa a partir dos 7 dias, momento em que foi realizada a primeira endoscopia após o início do tratamento (QUADRO 4 e GRÁFICO 5).

	Escore médio para estágio lesional da mucosa gástrica	
	Grupo Controle	Grupo Omeprazol
Antes	0 ^a	0 ^a
24h após	6 ^a	6 ^a
7 dias	4,75 ^a	3,5 ^b
14 dias	3,25 ^a	1,75 ^b
21 dias	2,25 ^a	0,625 ^b
28 dias	1,375 ^a	0
35 dias	0,375 ^a	-
42 dias	0	-

QUADRO 4 – Escores médios para o estágio lesional da mucosa gástrica nos diferentes momentos do estudo, para os grupos controle e omeprazol. Para a variável analisada letras minúsculas diferentes representam diferença estatística em nível de significância de 5%.

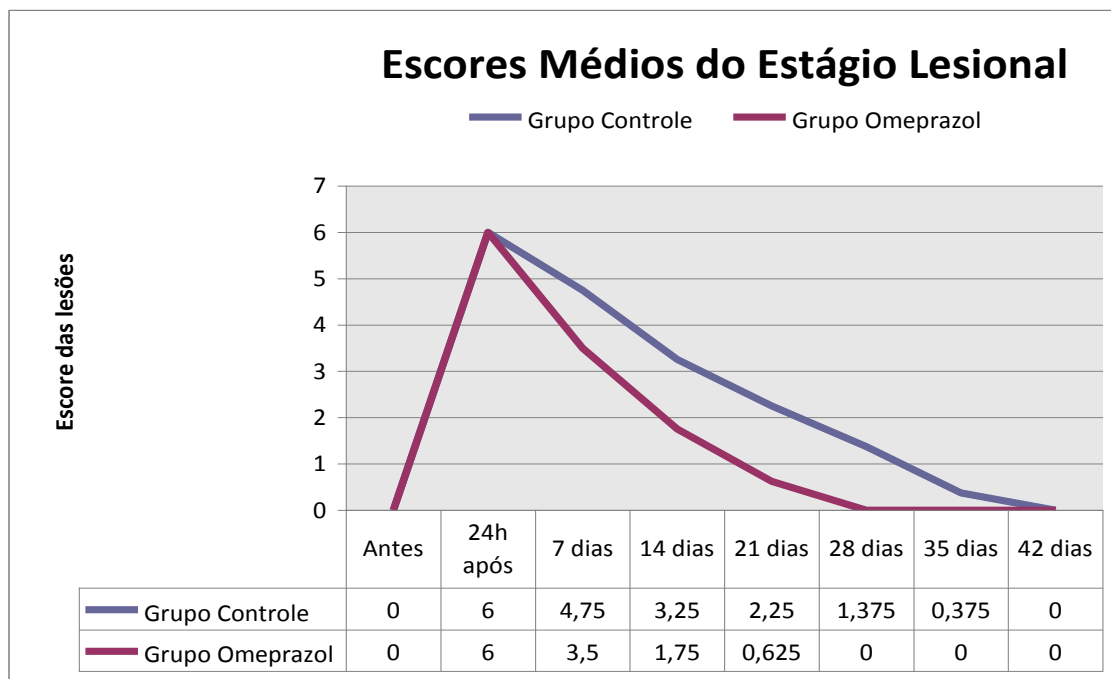


GRÁFICO 6 – Representação gráfica dos escores do estágio lesional da mucosa gástrica nos diferentes momentos do estudo, para os grupos controle e omeprazol.

6. DISCUSSÃO

Diversos autores (REEVES, 1920; BONNEAU *et al.*, 1972; DOW *et al.*, 1990; PROKOPIW *et al.*, 1991; WILLARD, 1995; GUILFORD e STROMBECK, 1996; KORE, 1997; SULLIVAN E YOLL, 1998; ANTHONY, 1999; STURGES, 2001; MICHAUD *et al.*, 2004), afirmam que a região do antro pilórico é a mais susceptível para a ocorrência de lesões erosivas/ulcerativas. Essa foi a razão para indução da gastropatia ulcerativa em antro pilórico, nesse estudo. A maior susceptibilidade dessa região é explicada pela anatomia microvascular, visto que, na espécie canina observam-se poucas anastomoses entre os capilares superficiais do antro e piloro, em comparação com outras regiões (DELANEY e GRIM, 1965).

TAMS (2005) afirma que presença ou ausência de úlceras é determinada pela delicada interação entre a secreção de ácido clorídrico e a resistência da mucosa gástrica. Durante o estudo em três animais, apesar do protocolo padrão de indução da úlcera, houve falha na ulceração, possivelmente nesses animais o fator de agressão (hidróxido de sódio) não sobrepoujou os mecanismos de citoproteção gástrica, dessa forma esses animais não puderam participar do experimento.

A êmese foi observada em todos os animais participantes do estudo, concordando com WILLARD (1995) e DENOVO (2005) que afirmam ser o sinal clínico mais comum em animais portadores de ulceração gástrica o vômito. WILLARD (1992) relata também a ocorrência de anorexia, hematêmese, melena, mucosas pálidas, desidratação, dor epigástrica e perda de peso em portadores de úlcera gástrica. O quadro clínico verificado no presente estudo é compatível ao descrito por WILLARD (1992), observado com maior frequência em animais do grupo controle, o mesmo autor cita a possibilidade da ocorrência de sinais de septicemia quando há perfuração da parede gástrica e peritonite, tal possibilidade não ocorreu em nenhum animal participante do estudo.

JOHNSON *et al.* (1994) descrevem que o eritrograma em animais portadores de úlcera gástrica, pode revelar anemia. O presente trabalho reforça

essa observação, mostrando que as perdas sanguíneas gastrintestinais decorrentes da gastropatia ulcerativa causam quadro anêmico. A anemia foi mais acentuada nos animais do grupo controle, entretanto os animais do grupo omeprazol, ainda que de maneira mais branda, também revelaram quadro anêmico. Em outro estudo COSTA (2000) ao verificar o efeito protetor do omeprazol e do sucralfato em úlcera gástrica induzida por flunixin meglumine em cães, também constatou que ao final do estudo todos os cães apresentaram anemia.

JOHNSON et al. (1994) ponderam que o leucograma em cães com úlcera gástrica é variável, podendo apresentar leucocitose com neutrofilia e desvio a esquerda nos casos mais graves. Nesse experimento não foi observado em nenhum cão leucocitose nem leucopenia, todas as variações leucocitárias ocorreram dentro dos valores de referência para a espécie.

Em um estudo randomizado e duplo-cego YEOMANS et al. (1998), compararam omeprazol com ranitidina em 541 pacientes humanos com erosões ou úlceras em estômago ou duodeno em decorrência do uso prolongado de AINEs. Após oito semanas, a cicatrização em todos os tipos de lesão ocorreu em 80% dos pacientes que receberam omeprazol contra 63% para pacientes que receberam ranitidina. Diante dos melhores resultados terapêuticos com o omeprazol verificados na literatura, nesse estudo optou-se por este fármaco em detrimento de outras possibilidades de fármacos com ação antissecretória.

CARVALHO (2000), aponta a endoscopia como método de escolha para diagnóstico da úlcera gástrica, pois permite a caracterização da lesão, possibilitando verificar o estágio lesional (se cicatrizada ou ativa). Durante o estudo verificou-se diferença estatística significativa na avaliação dos escores médios dos estágios lesionais da mucosa gástrica. Nos animais do Grupo Controle, que eram tratados com placebo, para a completa resolução (de todos os animais) da lesão gástrica induzida foram necessários 42 dias, em detrimento dos 28 dias verificados nos animais do Grupo Omeprazol. Dado que corrobora com HOOGERWERF & PASRICHA (2005) que afirmam que o omeprazol está indicado no tratamento de úlceras gástricas, visto que, sua

ação na inibição da produção de ácido clorídrico contribui para a resolução das lesões erosivo/ulceradas da mucosa gastroduodenal.

Durante o estudo foi constatado, em ambos os grupos, que a recuperação clínica ocorreu antes da recuperação endoscópica. No Grupo Controle os animais exibiram manifestações clínicas como hematêmese, melena, desidratação e perda de peso que cessaram totalmente com 15 dias após a indução da gastropatia ulcerativa, todavia, durante as avaliações endoscópicas verificou-se que a completa cicatrização gástrica, em todos os animais, somente ocorreu com 42 dias após a indução. No Grupo Omeprazol os animais exibiram manifestações clínicas como hematêmese (cessou no terceiro dia pós indução) e melena (observada até o sétimo dia pós indução), porém, somente aos 28 dias pós indução da gastropatia ulcerativa foi constatada completa cicatrização gástrica em todos os animais pertencentes a esse grupo.

Diante disso, percebe-se ser inadequado basear a duração a terapia da gastropatia ulcerativa na remissão dos sinais clínicos, visto que, o estudo demonstrou, em ambos os grupos, que ainda haviam lesões ativas quando houve remissão dos sinais clínicos. Dessa forma, com a interrupção precoce do tratamento os pacientes ficam sujeitos a possíveis complicações de ulcerações gastrointestinais incluindo hemorragias, perfurações gastroduodenais, esofagites de refluxo conforme apontam diversos autores (FORSYTH *et al.*, 1996; WILLARD, 1997; BICALHO, 2001)

Na literatura revisada não foi encontrada nenhum trabalho que proporcionasse dados sobre o desenvolvimento de úlcera gástrica com utilização de hidróxido de sódio em cães, analisando-se desde a agressão inicial até a fase de cicatrização. CARDOSO & HERNANDEZ (2007) observaram que o estômago canino apresenta similaridade anátomo-fisiológica com o estômago humano, inclusive referem que as lesões gástricas se localizam nas mesmas regiões anatômicas em ambas as espécies, demonstrando a importância do uso desses animais para o estudo da fisiologia gástrica humana, além de servir como modelo experimental para estudos

posteriores de diversos agentes terapêuticos sobre as lesões gástricas, propiciando condições de enriquecimento científico e médico.

7. CONCLUSÕES

A partir da análise dos resultados obtidos no presente trabalho pode-se concluir que:

- O hidróxido de sódio a 40% mostrou-se adequado na reprodução experimental de uma gastropatia ulcerativa aguda.
- O omeprazol favoreceu a cicatrização reduzindo significativamente as lesões ulcerativas da mucosa gástrica.
- A remissão dos sinais clínicos ocorre antes da cicatrização endoscópica. Portanto os antiácidos devem ser empregados mesmo após a melhora dos sinais clínicos.
- A interrupção da terapêutica de gastropatia ulcerativa baseada na remissão dos sinais clínicos é inadequada, visto que, mesmo com a remissão dos sinais clínicos ainda persistiam as lesões na mucosa gástrica.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTHONY, A. Vascular anatomy in gastrointestinal inflammation. **Journal Clinical Pathology**, v. 25, p. 381-384, 1999.

BAHARI, H.M.M.; ROSS, I.N.; TURNBERG, L.A. Demonstration of pH gradient across the mucus layer on the surfacy of gastric mucosa in vitro. **Gut**; 23: 513-16, 1982.

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

BARCLAY, A. E.; BENTLEY, F. H. The Vascularization of the Human Stomach. **Gastroenterology**, v. 12, n. 2, p. 177-183, 1949.

BARLOW, T. E.; BENTLEY, F. H.; WALDER, D. N. Arteries, Veins, and Arteriovenous Anastomoses in the Human Stomach. **Surgery Gynecology and Obstetrics**, v. 93, p. 657-671, 1951.

BICALHO, A. L. F. **Efeito de diferentes classes de antiinflamatórios não esteróides sobre a mucosa gástrica de cães. Avaliação endoscópica, histológica e bioquímica**. 2001. 85p. (Dissertação, Mestrado). Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, MG.

BONNEAU, N. H. et al. Comparison of gastrophotography and contrast radiography for diagnosis of aspirin- induced gastritis in the dog. **Journal American Veterinary Medicine Association**, v. 61, n. 2, p. 190-198, 1972.

BRODIE, D. A.; TATE, C. L.; HOOKE, K. F. Aspirin: intestinal damage in rats. **Science**, v. 170, p. 183-185, 1970.

CARDOSO, K.P.; HERNANDEZ, F.J. Anatomia microvascular do estômago canino e lesão gástrica provocada por antiinflamatórios não esteróides. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. São Paulo, v. 44, suplemento, p. 14-18, 2007.

CARVALHO, A.S.T. Úlcera péptica: artigo de revisão. **Jornal de Pediatria**. Vol. 76, Supl.2, 2000.

CASTRO, L.P.; OLIVEIRA, C.A.; ANDRADE, J.M. Gastrites. In: DANI, R.; CASTRO, L.P. **Gastroenterologia Clínica**. Cap. 38, v. 1, p. 763-764, 1993.

COSTA, P.R.S. **Efeito protetor do omeprazol e do sucralfato em úlcera gástrica induzida por flunixin meglumine em cães**. 2000. 91p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade Federal de Viçosa, Viçosa – MG, 2000.

DAVIES, M. Pancreatitis, gastrointestinal ulceration and haemorrhage and necrotising cystitis following the surgical treatment of degenerative disc disease in a dachshund. **Veterinary Record**, v. 116, n.15, p. 398-399, 1985.

DELANEY, J. P.; GRIM, E. Canine gastric blood flow and its distribution. **American Journal of Physiology**, v. 207, p. 253-268, 1965.

DENOVO, R.C. Doenças do estômago. In: TAMS, T.R. **Gastroenterologia de Pequenos Animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, p. 155-189, 2005.

DOW, S.W. et al. Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs. **American Journal Veterinary Research**, v. 51, n. 7, p. 1131-1138, 1990.

DYCE, K. M.; SACK W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 567p. 1990.

FLEMSTROM, G.; TURNBERG, L.A. Gastroduodenal defenses mechanisms. **Clin Gastroenterol**; 13: 327-54, 1984.

FORNAI, M.; NATALE, G.; COLUCCI, R.; TUCCORI, M.; CARAZZINA, G.; ANTONIOLI, L.; BALDI, S.; LUBRANO, V.; ABRAMO, A.; BLANDIZZI, C.; DEL TACCA, M. Mechanisms of protection by pantoprazole against NSAID-induced gastric mucosal damage. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol**, v. 372, p. 79–87, 2005.

FORRESTER, S.D.; BOOTHE, D.M.; WILLARD, M.D. Clinical pharmacology of antiemetic and antiulcer drugs. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small animal)**, v. 4, n. 3, p. 194-201, 1989.

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

GUILFORD, W. G.; STROMBECK, D. R. Acute Gastritis. In: GUILFORD, W. G.; CENTER, S. A.; STROMBECK, D. R.; WILLIAMS, D. A.; MEYER, D. J. **Strombeck's Small Animal Gastreterology**, 3th ed., p. 261-274, 1996.

GUTH, P. H. Stomach Blood Flow and Acid Secretion. **Annual Review Physiology**, v. 44, p. 3-12, 1982.

HAWKEY, C.J.; RAMPTON, D.S. Prostaglandins and gastrointestinal mucosa: are they important in its function, disease, or treatment? **Gastroenterology**, v.89, n. 5, p. 1162-1188, 1985.

HIRSCHOWITZ, B.I; KEELING, D.; LEWIN, M.; OKABE, S.; PARSONS, M.; SEWING, K.; WALLMARK, B.; SACHS, G. Pharmacology aspects of acid secretion. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 40, n. 2, p. 3-23, 1995.

HOOGERWERF, W.A.; PASRICHA, P.J. Agentes usados para o controle da acidez gástrica e no tratamento de úlceras pépticas e da doença do refluxo gastroesofágico. In: GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro, p.756-768, 2005.

HUNT, R.H.; CEDERBERG, C.; DENT, J.; HALTER, F.; HOWDEN, C.; MARK, I.N.S.; RONE, S.; WALT, R.P. Optimizing acid suppression for treatment of acid-related diseases. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 40, n. 2, p. 24-49, 1995.

JACOBSON, E. D. The Circulation of the Stomach. **Gastroenterology**, v. 48, n. 1, p. 85-100, 1965.

JACOBSON, E. D. Circulatory Mechanisms of Gastric Mucosal Damage and Protection. **Gastroenterology**, v. 102, p. 1788-1800, 1992.

JERGENS, A.; GREVE, J. H. Endoscopy case of the month: Chronic vomiting in a dog. **Veterinary Medicine**, v. 87, n. 9, p. 872-876, 1992.

JOHNSON, S.E.; SHERDING, R.G.; BRIGHT, R.M. Diseases of the stomach. In: BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G. (Eds.). **Saunders manual of small animal practice**, Philadelphia: Saunders, p. 665-675, 1994.

KALIA, N. et al. Studies on gastric mucosal microcirculation. 1- the nature of regional variations induced by ethanol injury. **Gut**, v. 40, p. 31-35, 1997.

KONTUREK, S.J. Role of epidermal growth factor in gastroprotection and ulcer healing. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v. 23, n. 2, p. 129-133, 1988.

KONTUREK, S.J.; BRZOZOWSKI, T.; POLONCZYK, J.P. Nitric oxide in gastroprotective and ulcer healing effects of sucralfate. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v. 30, sup. 210, p. 22-27, 1995.

KORE, A.M. Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 419-430, 1990.

KORE, A. M. Over-the-counter analgesic drug toxicoses in small animals. **Veterinary Medicine**, v. 92, n. 2, p. 158-165, 1997.

LAU, J.Y.; LEUNG, W.K.; WU, J.C.Y.; CHAN, F.K.L.; WONG, V.W.S.; CHIU, P.W.Y.; LEE, V.W.Y.; LEE, K.K.C.; CHEUNG, F.K.Y.; SIU, F.; NG, E.K.W.; SUNG, J.J.Y. Omeprazole before Endoscopy in Patients with Gastrointestinal Bleeding. **The New England Journal of Medicine**;356:1631-40, 2007.

MAITY, P.; BISWAS, K.; ROY, S.; BANERJEE, R.K.; BANDYOPADHYAY, U. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer – recent mechanistic update. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 253, p. 329–338, 2003.

McCARTHY, D.M. Mechanisms of mucosal injury and healing: the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v. 30, sup. 208, p. 24-29, 1995.

MASFERRER, J.L.; ISAKSON, P.C.; SEIBERT, K. Cyclooxygenase-2 inhibitors - A new class of anti-inflammatory agents that spare the gastrointestinal tract. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 25, n. 2, p. 363-372, 1996.

MATHEWS, K. A. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. **Journal Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n. 12, p. 89-97, 2002.

MATZ, M. E. Gastrointestinal ulcer therapy. . In: KIRK, R. W.; BONAGURA, J. D. **Current Veterinary Therapy XIII - Small Animal Practice**. 12 ed. Philadelphia: Saunders. p. 706-710, 1995.

MERTZ, H. R.; WALSH, J. H. Peptic ulcer pathophysiology. **Medical Clinics of North America**, v. 75, n. 4, p. 799-814, 1991.

MICHAUD, D. S. et al. Peptic Ulcer Disease and the Risk of Bladder Cancer in a Prospective Study of Male Health Professional. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v.13, p. 250-254, 2004.

MILLER, R.I. Gastrointestinal phycomycosis in 63 dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 186, n. 5, p. 473-478, 1985.

NEIGER, R.; GASCHEN, F. Gastric ulceration pathogenesis and therapy. **The European Journal of Companion Animals Practice**, v. 4, n. 2, p. 39-44, 1994.

NETO, C.Z. **Indução de úlcera gástrica com hidróxido de sódio a 1% - modelo experimental em ratos**, 1991. 60 p. Dissertação – Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba

PAPICH, M.G. Principals of analgesic drug therapy. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 12, n. 2, p. 80-91, 1997.

PENNINCK, D.; MATZ, M.; TIDWELL, A. Ultrasonography of gastric ulceration in the dog. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 38, n. 4, p. 308-312, 1997.

PESKAR, B. M.; MARICIC, N. Role of prostaglandins in gastroprotection. **Digestive Diseases Science**. v. 43, n. 9, p. 23-29, 1998.

POLZIN, D.J.; OSBORNE, A.; BARTGES, J.W.; JAMES, K.M; CHURCHILL, J.A. Chronic renal failure. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (Eds.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia: Saunders, p. 1734-1760, 1995.

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

REEVES, T. B. A Study of the Arteries Supplying the Stomach and Duodenum and their Relation to Ulcer. **Surgical Gynecology and Obstetrics**, v. 30, pag. 374-385, 1920.

RICHARDSON, C. T. Role of aggressive factors in the pathogenesis of peptic ulcer disease. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v. 25, suppl. 174, p. 37-43, 1990.

RICHTER, K. P. Therapy for vomiting patients with gastrointestinal ulcers. **Veterinary Medicine**, v. 87, n. 8, p. 819-830, 1992.

ROBERT, A.; LANCASTER, e.; HANCHAR, AJ.; NEZAMIS, J.E. Mild irritants prevent gastric necrosis through prostaglandin formation: histological study. **Gastroenterology**, 74:1086, 1978.

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

SAKITA, T. Endoscopy in the diagnosis of early ulcer cancer. **Clin. Gastroenterol.**, 2:345, 1973.

SATO, N.; KAWANO, S.; TSUJI, S.; OGIHARA, T.; YAMADA, S. Gastric blood flow in ulcer diseases. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v. 30, sup. 208, p. 14-20, 1995.

SHAW, D.H. Gastrinoma (Zollinger-Ellison Syndrome) in dog and cat. **Canadian Veterinary Journal**, v. 29, n. 9, p. 448-452, 1988.

SHEIK-OMAR, A.R.; ABDULLAH, A.S. Perforated gastric ulcer associated with disseminated staphylococcal granuloma (botryomycosis) in a cat. **Veterinary Record**, v. 117, n. 6, p. 131, 1985.

SILVA, P. **Farmacologia**. 6a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SOUSA, A.L; GOMES, T.C.F; CIRILO, H.N.C.; MIRANDA, C.G.; PAULA, J.R.; BARA, M.T.F. Determinação do teor de omeprazol por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em matérias-primas e produtos acabados. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Suplemento Vol 2 (2), 206-209, 2005.

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

STURGES, C. P. Doenças do trato alimentar. **In: Tratado de Medicina Interna de Pequenos Animais**. 1 ed. São Paulo: Roca, p. 367-443, 2001.

SULLIVAN, M.; YOLL, D. A. Review: gastric disease in the dog and the cat. **The Veterinary Journal**, v. 156, p. 91-106, 1998.

SZABO, S.; VATTAY, P. Experimental gastric and duodenal ulcers-advances in pathogenesis. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 19, n. 1, p. 67-85, 1990.

TAMS, T.R. **Gastroenterologia de Pequenos Animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2005.

VAN KRUIJNINGEN, H. J. Sistema Gastrointestinal. In: CARLTON, W. W.; MACGAVIN, M. D. **Patologia Veterinária Especial de Thomson**. 2 ed. Porto Alegre: ArtMed, p. 13-94, 1998.

WALKER, M. C.; BURROWS, C. F. Endoscopy case of the month: Acute gastrointestinal hemorrhage. **Veterinary Medicine**, v. 33, n. 8, p. 717-724, 1998.

WALLACE, J. L. How do NSAIDs cause ulcer disease? **Baillière's Clinical Gastroenterology**, v. 14, n. 1, p. 147-159, 2000.

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

WILLARD, M.D. O sistema gastrointestinal. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais**, Rio de Janeiro: Guanabara, p. 191-269, 1992.

WILLARD, M.D. Diseases of the stomach. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia: Saunders, p. 1143-1168, 1995.

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

WINGFIELD, W.E.; THEDT, D.C. Medical diseases of stomach. In: JONES, B.D.; LISKA, W. **Canine and Feline Gastroenterology**. Philadelphia: Saunders, p. 101-133, 1986.

WOMACK, N. A. Blood Flow Through the Stomach and Duodenum. **The American Journal Sugery**, v. 117, p. 771-780, 1969.

YEOMANS, N.D. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 338, p.719-726, 1998.