

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS

**USO DE NANOFÁRMACO NA REPARAÇÃO DE GASTRITE EM POTROS PÓS
DESMAME**

Autor: Rodrigo Ramos Kaipper

PORTO ALEGRE

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS

**USO DE NANOFÁRMACO NA REPARAÇÃO DE GASTRITE EM POTROS PÓS
DESMAME**

Autor: Rodrigo Ramos Kaipper

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Animal: Equinos da Faculdade de Medicina Veterinária da UFRGS como requisito parcial para obtenção de grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Pires Neves

**Co-Orientadora: Profa. Dra. Sandra Fiala
Rechsteiner**

PORTO ALEGRE

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Ramos Kaipper, Rodrigo
USO DE NANOFÁRMACO NA REPARAÇÃO DE GASTRITE EM
POTROS PÓS DEEMAME / Rodrigo Ramos Kaipper. -- 2017.
47 f.

Orientadora: Adriana Pires Neves.

Coorientador: Sandra Fiala Rechsteiner.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária,
Programa de Pós-Graduação em Medicina Animal: Equinos,
Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Nanofármaco. I. Pires Neves, Adriana, orient.
II. Fiala Rechsteiner, Sandra, coorient. III. Título.

RODRIGO RAMOS KAIPPER

**USO DE NANOFÁRMACOS NA REPARAÇÃO DE GASTRITE EM POTROS PÓS
DESMAME**

APROVADO POR:

Profa. Dra. Adriana Pires Neves
Orientadora e Presidente da Comissão

Prof. Dra. Cláudia Acosta Duarte

Prof. Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira

Prof. Dr. Nelson Alexandre Kretzmann Filho

Dedico este trabalho ao novo, às novas descobertas, à
pura ciência de elaborar uma estratégia para desbravar o
desconhecido.

AGRADECIMENTOS

A Deus que ilumina o caminho a ser trilhado, por dar uma família que amo, por fazer o destino de várias pessoas convergir para o mesmo ponto, ao mesmo tempo e oferecer todas as ferramentas necessárias na elaboração desta pesquisa.

À minha orientadora e amiga, Profa. Adriana, por mostrar o caminho, apoio, incentivo, pelos momentos de conversas longas e produtivas, sempre buscando o novo.

Ao Prof. Sergio pela amizade, grande colaborador no desenvolvimento das análises estatísticas deste trabalho e pelos ensinamentos.

À Profa. Adriana Pohlmann e sua equipe pela parceria e auxílio com os fármacos disponibilizados durante a realização do experimento.

Aos professores, Sandra Fiala e David, que apoiaram nas avaliações, processamento e análises do estudo desenvolvido.

Ao meu amigo e chefe por vários anos, Maj. Rodrigues, pela troca de conhecimentos, apoio e pelos domingos de churrasco e muita prosa.

Aos meus comandantes, Cel. Gervásio e Cel. Vargas, pelo apoio durante os anos de especialização e desenvolvimento deste trabalho.

A todos os colegas pelos debates em sala, troca de conhecimentos.

Aos meus amigos, pela volta de mate nas longas aulas e horas de estrada percorrida.

“As grandes ideias surgem da observação dos pequenos detalhes”.

Augusto Cury

USO DE NANOFÁRMACOS NA REPARAÇÃO DE GASTRITE EM POTROS PÓS DESMAME

RESUMO

O objetivo do trabalho foi comparar o efeito de reparação do nanofármaco com terapias já utilizadas, como Omeprazol. A úlcera gástrica em equinos é uma síndrome que afeta animais de todas as idades, em fase de adaptação, quando ocorre uma mudança de manejo. Cavalos submetidos ao stress de desmame, competições, arraçoamento, tratamentos com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), são continuamente afetados por este tipo de síndrome, a qual é considerada um desequilíbrio entre o mecanismo de proteção e agressão. No presente trabalho, 20 potros entre 6 e 8 meses de idade, em processo de desmame abrupto e submetidos a confinamento por duas semanas, foram avaliados por videogastroscoopia e histopatologia. O diagnóstico de gastrite foi realizado em 35% dos animais examinados. Estes animais foram separados em 4 grupos: G1 – tratados com nanocápsula com Alfa-Bisabolol; G2 – tratados com Omeprazol; G3 – controle; G4 – animais não afetados. No decorrer do experimento, foi observada melhora no quadro de gastrite em 80% dos animais no grupo G1, comparado com os demais grupos. As avaliações histológicas confirmaram as gastroscopias que apresentavam a mucosa com aspecto de gastrite, e também como avaliação precoce das possíveis ulcerações. O nanofármaco se mostrou promissor na reparação das lesões encontradas nas diferentes regiões do estômago. Com isso, torna-se necessário aprofundar o experimento para melhor compreender seu efeito.

Palavras-Chave: Cavalos, Úlcera gástrica, Potros, Nanofármacos.

USE OF NANODRUGS IN THE PREVENTION AND REPAIR OF GASTRITE IN EQUINE

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the effect of nanodrugs in the healing of gastritis in horses, with other therapies already in use. Gastric ulcer in horses is a syndrome, which affects animals of all ages, when a change in management occurs. Colts submitted to different kinds of stress, as weaning, competition, and treatment with anti-inflammatory drugs,, they are continuously affected by this syndrome, which is an imbalance between the mechanisms of protection and aggression. In the present study, 57 colts aging 6 to 8 months old, and undergoing weaning, were evaluated through videogastroscopy. Gastritis diagnosis was found in 35% of the animals examined. These were then separated into 4 groups: G1 – treated with Alfa-Bisabolol nanocapsules; G2 – treated with Omeprazol; G3 – control; G4 – healthy animals. During the experiment, an improvement of the gastritis was observed in 80% of animals in G1 group, when compared to the other groups. The histological evaluations confirmed gastroscopies presenting gastritis-like mucosa and as an early assessment of possible ulcerations. The nanodrug showed promise in repairing the lesions found in different regions of the stomach. Thus, it becomes necessary to extend the experiment for better understand of its effect.

Key-words: Horses, gastric ulcer, colts, nanodrugs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Organização esquemática da mucosa gástrica.....	17
Figura 2 - Estrutura molecular do alfa-bisabolol.....	25
Figura 3 - As imagens acima ilustram como estão distribuídas as lesões e suas aparências quanto ao grau. A – Grau 0; B – Grau 1; C – Grau 2; D – Grau 3; E – Grau 4; F – Grau 5. Fotografias realizadas durante os exames de gastroscopia.....	28
Figura 4 - Sequência de imagem, mostra pinça de biópsia, introduzida via canal de trabalho do endoscópio, chegando na mucosa estomacal e a coleta do tecido.....	29
Figura 5 - Reflexo de sucção em outro potro.....	31
Figura 6 – Estereotipia de lignofagia em potros desmamados.....	31
Figura 7 - Microscopia da região aglandular mostrando células com degeneração hidrópica, como mostra a seta.....	34
Figura 8 - Microscopia da região glandular mostrando infiltrado de neutrófilos (seta preta) com degeneração hidrópica (seta laranja).....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos equinos por raças no Rio Grande do Sul.....	15
Tabela 2 - Fatores que afetam o desenvolvimento de úlceras gástricas.	18
Tabela 3 - Classificação das úlceras gástricas, de acordo com o número de lesões e severidade.	20
Tabela 4 - Tamanho de diferentes estruturas biológicas.	23
Tabela 5 - Demonstrativo do número de animais por grupo estudado.	33
Tabela 6 - As evoluções dos grupos em termos percentuais.	34
Tabela 7 - Histopatologia do tecido estomacal no início (D0) e no final do tratamento (D16), nos respectivos grupos.	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
CLN-AB	Carreador Lipoproteico Nanoestruturado – Alfa-Bisabolol
COX	Cicloxigenase
Da	Daltons
IV	Intravenoso
Kg	Kilogramas
mg	Miligramas
mm	Milímetros
nm	Nanômetro
pH	Potencial de hidrogênio
PGE	Prostaglandina E
VO	Via oral
T.i.d	Três vezes ao dia
AGV	Ácidos graxos voláteis
GU	Gastrite ulcerativa
SUG	Síndrome úlcera gástrica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Anatomofisiologia	16
2. 1.1 Gastrite – Úlcera Gástrica em Equinos.....	17
2.1.2 Etiologia	17
2.1.3 Sinais Clínicos	19
2.1.4 Diagnóstico	19
2.1.5 Tratamentos	21
2. 2 Nanotecnologia	22
2.2.1 Nanofármacos	23
2.2.2 Utilização na Medicina Veterinária.....	24
3 MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1 Animais	26
3.2 Local do Experimento	26
3.3 Seleção dos Grupos	26
3.4 Exames Gastroscópicos	27
3. 5 Coletas de Tecido	29
3.6 Carreador Lipídico Nanoestruturado contendo Alfa-Bisabolol (CLN-AB)	29
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5 CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXOS	44

1 INTRODUÇÃO

A tecnologia de liberação controlada de fármacos representa uma das fronteiras da ciência, a qual envolve diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir muito para o avanço da farmacologia. Os sistemas de liberação, frequentemente descritos como “*drug delivery systems*”, oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional, como: maior eficácia terapêutica com liberação progressiva e controlada do fármaco à partir da degradação da matriz; diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação; natureza e composição dos veículos variada e, ao contrário do que se poderia esperar, não há predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco (bio-inativação prematura); administração segura (sem reações inflamatórias locais) e conveniente (menor número de doses); direcionamento a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas; tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas (MONTEIRO, 1999). Por estes motivos, se optou por usar fármacos nanoparticulados nas gastrites ulcerativas, como tentativa de proteger a mucosa gástrica com maior eficiência e com menor tempo de aplicação, ou com aplicações programadas.

Os tratamentos que estão disponíveis no mercado, incluem desde drogas que interferem com a produção de ácido clorídrico, a formação de capas protetoras da mucosa gástrica, entre outros. Com isso, os nano fármacos podem ajudar na proteção gástrica em doses muito menores e com ação específica no tecido alvo. As nanopartículas, constituídas por polímeros biodegradáveis, tem atraído mais atenção dos pesquisadores em relação aos lipossomas, devido às suas potencialidades terapêuticas, à maior estabilidade nos fluídos biológicos e durante o armazenamento (SCHAFFAZICK et al., 2003).

As úlceras gástricas são desordens prevalentes em potros e equinos adultos, sendo que nestes últimos, o impacto econômico pode ser significativo (maior efeito no desempenho e alto custo de tratamento) (MURRAY, 1994).

Em equinos, os mecanismos de adaptação estão sendo estudados a partir da constatação de que a maior incidência de úlcera gástrica ocorre durante os períodos de aclimatação a um novo ambiente, comparada com os modelos experimentais de trabalhos que visam esclarecer fatores indutores de gastropatias. Algumas alterações gástricas podem ser assintomáticas e, por vezes, com sinais inespecíficos (GRAAF-ROELFSEMA et al., 2010).

Embora não se saiba qual seu mecanismo exato de formação, várias causas já foram implicadas na etiopatogenia do processo: estresse, intensidade e tipo de trabalho, estabulação, regime alimentar, comportamento, enfermidades concomitantes e o uso de anti-inflamatórios

não esteroidais (AINEs) (MURRAY, 1989; MURRAY, 1994; MURRAY, 1997; MURRAY et al., 1996; ROSE, HODGSON, 1995; SANDIN et al., 1999). As lesões que compõem a síndrome úlcera gástrica (SUG) ocorrem principalmente na região mucosa escamosa e/ou aglandular do estômago, podendo ser focal ou multifocais. Observa-se, em alguns casos, gastrite difusa, refluxo gastroesofágico e desordens de natureza obstrutiva. O pH do conteúdo gástrico destes animais é frequentemente menor que 2, sendo mais baixo quando em jejum. A presença de gastrite quase sempre é devida ao desajuste no equilíbrio gástrico (BUONORA, 2004).

Já com o uso de AINEs, os efeitos colaterais ocorrem com a inibição da ciclooxigenase 1 (COX-1), enquanto os efeitos anti-inflamatórios benéficos são observados com a inibição da ciclooxigenase 2 (COX-2). Como a maioria dos AINEs utilizados bloqueiam tanto a COX-1 como a COX-2, em diferentes graus, e muitos bloqueiam preferencialmente a COX-1 em detrimento da COX-2. Os efeitos colaterais que podem ser observados são: gastrite difusa, erosões e ulcerações gástricas, gastroenterite hemorrágica fatal, hipoproteinemia, doença renal aguda e crônica, síndromes necróticas e nefrites (MACALLISTER et al., 1993; MITTEN & HINCHCLIFF, 1997; OLIVA et al., 2004; TASAKA, 2006).

De acordo com Tasaka (2006), outro possível mecanismo de formação de erosões ou úlceras na mucosa gástrica, é o acúmulo de AINEs dentro das células gástricas, levando a morte celular. Inicialmente, a acidez gástrica facilita a entrada do AINEs na mucosa, na forma molecular. Depois, no interior da célula, a substância retorna à forma ionizada, o que a aprisiona dentro da célula, levando à toxicidade; assim, a própria ação anti-inflamatória pode inibir os processos de reparação tecidual, nos casos de úlceras.

No levantamento feito pelo IBGE em 2013, a população de equinos foi de 5,312 milhões de cabeças. O maior número de animais foi observado no Estado de Minas Gerais (14,3%), seguido pelos Estados do Rio Grande do Sul (10,1%) e Bahia (9,1%). Não se observou grande concentração desses entre os principais municípios produtores, estando os maiores rebanhos localizados em Corumbá (MS), Sant'Ana do Livramento e Uruguaiana, os dois últimos do Estado do Rio Grande do Sul. Em termos regionais, o efetivo de equinos estava localizado nas Regiões Sudeste (24,4%), Nordeste (23,4%), Centro-Oeste (18,7%) e Sul (18,2%). Os rebanhos cresceram, sobremaneira, nos Estados do Rio Grande do Sul (14,2%) e Tocantins (22,4%). Em relação à distribuição das raças no Rio Grande do Sul, os equinos da raça Crioulo têm uma maior incidência nessa região, bem como maior quantidade de criadores, tendo em vista que é considerada autóctone e desempenha todas as atividades rurais com maior versatilidade (Tabela 1).

As demais raças encontradas na região Sul fazem parte do plantel de animais encontrado no Brasil. Este levantamento demonstra como a manada nacional não mostrou crescimento significativo, mas sim uma alteração em seu ambiente de manejo que se encontra cada vez mais restrito.

Tabela 1 - Distribuição dos equinos por raças no Rio Grande do Sul.

Raças	Criadores (número)	Equinos (cabeças)	Fonte
Crioulo	9.589	257.382	ABCCC
Puro Sangue Inglês	148	3.500	Stud Book Brasileiro
Quarto de Milha	1.269	15.000	ABCQM
Brasileiro de Hipismo	68	1.500	ABCCBH
Puro Sangue Árabe	172	1950	ABCPSA
Outras	-----	173.633	-
Total	11.246	452.965	

Fonte: Brasil (2015).

A criação de equinos na forma intensiva altera toda a natureza deste animal, como: o manejo utilizado na criação, forma de desmame, dieta, aplicação de medicamentos, transporte e exercício. Esses fatores deixam estes indivíduos predispostos a vários tipos de lesões de sistema digestório, como a síndrome cólica, gastrite, úlcera gástrica, que muitas vezes não são identificadas (MORALES et al., 2010).

O objetivo deste trabalho foi testar o uso de terapia com nanocápsulas em animais afetados com a síndrome úlcera gástrica, e compará-las com o omeprazol, protetor gástrico utilizado atualmente na medicina equina na prevenção e reparação de gastropatias.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomofisiologia

O estômago do cavalo consiste em um compartimento sacular do sistema digestório, de importância na fisiologia geral do trato gastrointestinal, que pode ser alterado por condições localizadas antes e após esse órgão, além das disfunções primárias derivadas de suas próprias estruturas anatômicas (ALVES FILHO, 2005). Com capacidades que variam entre 7,5 a 15 litros, é pequeno em relação aos compartimentos subsequentes do trato digestório, que representa entre 8 e 10% de seu volume (AL JASSIN & ANDREWS, 2009).

O estômago possui curvaturas maior e menor, e sua superfície interna é integrada por quatro regiões: cárdica, fúndica, corpo e pilórica. A parede gástrica é constituída pela serosa, três camadas musculares, submucosa e mucosa. A mucosa está dividida em duas áreas que são denominadas pavimentosa ou não glandular e a secretora ou glandular (KÖNIG et al., 2004).

A região glandular possui em sua extensão glândulas, como as cárdicas e pilóricas, produtoras de muco gástrico; as glândulas próprias ou fúndicas, com células acessórias produtoras de muco; células parietais secretoras do ácido clorídrico; células principais secretoras de pepsinogênio; células D secretoras de somatostatina; células G produtoras de gastrina; e células semelhantes à enterocromafim, secretoras de histamina e serotonina (MERRIT, 1999). A secreção clorídrica no estômago envolve mecanismos de feedback responsivos a diferentes fatores, como o pH e a composição do alimento. Nesse processo, ocorrem interações complexas entre componentes neurais (nervo vago) e hormonais, (JOHNSON, 1971; SANDIN et al., 1999). A solução de ácido clorídrico (HCl) secretada pelas células parietais possui 150mmol/L e um pH menor que 1 (RANG et al., 2007). A contínua renovação das células progenitoras epiteliais assegura a integralidade e reparação da mucosa, sendo estimado um tempo de substituição epitelial de três a sete dias, e de meses para as células das glândulas (LAINE et al., 2008). A ilustração abaixo mostra como estão distribuídos os componentes celulares que compõem as criptas gástricas, que estão distribuídas por toda a região glandular (Figura 1).

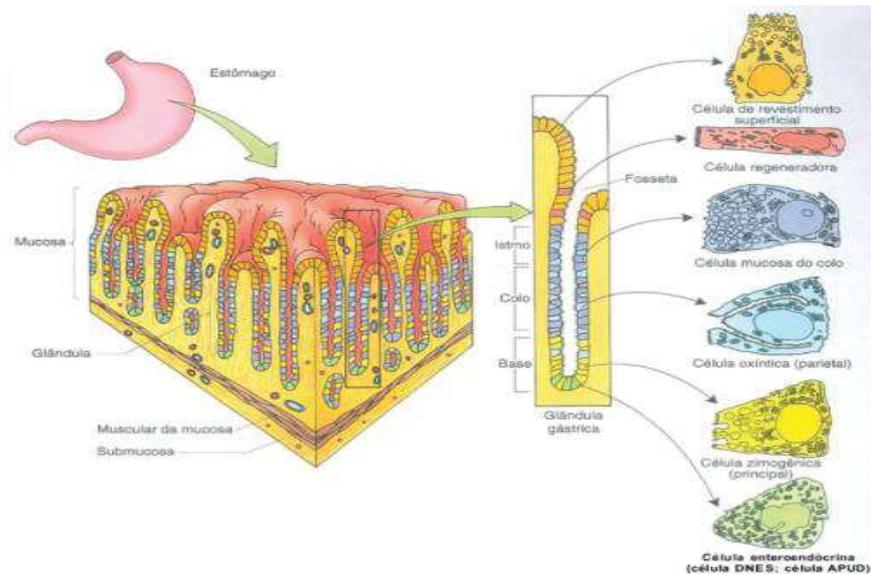


Figura 1 - Organização esquemática da mucosa gástrica.
 Fonte: tratado de Histologia em cores, 2d.

2. 1.1 Gastrite – Úlcera Gástrica em Equinos

Os quadros de úlceras gástricas em potros podem ser divididos em duas síndromes clínicas: úlceras subclínicas (ou silenciosas) e ativas. As primeiras são normalmente achados de necropsia e apresentam cura espontânea. Já as úlceras clinicamente ativas podem ocorrer na mucosa glandular em 20% dos casos, e em 80%, na região escamosa do estômago. Os seus sinais cursam com diarreias, dor abdominal, inquietação, decúbito, salivação excessiva e bruxismo (NOGUEIRA et al., 2010; ARANZALES & ALVES, 2013).

2.1.2 Etiologia

Em equinos, as lesões que compõem a SUG ocorrem na mucosa escamosa e/ou aglandular do estômago, podendo ser focal ou multifocal (BOUNORA, 2004). Estudos demonstram que o uso dos AINEs nas doses terapêuticas por um período de cinco dias, associado ao estresse e jejum, foram responsáveis pela presença das erosões e SUG (MESCHTER et al., 1990; MITTEN & HINCHCLIFF, 1997; SCHMASSMANN & SWITZERLAND, 1998).

Lesões gástricas podem, ainda, estar relacionadas à ingestão de alimentos grosseiros e as afecções do trato gastrintestinal, como nas enterites. Em equinos adultos, os casos individuais

de SUG são associados a gastrites parasitárias. Um grave problema é o parasita *Gasterophilus*, que se instala nas paredes do estômago do equino, alimentando-se por sucção, destruindo a mucosa e deixando o local com lesões ulcerativas. Larvas de *Habronema megastoma* também podem causar úlcera como seqüela da gastrite parasitária (BLOOD et al., 1991).

Alguns autores descrevem o desenvolvimento da SUG como sendo um desequilíbrio entre os agentes protetores (bicarbonato, mucina, prostaglandinas, outros peptídeos e fatores de crescimento) e fatores agressivos como ácido e pepsina, como apresentado na Tabela 2 (BRAGA, 2011).

Tabela 2 - Fatores que afetam o desenvolvimento de úlceras gástricas.

Fatores de agressão da mucosa	Fatores de proteção da mucosa aglandular	Fatores de proteção da mucosa glandular
Secreção de ácido clorídrico	Restituição epitelial	Restituição epitelial
Produção de ácido orgânico	Fluxo sanguíneo da mucosa	Fluxo sanguíneo da mucosa
Conversão de pepsinogênio em pepsina		Secreção de camada de muco e bicarbonato
Refluxo duodenal de ácidos biliares		Produção de Prostaglandina E

Fonte: Buchanan & Andrews, 2003; Resee & Andrews, 2009.

Dentro dos mecanismos de defesa contra o ataque ácido, a COX-1 é responsável pela síntese de prostaglandinas (PGE) E2 e I2 na mucosa gástrica. As PGE E2 e I2, são estimulantes de secreções de muco de bicarbonato, diminuição da secreção ácida e aumento da vasodilatação gástrica. Isto explica a capacidade de anti-inflamatórios não-esteroides causarem sangramento e erosões na mucosa estomacal (RANG et al., 2007). Outra possível causa de agressão é a dieta rica em carboidratos, que levam a uma maior fermentação e produção de ácidos graxos voláteis (AGV), ácido láctico, aumento da gastrina e bactérias ácido-resistentes (ARANZALES & ALVES, 2013).

2.1.3 Sinais Clínicos

As úlceras gástricas são frequentemente um achado gastroscópico em animais aparentemente assintomáticos (BELLI et al., 2003). Elas podem resultar em sinais clínicos inespecíficos, como diminuição do apetite, bruxismo, mudanças de comportamento, perda da condição corpórea, cólica aguda ou recorrente e diarreia crônica (ANDREWS et al., 2005; NOGUEIRA et al., 2010; ARANZALES & ALVES, 2013). As ulcerações costumam ser divididas em quatro categorias: silenciosas – encontradas à necropsia; ativas – que produzem dor abdominal, refluxo duodenogástrico ou gastroesofágico e esofagite de refluxo; perfuradas – que resultam em peritonite fulminante e obstrução gástrica ou duodenal, como sequela de fibrose e constrição duodenal (MADIGAN, 1994; PERKINS e VASEY, 1994).

2.1.4 Diagnóstico

O histórico do animal (situações de estresse, viagens constantes, doenças recentes, pós-operatórios, treinamento intenso), aliado aos sinais clínicos, podem evidenciar a ocorrência de úlceras nos equinos. Entretanto, apenas a gastroscopia permite realizar o diagnóstico preciso, seguro e definitivo da presença de gastrite e/ou úlceras gástricas nos equinos (PALMA et al., 2007). A Tabela 3, classifica as ulcerações conforme o número de lesões e severidade visualizado no exame de endoscopia. Um diagnóstico endoscópico de ulceração gástrica permite ao examinador avaliar a sua localização e a resposta ao tratamento (REED & BAYLY, 2000). Com exceção de potros jovens, todos os pacientes devem ser submetidos a jejum de 12 horas para assegurar um estômago vazio. O animal deve estar contido para uma boa realização do exame (SPIERS, 1999).

Tabela 3 - Classificação das úlceras gástricas, de acordo com o número de lesões e severidade.

PONTUAÇÃO	NÚMERO DE LESÕES	SEVERIDADE
0	Sem lesões	Sem lesões
1	1 a 2 lesões localizadas	Aparentemente superficial (mucosa)
2	3 a 5 lesões localizadas	Envolvendo estruturas profundas
3	6 a 10 lesões	Múltiplas lesões de severidade variável
4	> 10 ou difusa	Igual ao 2 mas com aparência ativa
5	-	Igual ao 4 com hemorragia e coágulos

Fonte: MACALLISTER, C. G. et al. (1997, p. 431).

Até 50% dos potros com menos de cinquenta dias apresentam evidência endoscópica de ulceração gástrica, mas a maioria deles permanece assintomática. Normalmente as lesões são confinadas à porção escamosa do estômago, adjacente ao margo plicatus, ao longo da curvatura maior ou menor (SAVAGE, 2001).

Quando avaliada histologicamente, a gastrite é uma inflamação com infiltrado linfomonocitário e/ou de neutrófilos, da lâmina própria, acompanhado de maior ou menor alteração do epitélio de revestimento (MEIRELLES FILHO et al., 2000). As alterações histológicas limitam-se a fenômenos vasculares como edema, hiperemia e ectasia capilar, somadas ou não à hiperplasia epitelial e erosões focais do epitélio. Esse quadro histológico está correlacionado à agressão aguda da mucosa gástrica por agentes ou fatores já descritos anteriormente, hipovolemia, hipertensão portal, estresse (CORDEIRO et al., 2000).

A classificação de Sydney, usada para classificar gastrite em humanos, caracteriza morfológicamente as gastrites em: mucosa normal – presença de pequena quantidade de células mononucleares, ocasionalmente com agregados linfocíticos nas bases das glândulas corpóreas e ausência de neutrófilos; formas agudas e crônicas – predomínio de infiltrado inflamatório neutrofilico ou linfoplasmocitário, respectivamente, para as formas agudas e crônicas; inflamação – presença de células inflamatórias na lâmina própria, independentemente de sua localização (MEIRELLES FILHO et al., 2000).

Para realizar o exame histopatológico, as amostras gástricas devem ser fixadas em formol 10% por 24 horas e após, conservadas em álcool 70% até serem clivadas, depois

processadas pela técnica de inclusão em parafina, e então, coradas pela hematoxilina-eosina, Warthin-Starry e Giensa (MARZIO et al., 1998; ESTEVES et al., 2000).

2.1.5 Tratamentos

Atualmente, são usadas drogas como: inibidores da bomba de prótons, antiácidos, bloqueadores de receptor histaminérgico e análogos das prostaglandinas. Após iniciado o tratamento, é notada melhora em 1 a 3 semanas (REED & BAYLY, 2000). A terapia utilizada em úlcera é usualmente feita com drogas antiulcerativas, que na maioria dos casos não proporcionam comprovada cicatrização das mesmas. O Omeprazol parece ser a melhor combinação de tratamento antiúlcera disponível, (tratamento preventivo 0,5 a 1mg/kg; tratamento curativo 4mg/kg), entre os inibidores de bomba de prótons, o Pantoprazol tem um perfil farmacocinético linear, biodisponibilidade menos variável e um rápido início de ação. Já o Rabeprazol é dez vezes mais potente que os inibidores acima. Ainda dentro desta classe de medicamentos, existe o Dexlansoprazol, que foi aprovado pelo FDA em 2009, mas não é comercializado no Brasil. Possui uma formulação de liberação lenta que contém dois tipos de grânulos com revestimento entérico, resultando em picos de concentração (FASS et al., 2011). É importante ressaltar a farmacocinética desses fármacos, que embora a meia vida seja de uma hora, uma única dose diária afeta a secreção de ácido por 2 a 3 dias pelo seu acúmulo nos canalículos e inibe irreversivelmente a bomba de prótons (RANG et al., 2007).

Quando usado antagonista do Receptor H₂ da Histamina, este age competitivamente inibindo as ações da histamina em todos os receptores H₂, mas seu principal uso clínico é como inibidor da secreção de ácido gástrico. Podem inibir a secreção de ácido estimulada pela histamina, pela gastrina e pela acetilcolina. Outra característica desses fármacos é, entre elas, a inibição de cerca de 60-70% da secreção de ácido em 24h, além de causar particularmente ações mais efetivas na diminuição da acidez gástrica durante a noite (SOLL, 1979). Os principais fármacos são cimetidina, ranitidina, nizatidina e famotidina (RANG et al., 2007).

Quanto aos antiácidos, os mesmos são os mais simples de todas as terapias para tratar os sinais de secreção excessiva de ácido gástrico. Os principais fármacos disponíveis são os carbonatos de cálcio, como CaCO₃ e Ca(HCO₃)₂, as substâncias alcalinas, como Al(OH)₃ e Mg(OH)₂ e o bicarbonato de sódio, NaHCO₃ (RANG et al., 2007). O bicarbonato de sódio atua neutralizando o ácido rapidamente e eleva o pH do suco gástrico para cerca de 7,4. É importante ressaltar que na reação do ácido com os íons carbonatos e seus derivados, há liberação de dióxido de carbono, e isto causa eructação. O dióxido de carbono estimula a

secreção de gastrina e pode resultar em elevação secundária da secreção de ácido. Além disso, como grande parte do bicarbonato de sódio é absorvida no intestino, grandes doses ou, o uso prolongado dele, podem causar alcalose. Assim, ele não é indicado para tratamento a longo prazo (MATON, 1999).

Outro protetor gástrico que pode ser utilizado é o sucralfato, um complexo de hidróxido de alumínio e sacarose que libera alumínio em presença de ácido. Assim, ele pode formar um complexo com o muco, objetivando diminuir a degradação de muco pela pepsina e limitar a difusão de H^+ (DOLLORY, 1999). Além disso, ele age, aumentando a produção de muco e a liberação de HCO_3^- . O sucralfato sofre extensa ligação cruzada, produzindo um polímero viscoso e pegajoso, que adere às células epiteliais e as crateras das úlceras durante até 6h após uma única dose (BRUNTON et al., 1998).

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina PGE1, administrado por via oral e usado para promover a cicatrização de úlceras ou para prevenir lesão gástrica que pode ocorrer com o uso crônico de AINEs. Age diretamente nas células parietais, inibindo a secreção basal de ácido gástrico, aumentando também o fluxo sanguíneo na mucosa (SPINOSA, 2011). De acordo com Spinosa (2011), são introduzidos no tratamento dos estados de hipersecreção gástrica. Murray (2006), sugere que o misoprostol seja utilizado na dose de 0,0015 – 0,0025 mg/kg/t.i.d./VO.

Todos estes medicamentos já citados mostraram certo grau de proteção, mas com efeitos indesejáveis e ineficácia em proteger a mucosa até a cicatrização da área agredida. Contudo, um bom manejo poderá ajudar o equino com úlcera, porém até que se reconheça o problema, deve-se evitar situações que estimulem o seu desenvolvimento (RADOSTITS et al., 2002).

2. 2 Nanotecnologia

Atualmente, a nanotecnologia é um dos principais focos das atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação em todos os países industrializados do mundo. Os investimentos superam dois bilhões de dólares por ano e o seu desenvolvimento tem sido apontado como uma nova revolução tecnológica, que em ritmo acelerado de crescimento, simboliza uma área estratégica para as economias consolidadas e emergentes (RAMOS et al., 2007).

A nanotecnologia refere-se à concepção, caracterização, produção e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas que têm propriedades físicas, químicas e biológicas singulares, com forma e tamanho de escala nanométrica (um nanômetro equivale a um

bilionésimo do metro - $1\text{nm} = 0,000000001\text{m} = 10^{-9}\text{ m}$) (Tabela 4). Átomos e moléculas são controlados individualmente para criar estruturas milhares de vezes menores que a tecnologia atual permite e utilizando-se uma menor quantidade de matéria-prima (EBBESEN & JENSEN, 2006).

Tabela 4 - Tamanho de diferentes estruturas biológicas.

Estrutura Biológica	Tamanho (nm)
Leucócitos	10,000
Bactéria	1,000 – 10,000
Vírus	75 – 100
Proteína	5 – 10
DNA	~ 2
Átomo	~ 0,1

Fonte: Modificado de Scott (2005).

2.2.1 Nanofármacos

O procedimento de nano-estruturação de um fármaco pode lhe dar algumas vantagens em relação ao tradicional. Além disso, no interior de uma nanopartícula, a estabilidade do princípio ativo tende a ser maior (MELLO BRANDÃO et al., 2011). O controle da liberação de fármacos em sítios de ação específicos, através da utilização de vetores, capazes de permitir a otimização da velocidade de cedência e do regime de dosagem das substâncias, têm sido uma área de intensa pesquisa nos últimos dez anos (SCHAFFAZICK et al., 2003). Com este tipo de formulação, os fármacos poderão ser usados em novas rotas, seu potencial terapêutico aumentado, por serem liberados em locais inacessíveis do corpo (GROOT & LOEFFLER, 2006).

Como a aplicação dos nanofármacos em determinados tratamentos é virtualmente infinita, esta pode abranger desde o uso de anticoncepcionais, controle da biodisponibilidade de insulina basal em pacientes diabéticos, aplicação em antibióticos e várias outras intervenções. Uma das grandes contribuições da nanofarmacologia é a elaboração de “gaiolas” nanométricas capazes de transportar e controlar a liberação de um fármaco em um ambiente fisiológico específico (ALENCAR, 2012). Na área médica, essa nova tecnologia é usada com

a propriedade de transportar a droga até o órgão ou célula doente, administrando-a de forma gradual e auxiliando na construção de uma nanocápsula adequada ao tamanho do fármaco e à via de administração. Assim, se o medicamento tiver que ser aplicado pela via nasal, para tratamento da asma, por exemplo, a cápsula tem que ser maior do que cinco microns, para que fique retida no ponto onde o fármaco deve ser liberado (ALVES FILHO, 2005).

A redução das partículas dos fármacos a nível de nano-escala, aumenta a velocidade de dissolução e o limite de saturação de solubilidade, o qual permite um melhor desempenho do fármaco *in vivo* (KHARB et al., 2006). A experiência clínica obtida com este sistema de liberação de fármaco permite o desenho de lipossomas localizados ativamente em certos tecidos ou células, com isso moléculas que reconhecem um determinado receptor. Alguns fármacos melhoram sua segurança e eficácia com os lipossomas, dentre eles estão: agentes contra o câncer, antivirais, antifúngicos, antibióticos, vacinas e outros agentes terapêuticos genéticos (LIAN & HO, 2001).

2.2.2 Utilização na Medicina Veterinária

Já foram testados nanosensores para detecção de progesterona em vacas de leite, conseguindo detectar o momento exato da ovulação (CARRARELO et al., 2007). Além disso, na área de nutrição, a possibilidade de utilização de nanopartículas com componentes bioativos, com liberação e ação específica, evitando a degradação, mantendo adequados os níveis nutricionais por um longo período (ROSS et al., 2004). Existem algumas pesquisas como o uso da metadona com carreador lipídico nanoparticulado (CLN). Já existem vários produtos no mercado, como por exemplo: microemulsão de ciclosporina, nanopartículas de albumina (Abraxane®), nanopartícula de prata, nanopartícula para composição de osso humano (NanOss®) (GROOT & LOEFFLER, 2006). O uso de fármacos “inteligentes”, nas práticas veterinárias, é uma forte tendência (SCOTT, 2007).

A América Latina possui grande parte da biodiversidade mundial. Entretanto, é estimado que não mais do que 25.000 espécies de plantas no mundo têm sido objeto de algum tipo de investigação científica (CALIXTO, 2000).

As plantas e os extratos vegetais foram, e continuam sendo, de grande relevância na área farmacêutica, tendo em vista a utilização das substâncias ativas isoladas, como protótipos para a obtenção de fármacos, para a obtenção de adjuvantes, ou ainda, de medicamentos elaborados exclusivamente a base de extratos vegetais: os medicamentos fitoterápicos (SCHENKEL et al., 2001). Cerca da metade (49%) das novas moléculas introduzidas no mercado são produtos

proteção contra o ataque ácido, por permanecer mais tempo no local aumentando o contato com princípio ativo (TERROSO et al., 2016), por estas propriedades, melhorando o quadro gástrico de grau 3 de lesão para a resolução.

Durante este experimento, foi observado que alguns potros dos grupos, muitas vezes com diagnóstico gastroscópico mais severo quanto ao grau de lesão, não manifestavam qualquer tipo de esteriotipias ou sinal clínico, com isso demonstrando mais uma vez a importância de exames nos períodos de adaptação. A forma de fornecimento da forragem também colabora para o agravamento desta lesão. Se a mesma for rica em carboidrato e fornecida em grandes quantidades e número de refeições reduzidos, a presença de alimento, aumenta a produção de saliva, que é rica em bicarbonato, e a própria fibra da forragem funciona como tampão ao absorver o ácido gástrico, diminuindo a agressão deste contra a parede gástrica (BUCHANAN & ANDREWS, 2003).

Contudo, para um bom exame gástrico, deve-se ter disponibilidade e organização dos materiais, um bom protocolo de esvaziamento gástrico e sincronia com uma equipe consciente e habilitada a realizar a endoscopia, a fim de ter um bom diagnóstico e mapeamento das lesões. Quanto aos tratamentos dos grupos, foram realizados de forma adequada, e o uso da nano formulação se mostrou promissora perante a avaliação gastroscópica e histológica, pela aparência das feridas e com melhora de 80% do grupo tratado.

É sugerido a continuidade do estudo com maior quantidade de animais e verificar se o que foi observado é flutuação estatística ou efetividade do tratamento. Comparando o tratamento utilizando CLN-AB e o medicamento convencional, que apresentou uma resposta negativa de 40%, mostra-se promissor o uso da nanoformulação, podendo ter uma melhor resposta com a continuidade do experimento.

5 CONCLUSÃO

A gastrite equina é uma síndrome complexa que envolve vários fatores no desenvolvimento e resolução da mesma, por se tratar de um órgão que reage de forma sensível as mudanças de manejo alimentar, e responde imediatamente a estas alterações. Os tratamentos existentes conferem um certo grau de proteção contra os fatores agressores, mas com efeitos adversos, tornando-se muitas vezes dependente do medicamento utilizado, e o mesmo sendo usado de forma contínua durante o intervalo de tratamento.

Durante o desenvolvimento do experimento foi observada a melhora dos animais que utilizaram o CLN-AB, por se tratar de um medicamento natural e que não interfere no funcionamento do órgão alvo, com isso evitando efeito rebote. Este tipo de formulação apenas compete com o agente agressor e ainda com a possibilidade de ser programado para receber o tratamento em dose única, evitando assim o manejo e manipulação dos animais tratados. Devido à falta de dados estatísticos que comprovam a eficiência deste tipo de tratamento, o mesmo deve ser retomado, pois o grupo tratado mostrou uma porcentagem elevada, comparado com os demais grupos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL JASSIM, R. A. M.; ANDREWS, F. M. The Bacterial Community of the Horse Gastrointestinal Tract and Its Relation to Fermentative Acidosis, Laminitis, Colic, and Stomach Ulcers. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v. 25, p. 199- 215. 2009.
- ALENCAR, J. P. Nanofármacos e o Futuro da Terapêutica: Aplicações, Representantes, Metodologias e Inovações. **Anais da IV Semana de Iniciação Científica da Faculdade de Juazeiro do Norte** – outubro de 2012. Disponível em: www.fjn.edu.br/revista/index.php/eciencia/issue/view/6
- ALVES FILHO, M. **Jornal da Unicamp**. Ed. 294 - jul/2005. Disponível em: www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/ju/julho2005/ju294pag06.html. Acesso em: 20 de abril de 2015.
- ANDREWS, F. M. et al. Gastric ulcers in horses. **Journal of Animal Science**. Suppl. 83, p. 8-21. 2005.
- ARANZALES, J. R. M.; ALVES, G. E. S. O estômago equino: agressão e mecanismos de defesa da mucosa. **Ciência Rural**. v. 43, p. 305-313. 2013.
- ATALLAH, P. M. **Avaliação de Protocolos de Esvaziamento Gástrico para Exame Gastroscópico em Equinos**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2012.
- BELLI, C. B., FERNANDES, W. R. & SILVA, L. C. L. C. Teste de Urease Positivo em Equino Adulto com Úlcera Gástrica – *Helicobacter sp.*? **Arquivo do Instituto de Biologia**, v. 70, p. 17-20. 2003.
- BLOOD, D. C. et al. **Doenças do Sistema Digestório**. In: Clínica Veterinária. 7º ed., Rio de Janeiro. Guanabara Koogan S.A. 1991. p.162-163.
- BRAGA, M. P.; SILVA, C. B., ADAMS, A. I. H., **Inibidores da Bomba de Prótons: Revisão e Análise Fármaco-econômica**. Revista Saúde. n.2, p. 19-32, 2011. Disponível em: <http://periodicos.ufsm.br/revistasauade/articles>. Acesso em: 12 de dezembro de 2016.
- BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE**. 2009 a. Disponível em: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/> Acesso em 10 dez. 2015.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 9º Ed. 1998. 2112 p.
- BUCHANAN, B. R. & ANDREWS, F. M. Treatment and Prevention of Equine Gastric Ulcer Syndrome. **The Veterinary Clinic of North America: Equine Practice**, v. 19, p. 575-597. 2003.
- BUONORA, G. S. Estudo da Ocorrência de Lesões Gástricas em Cavalos de Vaquejada **Braz J Vet Res Anim Sci**. v. 41, p. 263 (supl). 2004.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 33, p. 179-189. 2000.

CARRALERO, V. et al. Development of a Progesterone Immunosensor Based on a Colloidal Gold-graphite-teflon Composite Electrode. **Electroanalysis**. v. 19, p. 853-858. 2007.
Disponível em: <https://books.google.com.br/books?isbn=8132221729>

CAVALIERI, E., et al. alpha-Bisabolol, a nontoxic natural compound, strongly induces apoptosis in glioma cells. **Biochem Biophys Res Commun**. v. 315, p. 589- 594. 2004.

CAVALIERI, E. et al. Involvement of mitochondrial permeability transition pore opening in α -bisabolol induced apoptosis. **FEBS J**. v. 276, p. 3990-4000. 2009.

CORDEIRO, F; FRANÇA, S. T. M.; JUCÁ, N. T. **Gastrite**. In: CORDEIRO, F. T. M. et al. Endoscopia Digestiva – Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. 3º Ed. Rio de Janeiro: MEDSI. 2000. 713 p.

DEARO, A. C. O. **Prevalência de lesões gástricas (úlceras e/ou erosões) em potros assintomáticos da raça Quarto de Milha: Estudo endoscópico**. 56 p. 1995. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu.

DOLLORY, C. **Therapeutic Drugs**. 2º d. Harcourt Brace Co; p.107-110, 1999.

EBBSEN, M.; JENSEN T. Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**. v. 5. 2006. Fórum de Competitividade de Nanotecnologia.

ESTEVES, M. I. et al. Helicobacter pylori Gastritis in Cats with Long-Term Natural Infection as a Model of Human Disease. **Am J Pathol**. v. 156, p. 709-721. 2000.

FASS, R. et al., The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD- related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. **Am J Gastroenterol**. v. 106, p. 421-431. 2011.

GRAAF-ROELFSEMA, E. D. et al. The incidence and severity of gastric ulceration does not increase in overtrained Standardbred horses. **Equine Veterinary Journal**, v.42, Suppl, p. 58-61, 2010.

GROOT, R.; LOEFFLER, J. Roadmap report concerning the use of nanomaterials in The Medical & health sector. **6th Framework Programme**. European Commission 2006.
Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com> Acesso em: 17 de abril de 2015.

JOHNSON, L. R. Control of gastric secretion: no room for histamine? **Gastroenterology**, v. 61, p. 106-118, 1971.

KADIR, R.; BARRY, B.W.; Alfa-Bisabolol a possible safe penetration enhancer for dermal and transdermal therapeutics. **Int. J. Pharmaceutics**. v. 70, p. 87- 94. 1991.

- KAMATOU, G. P. P.; VILJOEN, A. M. A review of the Application and Pharmacological Properteis of α -bisabolol and α -Bisabolol-rich oils. **J Am Oil Chem Soc.** v. 87, p. 1-7. 2010.
- KHARB, V. et al. Nanoparticle technology for the delivery of poorly water-soluble drugs. **Pharm. Tech.** 2 de fevereiro de 2006.
- KÖNIG, H. E. et al. **Aparelho digestório.** In: KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. Anatomia dos animais domésticos. 2º ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 15-79.
- LAINÉ, L. et al. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. **Gastroenterolgy.** v. 135, p. 41-60. 2008.
- LE JEUNE, S. S. et al. Prevalence of gastric ulcers in Thoroughbred broodmares in pasture: a preliminary report. **Equine Veterinary Journal.** v. 181, n. 3, p. 251-255. 2009.
- LIAN, T.; HO, R. J. Y. Trends and developments in liposome drug delivery systems. **J. Pharm. Sci.** v. 90, p. 667-680. 2001.
- MACALLISTER, C. G. et al. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin-meglumine, and ketoprofen in horses. **Journal American Veterinary Medical Association,** v. 202, n. 1, p. 71-77. 1993.
- MACALLISTER, C. G. et al. A scoring system for gastric ulcers in the horse. **Equine Veterinary Journal,** v. 29, n. 6, p. 430-433. 1997.
- MADIGAN, J. E. Gastroduodenal ulcers. **Ars Veterinaria,** v. 10, n.2, p. 119-121. 1994.
- MARZIO, L. et al. Anti-Helicobacter pylori Specific Antibody Immunohistochemistry Improves the Diagnostic Accuracy of Helicobacter pylori in Biopsy Specimen from Patients Treated with Therapy. **Am J Gastroenterol.** v. 93, p. 223-226. 1998.
- MATON, P. N. & BURTON, M. E. Antacids revised: A review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. **Drugs.** v. 57, n. 6, p. 855-870. 1999.
- MEIRELLES FILHO, J. S.; ANDRÉ, E. A. **Gastrites.** In: CORDEIRO, F. T. M.; MAGALHÃES, A. F. N.; PROLLA, J. S; QUILICI, F. A. Endoscopia Digestiva – Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. 3º Ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2000. 713 p.
- MELLO BRANDÃO, H. et al. Nanotecnologia: a próxima revolução na agropecuária. **Revista CFMV.** v. 17, n. 53, p. 61-67. 2011.
- MERRIT, A. M. Normal equine gastroduodenal secretion and motility. **Equine Veterinary Journal,** v. 29, Suppl, p. 7-13, 1999.
- MESCHTER, C. L. et al. The effects of phenylbutazone on the intestinal mucosa of the horse: A morphological, ultrastructural and biochemical study. **Equine Veterinary Journal.** v. 22, n. 4, p. 255- 263. 1990.
- MEYER, H. **Alimentação de Cavalos.** São Paulo: Livraria Varela, 1995.

MITTEN, L. A.; HINCHCLIFF, K. W. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs**. In: ROBINSON, N. E. *Current Therapy in Equine Medicine*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1997. v. 4, c. 16, p. 724-727.

MONTEIRO, V. A. R. et al. Aluminum polyphosphate nanoparticles: Preparation, particle size determination, and microchemistry. **J. Colloid Interf. Sci.**, v. 2, n. 217, p. 237-248. 1999. Disponível em: <http://lqes.iqm.unicamp.br> Acesso em: 23 jun. 2015.

MORALES, B. A. et al. Detection of Helicobacter-like organisms in Thoroughbred horses from Venezuela. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 3, n. 1, p. 52-55. 2010.

MURRAY, M. J., Endoscopic appearance of gastric lesions in foals: 94 cases (1987-1988). **JAVMA**. v. 195, n.8, p.1135-1141. 1989.

MURRAY, M. J. Gastric ulcers in adult horses. **The Compendium**. v. 16, n. 6, p. 792-797. 1994.

MURRAY, M. J. Overview of equine gastroduodenal ulceration. **AAEP Proceedings**. v. 43, p. 382-387. 1997.

MURRAY, M. J. **Distúrbios do estômago**. In: SMITH, B. P. *Medicina interna de grandes animais*. 3 Ed. São Paulo: Manole. 2006. p. 617 – 620.

MURRAY, M. J. et al. Factors associated with gastric lesions in Thoroughbred racehorses. **Equine Vet. J.** v. 28, n. 5, p. 368-374. 1996.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. Natural products as a source of new drugs over the period 1981-2002. **Journal of Natural Products**. v. 66, p. 1002- 1037. 2003.

NOGUEIRA, C. E. W.; LINS, L. A. **Neonatologia e Pediatria Equina**. Pelotas: Ed. Universitária- UFPel/PREC, 2010. p. 112-115.

OLIVA, V. N. S. L. et al. Avaliação clínica de diferentes anti-inflamatórios não-esteroides na analgesia pós-operatória de cirurgias ortopédicas em cães. **Clínica Veterinária**. n. 50, p. 42-54. 2004.

PALMA, G. D. et al. Úlcera gástrica em equinos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Issn: 1679-7353. Publicação Científica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça/Famed. Ano IV, n. 08. 2007.

PERKINS, N. R. e VASEY, J. R. Gastroduodenal ulcer in a standardbred foal. **Austral. Equine Vetern.** v. 12, n. 4, p. 164, 168, 1994.

PIOCHON, M. et al. Synthesis and cytotoxicity evaluation of natural alpha-bisabolol beta-D-fucopyranoside and analogues. **Phytochemistry**. v. 70, p. 228-236. 2009.

RADOSTITS, O. M., GAY, C. C., BLOOD, D. C., HINCHCLIFF, K. W. **Doenças Sistema Digestório – I**. In: *Clínica Veterinária*. 9º Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.192-196.

- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 6º Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 285-296.
- REED, S. M.; BAYLY, W. M. **Ulceração Gastroduodenal**. Medicina Interna Equina. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 534.
- REESE, R. E.; ANDREWS, F. M. Nutrition and dietary management of equine gastric ulcer syndrome. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v. 25, p. 79-92. 2009.
- ROSE, R. J.; HODGSON, D. R. **Manual Clínico de Equinos**. México: Interamericana-McGraw-Hill, 1995.
- ROSS, S. A. et al. New technologies for nutrition research. **Journal of Nutrition**. v. 134, p. 681-685. 2004.
- SANDIN, A. et al. **Effects of horse gastrin on gastric acid secretion in horses, dogs and rats**. In: SANDIN A. (Ed.). Studies of gastrin and gastric secretion in the horse. Uppsala: Acta Universitatis Agricultura e Sueciae, 1999. p. 65-78.
- SAVAGE, C. J. Segredos em Medicina de Equinos. 1º Ed., Porto Alegre: Artmed, 2001.
- SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e Estabilidade Físico-Química de Sistema Poliméricos Nanoparticulados para Administração de Fármacos. **Quim. Nova**. v. 26, n. 5, p. 726- 737. 2003.
- SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. **Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos**. In: Farmacognosia: da planta ao medicamento. 3º Ed. Porto Alegre/ Florianópolis: Editora da UFRGS / Editora da UFSC. Cap. 15, p. 301-332. 2001.
- SCHMASSMANN, A.; SWITZERLAND, B. Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **American Journal Medicine**. v. 104, n. 3A, p. 43S-51S. 1998.
- SCOTT, N. R. Nanotechnology and animal health. **Revue Scientifique et Technique** (International Office of Epizootics). v. 24, p. 425-432. 2005. Disponível em: www.redalyc.org/pdf/939/93915170002.pdf. Acesso em: 21 fev 2017.
- SCOTT, N. R. Nanoscience in Veterinary Medicine. **Veterinary Research Communications**. v. 31, p. 139-144. 2007.
- SOLL, A. H.; WALSH, J. H. Regulation of gastric acid secretion. **Annu Rev Physiol**. v. 41, n. 1, p. 35-53. 1979.
- SPEIRS, V. C. **Exame Clínico de equinos**. Porto Alegre: Artmed, 1999.
- SPINOSA, H. S. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5ª Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- SWEENEY, H. J. Gastroduodenal ulceration in foals. **Equine Veterinary Education**, v. 3, n. 2, p. 80-85. 1991.

TASAKA, A. C. **Anti-inflamatórios não-esteroidais**. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 4º Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. c. 21, p. 254-272.

TERROSO, T. F. et al. In vivo prophylactic gastroprotection using alfa-bisabolol encapsulated in lipid-core nanocapsules and in cocoa-theospheres. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. v. 36, p. 99-109. 2016.

THOMASSIAN, A. **Enfermidades dos cavalos**. 4º Ed., São Paulo: Livraria Varela, 2005.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Perioperative pain and distress**. In: Lumb & Jones *Veterinary Anesthesia*. 3º Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1996, c. 4, p. 40-6.

ANEXOS

ANEXO- 1 Certificado de aprovação de protocolo para uso de animais em pesquisa



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
(Lei nº 11.646, de 11 de junho de 2008)

Pró-Reitoria de Pesquisa

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

Fone: (51) 3413-4321, E-mail: ceua@unipampa.edu.br

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DE PROTOCOLO PARA USO DE ANIMAIS EM PESQUISA

Número de protocolo da CEUA: **012/2015**

Título: **Uso de Nanofármacos na Prevenção e Reparação de Gastrite em Equinos**

Data da aprovação: **30/04/2015**

Período de vigência do projeto: De: **04/2015** Até: **04/2018**

Pesquisador: **ADRIANA PIRES NEVES**

Campus: **DOM PEDRITO**

Telefone: **(53) 99964342**

E-mail: **adripneves@yahoo.com.br**



Digitally signed by A. PIRES NEVES
DN: cn=A. PIRES NEVES, o=FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA, ou=PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, ou=UNIPAMPA, ou=CEUA, email=adripneves@yahoo.com.br

Professor Adjunto
Coordenadora da CEUA/UNIPAMPA

ANEXO 2 – Ficha individual de controle das gastroscopias

Nº: _____ IDADE: _____ SEXO: _____

DATA: _____

RAÇA: _____

PELAGEM: _____

PESO: _____

1ª GASTROSCOPIA			
LOCAL	NÚMERO	GRAVIDADE	OBS
2ª GASTROSCOPIA			
LOCAL	NÚMERO	GRAVIDADE	OBS
3ª GASTROSCOPIA			
LOCAL	NÚMERO	GRAVIDADE	OBS

COLETAS:	
AG:	AG:
MP:	MP:
G:	G:
OBS:	

REGIÃO DE COLETA (X) / AFETADA (O)

