



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária

Programa de Pós-Graduação em Saúde Animal

**VARIAÇÃO DO PH INTRALUMINAL DO ABOMASO EM GARROTOS
TRATADOS COM OMEPRAZOL ORAL**

VITOR DALMAZO MELOTTI

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL

BRASÍLIA/DF

MARÇO/2017



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária

Programa de Pós-Graduação em Saúde Animal

**VARIAÇÃO DO PH INTRALUMINAL DO ABOMASO EM GARROTOS
TRATADOS COM OMEPRAZOL ORAL**

VITOR DALMAZO MELOTTI

ORIENTADOR: JOSÉ RENATO JUNQUEIRA BORGES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL

PUBLICAÇÃO: 138/2017

BRASÍLIA/DF

MARÇO/2017

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA E CATALOGAÇÃO

Melotti, V. D. Variação do pH intraluminal do abomaso em garrotes tratados com omeprazol oral. Brasília: Faculdade de Agronomia e Veterinária, Universidade de Brasília, 2017, 21 p. Dissertação de mestrado.

Documento formal, autorizando reprodução desta dissertação de Mestrado para empréstimo ou comercialização, exclusivamente para fins acadêmicos; foi passado pelo autor à Universidade de Brasília e acha-se arquivado na secretaria do Programa. O autor reserva para si os outros direitos autorais, de publicação. Nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor. Citações são estimuladas, desde que citada a fonte.

Melotti, Vitor Dalmazo

Variação do pH Intraluminal do Abomaso em Garrotes Tratados com Omeprazol Oral./ Vitor Dalmazo Melotti

Orientação de José Renato Junqueira Borges

Brasília, 2017. 21 p.:il.

Dissertação de mestrado (M) – Universidade de Brasília/ Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2017.

1.Bovino 2. Abomaso 3. Úlcera 4.Omeprazol 5. pH.. I. Borges, J. R. J, Doutor

Agris/FAO

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

VARIAÇÃO DO PH INTRALUMINAL DO ABOMASO EM GARROTES TRATADOS
COM OMEPRAZOL ORAL

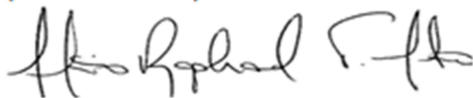
VITOR DALMAZO MELOTTI

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS –
GRADUAÇÃO EM SAÚDE ANIMAL, COMO
PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS À
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
SAÚDE ANIMAL.

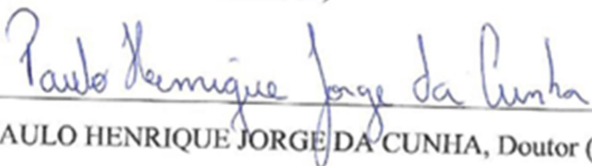
APROVADO POR:



JOSÉ RENATO JUNQUEIRA BORGES, Doutor (UnB)
(ORIENTADOR)



ANTONIO RAPHAEL TEIXEIRA NETO, Doutor (UnB)
(EXAMINADOR INTERNO)



PAULO HENRIQUE JORGE DA CUNHA, Doutor (UFG)
(EXAMINADOR EXTERNO)

BRASÍLIA/DF, 20 de Março de 2017

*Trabalha como se tudo dependesse de ti e
confia como se tudo dependesse de Deus.*

AGRADECIMENTO

A Deus e aos que o cerca por todas as oportunidades que me foram dadas na vida e por ter saúde para poder correr atrás dos meus sonhos.

A minha mãe Maria Helena e minhas irmãs Dalila e Letícia, por todos os conselhos, amizade, carinho e incentivo.

Ao meu tio Anísio, minha tia Deuza e a todos os meus primos, obrigado por todo o apoio e acolhimento desde que vim morar em Brasília. Sem dúvida, devo muito a vocês, por toda a compreensão, amizade e incentivo.

A minha noiva Juliana e a toda sua família, pelo carinho e companheirismo desde que cheguei à família.

Aos professores Antônio Raphael e Fábio por todos os ensinamentos e incentivos ao longo da residência e mestrado.

Ao meu orientador José Renato por me ajudar em uma época difícil da minha vida sempre com muita paciência e determinação. Obrigado pela oportunidade de poder trabalhar com o senhor!

À grande equipe do Hospital Veterinário de Grandes Animais da Universidade de Brasília – UnB (Hvetão), em especial aos médicos veterinários Ernane, Tainá e Antônio Carlos e a funcionária Dona Nilde. Obrigado pelo apoio, amizade e ajuda em todas as fases do meu experimento.

Ao Departamento de Ecologia - Laboratório de Solos e Vegetação do Instituto de Biologia da UnB, em especial a professora Gabriela, pela gentileza de ter disponibilizado seu laboratório e equipamentos.

Ao aluno de pós-graduação Tiago e a médica veterinária Ana Lourdes por toda a ajuda e apoio durante as fases de cálculo do tamanho da amostra e análises estatísticas dos resultados.

Ao professor Diogo, ao funcionário Romilson e a toda a equipe da Fazenda Água Limpa-UnB, pela gentileza de ceder os animais para o projeto.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
INTRODUÇÃO.....	1
MATERIAL E MÉTODOS.....	2
RESULTADO	4
DISCUSSÃO.....	7
CONCLUSÃO.....	9
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	9

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Mostrando os 5 garrotes hígidos com aproximadamente 12 meses de idade, com peso médio de 150 kg, da raça Girolando, fistulados com cânula para abomaso.	3
Figura 2 Gráfico indicando os valores das médias e dos desvios padrões entre o Grupo controle, Grupo tratamento com omeprazol em excipiente pasta e Grupo tratamento com omeprazol em excipiente granulado.	5
Figura 3 Gráfico boxplot retratando os valores dos dados entre Grupo tratamento com omeprazol em excipiente pasta e Grupo controle.	5
Figura 4 Gráfico boxplot representando os valores dos dados entre Grupo tratamento com omeprazol em excipiente granulado e Grupo controle	6
Figura 5 Gráfico boxplot exibindo os valores entre o Grupo tratamento com omeprazol em excipiente pasta e Grupo tratamento com omeprazol em excipiente granulado.	6

RESUMO

As úlceras de abomaso têm apresentado ocorrência crescente em bovinos de produção intensiva. No tratamento, utilizam-se medicamentos que aumentam o pH intraluminal do abomaso. Um desses fármacos é o omeprazol. Em bezerros, ainda pré-ruminantes, o efeito benéfico desse medicamento já foi bem evidenciado. Objetivou-se mensurar o pH intraluminal do abomaso em bovinos hígdos com 12 meses de idade recebendo omeprazol administrado via oral em duas apresentações, pasta e granulado. Foram utilizados 5 bovinos hígdos, com aproximadamente 12 meses de idade. O experimento consistiu em três grupos: grupo controle (GC), grupo pasta (GP) animais que receberam omeprazol na dose de (4 mg/kg) pela via oral em excipiente pasta cada 24 horas, e grupo granulado (GG) animais que receberam omeprazol na dose de (4 mg/kg) pela via oral em excipiente granulado cada 24 horas. Os tratamentos perduraram por 15 dias em cada grupo, com intervalos de 14 dias entre eles. As análises entre os três grupos, revelam que administração do omeprazol nos grupos GP e GG, proporcionou aumento dos valores de pH intraluminal do abomaso com diferença estatística no tocante ao GC, contudo esse acréscimo não foi observado no primeiro dia nos dois grupos tratamentos: GP ($p = 0.100$) e GG ($p = 0.790$), e também não foi notado no 14º dia do GP ($p = 0.060$). O presente estudo demonstrou que ocorreu um aumento significativo no pH intraluminal do abomaso dos animais que receberam o omeprazol, porém há a necessidade de realização de mais estudos terapêuticos com animais acometidos de abomasite e ulcera de abomaso.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Bovino, Abomaso, Úlcera, Omeprazol, pH.

ABSTRACT

Abomasal ulcers have been shown to be an increasing occurrence in cattle of intensive production. In the treatment, drugs are used that increase the intraluminal pH of the abomasum. One such drug is omeprazole. In calves, still pre-ruminants, the beneficial effect of this medicine has already been well evidenced. The objective of this study was to measure the intraluminal pH of the abomasum in healthy cattle at 12 months of age receiving omeprazole administered orally in two presentations, paste and granulate. Five healthy cattle, approximately 12 months old, were used. The experiment consisted of three groups: control group (CG), paste group (PG) animals that received omeprazole at the dose of (4 mg / kg) by oral route in pasta excipient every 24 hours, and granular group (GG) animals that received Omeprazole at the dose of (4 mg / kg) orally in granular excipient every 24 hours. The treatments lasted for 15 days in each group, with intervals of 14 days between them. Analyzes between the three groups revealed that administration of omeprazole in the PG and GG groups resulted in an increase in the intraluminal pH values of the abomasum with a statistical difference regarding CG, but this increase was not observed on the first day in the two treatments: GP ($P = 0.100$) and GG ($p = 0.790$), and it was also not noticed on the 14th day of PG ($p = 0.060$). The present study demonstrated that there was a significant increase in the intraluminal pH of the abomasum of the animals that received omeprazole, but it is necessary to carry out further therapeutic studies with animals affected by abomasitis and abomasal ulcer.

INDEXING TERMS: Bovine, Abomasum, Ulcer, Omeprazole, pH.

INTRODUÇÃO

As doenças digestivas e metabólicas em ruminantes causam prejuízos ao produtor e têm importância crescente devido às modernas práticas intensivas de manejo. Essas enfermidades são responsáveis por 20% da casuística da Clínica de Bovinos de Garanhuns-UFRPE, sendo que a úlcera de abomaso contribui com 1% dos distúrbios (SILVA FILHO et al, 2012).

As abomasopatias estão associadas às doenças metabólicas, ao estresse e aos distúrbios nutricionais (RADOSTITS et al, 2007), e podem acontecer em bovinos de qualquer idade e tipos de manejo, contudo vem aumentando em animais produzidos de forma intensiva (BORGES; MOSCARDINI, 2007).

Dentre os vários protocolos terapêuticos propostos para essa enfermidade, tem-se a utilização de medicamentos que aumentam o pH intraluminal do abomaso (BORGES; MOSCARDINI, 2007; RADOSTITS et al, 2007), por meio do bloqueio da produção de secreção gástrica, com isso reduzindo a atividade proteolítica e ulcerativa da pepsina e do ácido clorídrico (DIRKSEN, 2005).

Um dos fármacos de escolha para o tratamento é o inibidor da bomba de prótons, omeprazol, devido sua ação prolongada, permitindo a administração do fármaco a cada 24 horas, dispensando diversas aplicações ao longo do dia, característica interessante quando comparado a outros medicamentos utilizados para bloqueio da secreção gástrica. Sua ação prolongada se deve pela inibição irreversível da H^+/K^+ ATPase das células parietais (BRAGA et al, 2011).

Vários estudos com fármacos que aumentam o pH do abomaso foram feitos, na maioria das vezes, com bezerros neonatos pré-ruminantes os quais demonstraram bons resultados quando administrados pela via oral. AHMED; CONSTABLE; MISK (2002) investigaram a eficácia de alcalinizantes como hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio. Os mesmos autores em 2001, em ensaio realizado com antagonista de receptor histaminérgico tipo 2: cimetidina (100 mg/kg e 50 mg/kg) e ranitidina (50 mg/kg e 10 mg/kg) e ainda em 2005 realizaram estudo com inibidor da bomba de prótons: omeprazol (4 mg/kg). Além disso, nesses estudos, o pH intraluminal do órgão elevou-se com aproximadamente 3 minutos após a administração dos fármacos associado ao sucedâneo líquido á base de leite.

Apesar de o omeprazol ser utilizado com sucesso no tratamento da úlcera de abomaso em bovinos adultos (PRANDI, 2011; VILLA FILHO, 2014), ainda não foi comprovado seu efeito no que concerne à elevação do pH abomasal em bovinos acima de três meses de idade, quando o animal já é um ruminante.

A maioria das pesquisas é realizada em bezerros saudáveis, por conseguinte a terapêutica oral desses medicamentos é de benefício duvidoso em adultos, devido sua diluição no rúmen, com uma possível liberação lenta para o abomaso (FRANCOZ; GUARD, 2009) ou até mesmo inativação da droga por meio de transformações hidrolíticas ou redutoras (GÓRNIK, 2014; FECTEAU; WHITLOCK, 2009). Por isso objetivou-se mensurar o pH intraluminal do abomaso em bovinos hígidos com 12 meses de idade recebendo omeprazol administrado via oral em duas apresentações, pasta e granulado.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Animal da Universidade de Brasília: UnBDoc nº 155754/2015.

ANIMAIS

Foram utilizados 5 garrotes hígidos com aproximadamente 12 meses de idade, com peso médio de 150 kg, da raça Girolando, fistulados com cânula para abomaso $\frac{3}{4}$ Kehl®, colocadas no corpo do órgão, segundo a técnica de LEÃO; SILVA (1980), figura 1. Os animais foram mantidos em sistema de semiconfinamento no Hospital Escola de Grandes Animais da Granja do Torto – UnB, recebendo alimentação com feno de capim *Cynodon spp ad libitum* com livre acesso à água e ao sal mineral. Os garrotes receberam previamente ao início do projeto, ivermectina (0,2 mg/kg) pela via subcutânea e levamisol (6 mg/kg) pela via oral.



Figura 1: mostrando os 5 garrotes hígidos com aproximadamente 12 meses de idade, com peso médio de 150 kg, da raça Girolando, fistulados com cânula para abomaso.

DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O experimento consistiu em três grupos: Grupo controle (GC), Grupo pasta (GP) e Grupo granulado (GG). No GC os animais receberam 4 gramas de placebo de amido por via oral, tendo a finalidade de estabelecer os índices basais do pH intraluminal do abomaso sob condições específicas de manejo que os animais foram submetidos nesse experimento. No GP os animais foram submetidos ao tratamento com omeprazol na dose de (4 mg/kg) pela via oral em excipiente pasta, e no GG os garrotes foram submetidos ao tratamento com omeprazol na dose de (4 mg/kg) pela via oral em excipiente granulado. Os fármacos foram administrados atrás da região do toro lingual, a cada 24 horas, sendo feito imediatamente após a coleta dos fluidos abomasais da manhã.

Os cinco animais participaram da confecção de todos os grupos, cada ensaio durou 15 dias, tendo sido estipulado um intervalo de 14 dias entre os grupos, para que houvesse a eliminação de qualquer efeito residual no experimento posterior “wash out” (MORGADO et al, 2014).

MENSURAÇÃO DO PH

As coletas foram realizadas duas vezes por dia: às 6 horas e às 18 horas, os fluidos abomasais foram coletados diretamente da cânula com auxílio de uma sonda de silicone e alocados em potes de plástico coletor 50 ml, coletando-se 40 ml de fluido abomasal.

As amostras foram acondicionadas em caixa isotérmica, e levadas ao laboratório do Hospital Escola de Grandes Animais da Granja do Torto – UnB. Para mensuração dos fluidos foi utilizado o pHmetro de bancada (Digimed DM-20). O eletrodo de pH foi calibrado imediatamente antes e após a imersão das amostras com as soluções tampão de pH 4,0 e 7,0; a calibração foi repetida em todos os dias do experimento.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas dos dados e os gráficos descritivos foram realizados com o auxílio do software R (R Core Team 2014). O conjunto de dados de cada um dos grupos experimentais foi testado quanto a sua normalidade pelo teste Shapiro-Wilk. Confirmando a distribuição paramétrica dos dados, utilizou-se o teste t-pareado para as comparações entre os grupos experimentais das médias de pH alcançadas, e também foi utilizado a análise de variância (ANOVA, um critério) para comparação entre todos os grupos do experimento. Foi considerado nível de significância igual a 0,05 ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

As análises entre os três grupos, revelam que administração do omeprazol nos grupos GP e GG, proporcionou aumento dos valores das médias do pH intraluminal do abomaso em comparação com o GC, contudo esse acréscimo não foi observado no primeiro dia nos dois grupos tratamentos: GP ($p = 0.100$) e GG ($p = 0.790$), e também não foi notado no 14º dia do GP ($p = 0.060$). Os resultados atingidos podem ser visualizados na Figura 2.

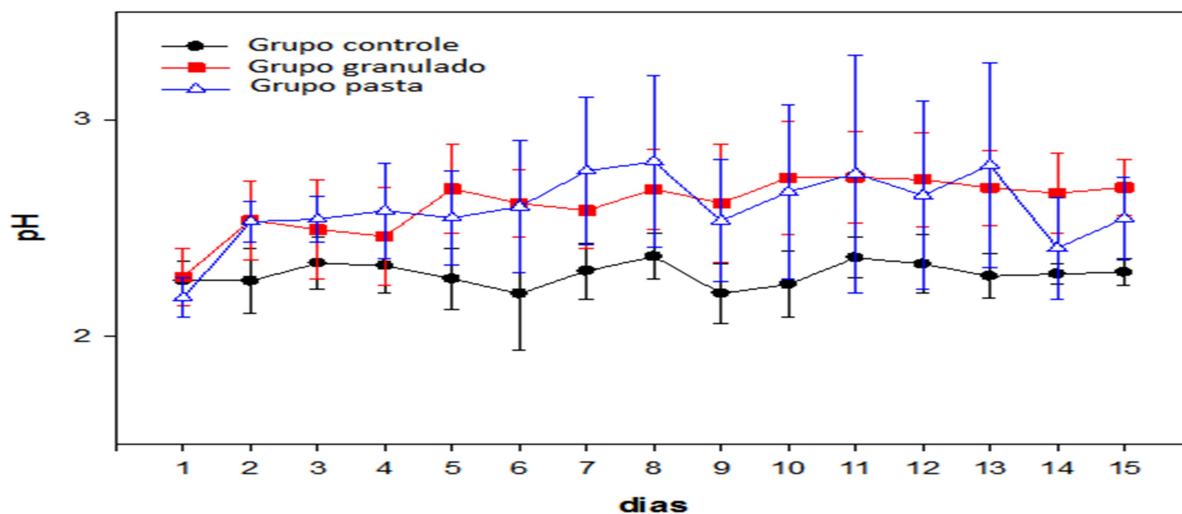


Figura 2: Gráfico indicando os valores das médias e dos desvios padrões entre o Grupo controle, Grupo tratamento com omeprazol em excipiente pasta e Grupo tratamento com omeprazol em excipiente granulado.

As análises encontradas comparando os dados entre GC e GP podem ser visualizadas na Figura 3. Observa-se que houve diferença estatística significativa entre os dois grupos, com valores ($p < 0,0001$), entretanto somente no primeiro dia ($p = 0,100$) e no 14º dia de tratamento ($p = 0,060$) não existiu diferença estatística entre os grupos.

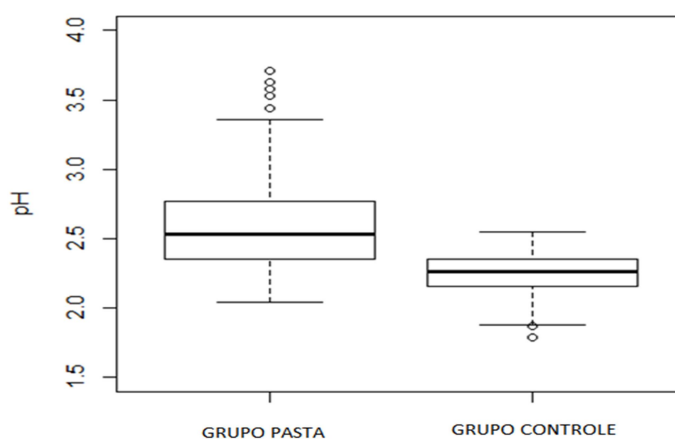


Figura 3: Gráfico boxplot retratando os valores dos dados entre Grupo tratamento com omeprazol em excipiente pasta e Grupo controle.

As análises encontradas comparando os dados entre GC e GG podem ser visualizados na Figura 4, mostra que houve diferença significativa entre os dois grupos, com valores ($p < 0,0001$), porém somente no primeiro dia do ensaio não houve diferença estatística ($p = 0.790$).

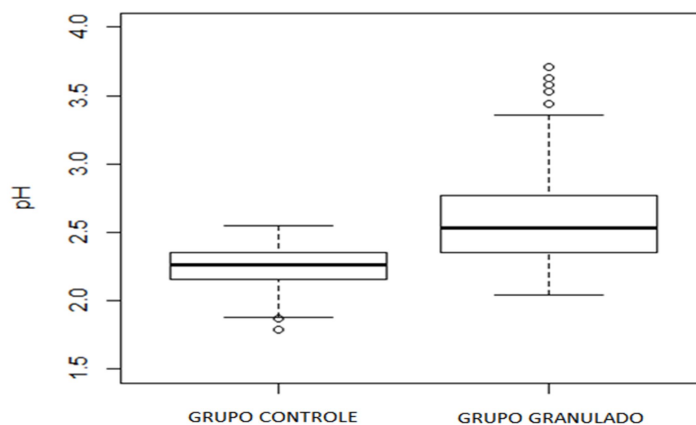


Figura 4: Gráfico boxplot representando os valores dos dados entre Grupo tratamento com omeprazol em excipiente granulado e Grupo controle.

As análises comparando os dados dos grupos tratamentos, GP e GG, demonstram que não houve diferença estatística entre dos dois grupos tratamento, com valores de ($p = 0.5$). Os resultados alcançados podem ser visualizados na Figura 5.

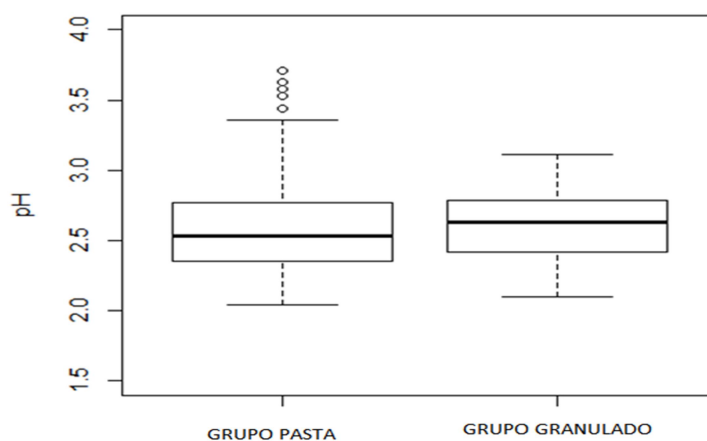


Figura 5: Gráfico boxplot exibindo os valores entre o Grupo tratamento com omeprazol em excipiente pasta e Grupo tratamento com omeprazol em excipiente granulado.

DISCUSSÃO

Em estudo prévio, foram realizadas mensurações do pH intraluminal do abomaso de 5 garrotes hígidos, que receberam omeprazol em excipiente pasta na dose de (4 mg/kg) pela via oral por 5 dias. Nesse ensaio, observou-se que houve um aumento do pH abomasal do grupo que recebeu omeprazol em comparação com o grupo controle ($p = 0.008$). Devido esses resultados promissores, sugeriu-se realizar ensaios experimentais com 15 dias exposição ao fármaco, a fim de avaliar o efeito do omeprazol sobre os valores de pH em um período mais prolongado.

No presente trabalho, foi observado que nos dois grupos que receberam omeprazol ocorreu a elevação do pH intraluminal do abomaso ao longo dos 15 dias de tratamento com diferença estatística significativa em relação ao GC. Com relação aos valores de pH intraluminais alcançados, o GP obteve média de $2,59 \pm 0,14$, já o GG apresentou valor médio de $2,61 \pm 0,19$ e o GC que mostrou média de $2,28 \pm 0,12$.

AHMED; CONSTABLE; MISK (2005) conseguiram resultados satisfatórios usando a mesma posologia em bezerros neonatos não ruminantes. Obtiveram médias de pH abomasal diários de $3,71 \pm 0,48$ entre os dias de tratamento. Os resultados favoráveis obtidos no estudo supracitado se devem a existência do reflexo da goteira esofágica nos animais neonatos, todavia STOBER (1993) cita que não se pode garantir o fechamento da goteira esofágica em bovinos adultos, podendo-se pressupor que a maior parte do medicamento administrado pela via oral irá ser diluída no conteúdo ruminal. Observou-se no presente trabalho que houve alguma diluição do omeprazol no suco ruminal, pois os resultados obtidos estão aquém dos observados por AHMED; CONSTABLE; MISK (2005)

Vale ressaltar que em certos dias, durante a administração do omeprazol nos grupos GC e GP, alguns animais apresentaram pH abomasal superior a 3,0. Esse acréscimo obtido do pH abomasal nos grupos que receberam omeprazol, sugere que o uso do fármaco nessa posologia pode ter algum efeito terapêutico. CONSTABLE et al (2006) afirmaram que para obter sucesso na resolução de úlceras abomasais o pH deve elevar-se acima de 3,0. Segundo BERGHEN et al. (1987) isso acarreta uma taxa mais lenta de ativação do pepsinogênio, visto que sua ativação ótima é em pH 2,0 - 2,5 nos bovinos

Consoante a isso, VILLA FILHO (2014) utilizou o omeprazol (4mg/kg) via oral em vacas da holandesa adultas pós-parto que apresentaram sangue oculto nas fezes, após administração por 10 dias do medicamento, 90 % dos animais tratados apresentaram fezes normais sem sangue oculto e 20 % dos animais do grupo controle também. PRANDI (2011) notou melhora da coloração das fezes e o ligeiro aumento dos valores do hematócrito e hemoglobina em novilha tratada com 4 dias do fornecimento de omeprazol (4mg/kg) via oral, com desfecho de alta clínica após 19 dias de tratamento.

Em contrapartida, DEUSDADO (2016), utilizou omeprazol na dose de (4mg/kg) em ovinos por via oral, e não observou diferença significativa dos valores de pH do abomaso entre o grupo controle e o grupo que recebeu omeprazol. CHRISTENSEN et al (2001) avaliou omeprazol oral em lhamas adultas híginas na dose de (0,4 mg/kg), e também não observou diferença significativa entre o tratamento e o controle. POULSEN et al (2005) estudou a biodisponibilidade do omeprazol oral em pasta na dose de 4, 8 e 12 (mg/kg) em lhamas, concluiu que a biodisponibilidade é baixa mesmo em doses altas.

CONSTABLE et al (2006) sugerem que o tratamento mais importante para bovinos com úlcera de abomaso é fazer com que o animal consuma alimento de boa qualidade, pois o retorno ao apetite normal tende a ser mais benéfico do que quaisquer agentes terapêuticos atualmente disponíveis, devendo este ser o foco principal do tratamento. O tampão proporcionado pela ingestão constante de alimento, auxilia no aumento do pH do abomaso (MORGADO; SUCUPIRA, 2014), haja vista que a ingestão de alimentos pelos animais resulta no aumento no pH do abomaso intraluminal, por outro lado, como citam AHMED; CONSTABLE; MISK (2002), o jejum causa a diminuição no pH.

Já nos resultados obtidos entre os grupos tratamentos, GP e GG, observou-se que não ocorreu diferença estatística entre eles. HAVEN et al (1999) e BIRKMANN et al (2014) observaram o aumento do pH da secreção gástrica em equinos utilizando omeprazol em diferentes doses independentemente do excipiente ou veículo utilizado, concluíram ainda que a eficiência da inibição da produção de ácido clorídrico é dose-dependente. Este fato mostra a necessidade de realização de novos estudos em bovinos adultos utilizando doses mais elevadas, visto que há uma possível diluição da droga no conteúdo ruminal quando administrada via oral. Reforçando essa afirmativa, SYKES et al (2016) relataram que a alimentação *ad libitum* interfere na biodisponibilidade e eficácia do omeprazol em equinos

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que ocorreu um aumento significativo no pH intraluminal do abomaso dos animais que receberam o omeprazol, porém há a necessidade de realização de mais estudos terapêuticos com animais acometidos de abomasite e ulcera de abomaso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, A. F.; CONSTABLE, P. D.; MISK, N. A. Effect of Orally Administered Cimetidine and Ranitidine on Abomasal Luminal pH in clinically normal Milk-fed calves. *American Journal of Veterinary Research*, v. 62, n. 10, p. 1531-1538, 2001.

AHMED, A. F.; CONSTABLE, P. D.; MISK, N. Effect of an orally administered antacid agent containing aluminum hydroxide and magnesium hydroxide on abomasal luminal pH in clinically normal milk-fed calves. *Scientific Reports: Original Study Journal of the American Veterinary Medical Association*. v. 220, n. 1, p. 74-79, 2002.

AHMED, A. F.; CONSTABLE, P. D.; MISK, N. A. Effect of Orally Administered Omeprazole on Abomasal Luminal pH in Dairy Calves Fed Milk Replacer. *Journal Veterinary Medicine*. a 52, p. 238-243, 2005.

BERGHEN P, DORNY P, VERCRUYSSSE J. Evaluation of a simplified blood pepsinogen assay. *American Journal of Veterinary Research* a. 48, p. 664-669, 1987.

BIRKMANN, K; JUNGE, H. K; MAISCHBERGER, E; WEHRLI ESER, M; SCHWARZWALD, C.C.. Efficacy of Omeprazole Powder Paste or Enteric-Coated Formulation in Healing of Gastric Ulcers in Horses. *Journal Veterinary International Medicine*. v. 28: p. 925-933, 2014.

BORGES, J. R. J.; MOSCARDINI, A. R. C. Úlcera de Abomaso. In: RIET-CORREA et al. *Doenças de Ruminantes e Equídeos*. 3 ed. Santa Maria: Paloti., p. 367-370, 2007.

BRAGA, MURIELE PICOLI; SILVA, CRISTIANE DE BONA DA; ADAMS, ANDRÉA INÊS HORN. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise fármaco econômica Saúde (Santa Maria), Ahead of Print, v.37, n.2, p. 1932, 2011.

CONSTABLE, P. D.; WITTEK, T.; AHMED, F. A.; MARSHALL, T. S.; SEN, I.; NOURI, M.. Abomasal pH and emptying rate in the calf and dairy cow and the effect of commonly administered therapeutic agents. Anais de congress. World Buiatrics Congress - Nice, France, 2006.

CHRISTENSEN, J.M.; LIMSAKUN, T.; SMITH, B. B.; HOLLINGSHEAD, N.; HUBER, M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiulcer agents in llama. Journal of veterinary Pharmacology Therapeutics. v. 24, p. 23-33, 2001.

DEUSDADO, C.B. perfil metabólico, pH abomasal, urinário e fecal e dosagem de pepsinogênio sérico em ovinos tratados com omeprazol oral. (Dissertação) Programa de pós-graduação em clínica veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo. 2016.

DIRKSEN, G. Enfermedades de los órganos digestivos y la pared abdominal. In: DIRKSEN, G.; GRÜNDER, H-D.; STÖBER, M.. Medicina interna y Cirugía del Bovino. Buenos Aires. Inter-Médica, ed. 4, v. 1, cap. 6, p. 325-632, 2005.

FECTEAU, M-E.; WHITLOCK, R. H.. Abomasal ulcers. In: DAVID E. ANDERSON; D. MICHAEL RENGS. Current veterinary therapy: food animal practice. Saunders, St. Louis, Missouri Elsevier, 5 ed, cap. 10, p. 29-34, 2009.

FRANCOZ, D.; GUARD, C. Diseases of the alimentary tract - abomasal ulcers. in: SMITH, B. P.. Large animal internal medicine. Mosby elsevier inc., St. Louis, Missouri ed. 4. cap. 32. p. 861-863, 2009.

GÓRNIAK, S. L. Farmacocinética. In: SPINOSA, H. S.; PALERMO-NETO, J.; GÓRNIAK, S. L. Medicamentos em animais de produção. Rio de Janeiro. Guanbara Koogan, ed.1, cap. 4, p. 48-58, 2014.

HAVEN, M. L.; DAVEW, K.; BURROW, J. A.; MERRIT, A. M.; HARRIS, D.; ZHANG, D.; HICKEY, G. J. Comparison of the antisecretory effects of omeprazole when administered intravenously, as acid-stable granules and as an oral paste in horses. Equine veterinary.

LEÃO, M. I., SILVA, J. F. C. Técnica de fistulação de abomaso em bezerros. In: Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia, 17, Fortaleza, CE, 1980. Anais... Fortaleza: Sociedade Brasileira de Zootecnia, p. 37, 1980.

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

MORGADO, A. A.; SUCUPIRA, M. C. A. Medicamentos com efeito no sistema digestório. In: SPINOSA, H. S.; PALERMO-NETO, J.; GÓRNIK, S. L. Medicamentos em animais de produção. Rio de Janeiro. Guanbara Koogan, ed.1, cap. 15, p. 163-170, 2014.

PRANDI, A. C. Úlcera de abomaso – Relato de caso. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Residência em Medicina Veterinária). Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, 2011.

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

RADOSTITS, O. M.; GAY, C.C.; HINCHCLIFF, K. W.; CONSTABLE, P. D. Diseases of the alimentary tract II - Diseases of the Abomasum. *Veterinary Medicine - A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats* . Mosby Elsevier. ed. 10. cap 6. p. 353-374, 2007.

SILVA FILHO, ALONSO P.; AFONSO, JOSÉ AUGUSTO B.; SOUZA, JOSÉ CLÁUDIO DE A.; DANTAS, ALEXANDRE C.; COSTA, NIVALDO DE A.; MENDONÇA CARLA L. Achados clínicos de bovinos com úlcera de abomaso. *Veterinária e Zootecnia*. v. 19, n. 2: p. 196-206, 2012.

STOBER, M. Administração de medicamentos – Métodos de aplicação. In: DIRKSEN, G.; GRUNDER, H; STOBER, M. Rosenberger- Exame clínico dos bovinos. Cap 15. p. 382-402, 1993.

SYKES, B. W; UNDERWOOD, C.; GREER R.; MCGOWAN, C. M.; MILLS, P. C. The effects of dose and diet on the pharmacodynamics of omeprazole in the horse. *Equine Veterinary Journal* Equine Veterinary Journal. 0. p. 1-7, 2016.

VILLA FILHO, P. C. Utilização de omeprazol em vacas leiteiras com presença de sangue oculto nas fezes. (Dissertação) Programa de pós-graduação em Saúde Animal pela Faculdade de Agronomia e Veterinária da Universidade de Brasília – UnB. Brasília, 2014.