



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

**ESTUDO PRELIMINAR DA EFICÁCIA DAS SEMENTES DE
TRIGONELLA FOENUM-GRAECUM L. (FENO GREGO) NO TRATAMENTO DA
SUGE (SÍNDROME DE ÚLCERA GÁSTRICA EQUINA)**

INÊS VIANA AMARAL CRAVEIRO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Paula Alexandra Botelho Garcia
de Andrade Pimenta Tilley
Dr.^a Rita Maria Cid Gonçalves Rocha Pires
da Costa Cabral

ORIENTADOR

Dr.^a Rita Maria Cid Gonçalves Rocha Pires
da Costa Cabral

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco de Sales Luís

2017

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

**ESTUDO PRELIMINAR DA EFICÁCIA DAS SEMENTES DE
TRIGONELLA FOENUM-GRAECUM L. (FENO GREGO) NO TRATAMENTO DA
SUGE (SÍNDROME DE ÚLCERA GÁSTRICA EQUINA)**

INÊS VIANA AMARAL CRAVEIRO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Paula Alexandra Botelho Garcia
de Andrade Pimenta Tilley
Dr.^a Rita Maria Cid Gonçalves Rocha Pires
da Costa Cabral

ORIENTADOR

Dr.^a Rita Maria Cid Gonçalves Rocha Pires
da Costa Cabral

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco de Sales Luís

2017

LISBOA

À minha mãe, por ser o meu modelo e inspiração.
Ao meu pai, por sempre me apoiar e acreditar em mim.
Ao meu irmão, por me levar a dar mais de mim.

AGRADECIMENTOS

À Rita, por me ter dado a oportunidade de a acompanhar, aprender e por em prática todos os conhecimentos que tenho vindo a adquirir nestes últimos 6 anos da minha vida. Por me dar a conhecer a realidade dos “cavalos” em Portugal e pela confiança depositada em mim. E por fazer com que ir trabalhar seja um prazer e os dias, mesmo quando longos, passem a correr. Também à Carolina, a minha colega de estágio e a segunda metade das “estagiárias awesome”. Sem esquecer o António, o mais novo membro da equipa, que nos acompanhou ao longo deste estágio na sua função de supervisor.

À professora Berta, que é como uma “mãe” para todos os alunos da FMV e a professora que mais me marcou nos meus seis anos na FMV. Foi importante toda a ajuda que me deu nesta última etapa, com os conselhos teóricos e a disponibilidade do laboratório de farmacologia, onde tornou possível este trabalho experimental.

Ao Professor José Sales Luís, meu co-orientador, pela sua atenção às minhas dúvidas e pelas suas correções e conselhos ao longo da realização deste trabalho.

Às minhas colegas de curso: A Bárbara, que me acompanhou desde o início, em Biologia na FCUL, por ser mais do que uma contemporânea e colega de casa, ser uma das minhas grandes amigas; a Bá, pela sua amizade e boa disposição, pelos jantares e saídas à noite, que podem não ter sido muitas, mas que vão ficar comigo para sempre; a Inês, a Rafa e a Raquel, pela sua amizade e por tornarem estes últimos 6 anos memoráveis; e a Filipa, mais uma grande amiga que este curso me trouxe, obrigada por estes anos de amizade, por partilhar comigo esta paixão pelos cavalos e pela companhia nas nossas viagens de externships lá fora.

À Sara e à Raquel pela companhia no estudo, nas longas e inacabáveis épocas de exames, que onde quer que fosse, em letras, na NOVA, na Gulbenkian... era sempre animado.

À minha família: aos meus avós que sempre me acompanharam e apoiaram ao longo deste meu percurso; à Rita e à Glória pelo o apoio incondicional; ao meu irmão, que sempre me incentivou a dar o melhor de mim e a querer ser sempre melhor; e acima de tudo à minha Mãe e ao meu Pai, por me ensinarem tudo o que sei e me apoiarem incondicionalmente em tudo, tornando este percurso possível e feliz.

Ao António, o meu Príncipe, por me aturar e me apoiar em todos os momentos, por acreditar em mim, mesmo quando eu não acredito, e por estar sempre presente quando mais preciso.

A todos, o meu muito obrigado por me ajudarem a ser uma pessoa melhor.

RESUMO

Título: “Estudo preliminar da eficácia das sementes de *Trigonella foenum-graecum* L. (feno grego) no tratamento da SUGE (Síndrome de Úlcera Gástrica Equina)”

A alta prevalência de úlceras gástricas em cavalos e o efeito negativo destas na performance, em conjunto com o elevado custo económico do tratamento farmacológico, faz com que seja desejável encontrar alternativas mais acessíveis a este. Recentemente, devido à fácil acessibilidade e às suas potenciais capacidades terapêuticas, o interesse no uso de plantas tem vindo a aumentar.

O objetivo deste trabalho foi investigar o efeito do extrato aquoso das sementes de feno grego (*Trigonella foenum-graecum* L.), em equinos com Síndrome de Úlcera Gástrica Equina (SUGE). No estudo foram incluídos dez cavalos, dos quais sete foram colocados no grupo de tratamento e três no grupo controlo. Durante 28 dias, foi administrado ao grupo de tratamento 400 ml do extrato aquoso. Através de exames gastroscópicos, no dia 0 e 28, foi avaliado o grau das lesões e registados os valores de pH do suco gástrico.

A média do *score* de classificação das ulcerações da mucosa glandular foi significativamente mais baixa no grupo de cavalos tratados, comparada com a do grupo de controlo ($P = 0,018$). Já para a média de classificação da mucosa não glandular não se registaram diferenças significativas entre estes dois grupos ($P = 0,648$). Registou-se também uma diferença significativa dos valores de pH do suco gástrico entre os cavalos do grupo de tratamento e do grupo de controlo ($P = 0,03$).

A administração do extrato aquoso das sementes de *Trigonella foenum-graecum* L. demonstrou eficácia no tratamento da Doença Gástrica Glandular Equina e tem a capacidade de prevenir a descida do pH do suco gástrico. Contudo, não teve efeito no tratamento da Doença Gástrica Escamosa Equina.

Palavras-chave: cavalo, feno grego, gastroscopia, SUGE, *Trigonella foenum-graecum* L., úlcera gástrica.

ABSTRACT

Title: “Preliminary study of the effect of *Trigonella foenum-graecum* L. (fenugreek) on the treatment of EGUS (Equine Gastric Ulcer Syndrome)”

The high prevalence of gastric ulcers in horses and its negative effect on performance, together with the high economic cost of the pharmacological treatment, makes it desirable to find more affordable alternatives. Recently, there has been an increased interest in the use of botanicals because of their easy accessibility and their potential therapeutic properties.

The aim of this study was to investigate the effect of fenugreek seeds (*Trigonella foenum-graecum* L.) aqueous extract on gastric ulcers in horses. Ten horses entered the study, of which seven were placed in the treatment group and three in the control group. For twenty-eight days, 400ml of the extract was administered to the treatment group. After this period, all horses were re-evaluated. Using gastroscopic examinations (days 0 and 28), the gastric ulcer scores were evaluated and the gastric juice pH measured.

Mean glandular gastric ulcer score was significantly lower in horses treated with the fenugreek seeds aqueous extract compared with the untreated control horses ($P = 0,018$). However, mean nonglandular gastric ulcer score was not significantly different between the horses from the treatment group and the ones from the control group ($P = 0,648$). There was also a significant difference between gastric juice pH in the treated horses and the horses from the control group.

Trigonella foenum-graecum L. seed aqueous extract fed to horses showed efficacy in the treatment of the Equine Glandular Gastric Disease and has the capability to prevent the decrease of the gastric juice pH. However, it did not show efficacy in the treatment of the Equine Squamous Gastric Disease.

Key-words: EGUS, fenugreek, gastric ulcer, gastroscopy, horse, *Trigonella foenum-graecum* L.

ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA.....	i
AGRADECIMENTOS	ii
RESUMO.....	iii
ABSTRACT	iv
ÍNDICE GERAL	v
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE TABELAS	ix
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	x
I. RELATÓRIO DE ESTÁGIO.....	1
II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
1. INTRODUÇÃO	3
2. ANATOMIA E FISIOLOGIA GÁSTRICA.....	3
2.1. Anatomia Gástrica.....	3
2.1.1. Mucosa escamosa	4
2.1.2. Mucosa glandular	4
2.2. Fisiologia Gástrica	5
2.2.1. Motilidade gástrica	5
2.2.2. Secreção de ácido gástrico e pH.....	5
2.2.3. Mecanismos de proteção da mucosa gástrica	6
2.2.4. Cicatrização das úlceras gástricas.....	7
3. SÍNDROME DE ÚLCERA GÁSTRICA EQUINA (SUGE).....	8
3.1. Doença gástrica escamosa equina	8
3.2. Doença gástrica glandular equina	9
3.3. Prevalência.....	9
3.4. Factores de Risco	10
3.4.1. Exercício.....	10
3.4.2. Stress.....	10

3.4.3. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).....	11
3.4.4. Dieta e manejo alimentar.....	11
3.4.5. Estabulação vs. Pasto.....	11
3.4.6. Parasitas gastrointestinais.....	12
3.5. Sinais Clínicos.....	12
3.6. Diagnóstico.....	12
3.6.1. Exame gastroscópico.....	13
3.6.2. Classificação das úlceras (score).....	14
3.6.3. Outros métodos de diagnóstico.....	15
3.7. Tratamento e Prevenção.....	16
3.7.1. Tratamento da Doença Gástrica Escamosa Equina (DGEE).....	17
3.7.1.1. Maneio.....	17
3.7.1.2. Tratamento farmacológico.....	17
3.7.2. Tratamento da Doença Gástrica Glandular Equina (DGGE).....	18
4. <i>Trigonella foenum-graecum</i> L. – FENO GREGO.....	20
4.1. Introdução.....	20
4.2. A Planta.....	21
4.3. Composição Nutricional e Fitoquímica.....	21
4.3.1. Fibras e gomas.....	22
4.3.2. Proteína.....	23
4.3.3. Gorduras.....	23
4.3.4. Vitaminas e minerais.....	23
4.4. Efeitos Adversos.....	25
4.5. Efeito Gastroprotetor.....	26
III. TRABALHO EXPERIMENTAL.....	29
1. OBJECTIVOS.....	29
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	29
2.1. Amostra.....	29
2.2. Material vegetal e Procedimento de extração.....	30
2.3. Extrapolação e cálculo da dosagem.....	31

2.3.1. Cálculos	32
2.4. Protocolo Gastros cópico e Medição do pH do Suco Gástrico	33
2.5. Protocolo de tratamento	34
2.6. Análise Estatística	34
3. RESULTADOS.....	34
3.1. Classificação Gastros cópica – Avaliação clínica e análise estatística	35
3.2. Valores de pH do suco gástrico.....	38
4. DISCUSSÃO	39
5. CONCLUSÕES	41
IV. BIBLIOGRAFIA.....	43
ANEXO I - Ficha de relatório do exame gastros cópico.....	50
ANEXO II - Imagens dos exames gastros cópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavallo 1 do grupo de tratamento.....	52
ANEXO III - Imagens dos exames gastros cópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavallo 2 do grupo de tratamento.....	56
ANEXO IV - Imagens dos exames gastros cópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavallo 3 do grupo de tratamento.....	60
ANEXO V - Imagens dos exames gastros cópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavallo 4 do grupo de tratamento.....	64
ANEXO VI - Imagens dos exames gastros cópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavallo 5 do grupo de tratamento.....	68
ANEXO VII - Imagens dos exames gastros cópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavallo 6 do grupo de tratamento.....	72
ANEXO VIII - Imagens dos exames gastros cópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavallo 7 do grupo de tratamento.....	77
ANEXO IX - Imagens dos exames gastros cópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Controlo 1 do grupo de cavalos de controlo.....	81
ANEXO X - Imagens dos exames gastros cópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Controlo 2 do grupo de cavalos de controlo.....	84
ANEXO XI - Imagens dos exames gastros cópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Controlo 3 do grupo de cavalos de controlo.....	88

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Mucosa gástrica escamosa (a) e glândula gástrica equina (b) (ilustrações originais). ..	5
Figura 2 - Anatomia da mucosa do estômago equino (a). Estratificação do conteúdo e pH gástrico no estômago equino (b) (ilustrações originais).....	6
Figura 3 - Ilustração do estômago, a demonstrar o caminho descrito pelo o endoscópio à medida que este avança à volta do estômago, até ao antro pilórico (ilustração original).	14
Figura 4 - Sementes de feno grego em pó (a). Preparação do extrato aquoso das sementes (b) (fotografias originais).	30
Figura 5 - Procedimento de exploração gastroscópica (a). Tiras colorimétricas de medição de pH entre 0 a 14 – McolorpHast™ (b) (fotografias originais).....	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Sistema de classificação do Equine Gastric Ulcer Council (segundo Andrews et al., 1999).	15
Tabela 2 – Sistema de classificação para a mucosa escamosa e glandular (segundo Sykes & Jokisalo, 2014).	15
Tabela 3 – Composição bruta aproximada das sementes e folhas de feno grego (segundo Ahmad et al., 2016).	22
Tabela 4 – Perfil vitamínico e as suas respetivas concentrações no feno grego (segundo Ahmad et al., 2016).	24
Tabela 5 – Constituintes minerais (mg/100g) das sementes de feno grego (segundo Al Jasass & Al Jasser, 2012).	24
Tabela 6 – Compostos biologicamente ativos do feno grego e a sua composição (segundo Ahmad et al., 2016).	24
Tabela 7 – <i>Score</i> de ulceração das mucosas não glandular e glandular no dia 0, segundo a escala de classificação de Sykes & Jokisalo (2014).	35
Tabela 8 – <i>Score</i> de ulceração da mucosa não glandular e da mucosa glandular, no dia 0 e no dia 28, após o início do tratamento com o extrato aquoso da semente de feno grego e as suas variações, segundo a escala de classificação de Sykes & Jokisalo (2014).	36
Tabela 9 – Média e desvio padrão dos valores do <i>score</i> de ulceração gástrica segundo a escala de Sykes e Jokisalo (2014), nos cavalos dos grupos de controlo (n = 3) e de tratamento (n = 7), no dia 0 e no dia 28 após o tratamento (valores calculados a partir dos dados da tabela 8).	37
Tabela 10 – Média e desvio padrão dos valores da diferença entre os <i>scores</i> de ulceração gástrica segundo a escala de Sykes e Jokisalo (2014), entre os dias 0 e 28, nos cavalos do grupo de controlo (n = 3) e de tratamento (n = 7).	37
Tabela 11 – Valores de pH do suco gástrico dos dias 0 e 28, nos cavalos do grupo de controlo e de tratamento.	38
Tabela 12 – Média e desvio padrão dos valores de pH do suco gástrico nos cavalos dos grupos de controlo (n = 3) e de tratamento (n = 7), no dia 0 e no dia 28 após o tratamento (valores calculados a partir dos dados da tabela 11).	38
Tabela 13 – Média e desvio padrão da diferença dos valores de pH do suco gástrico entre os dias 0 e 28, nos cavalos dos grupos de controlo (n = 3) e de tratamento (n = 7) (valores calculados a partir dos dados da tabela 11).	39

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AGV – Ácidos gordos voláteis

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

BID - *Bis in die* (duas vezes ao dia)

CSI – Concurso de saltos internacional

CEMIE – Colégio Europeu de Medicina Interna de Equinos

DGEE – Doença Gástrica Escamosa Equina

DGGE – Doença Gástrica Glandular Equina

DP – Desvio padrão

ECL – Células tipo-enterocromafim

FCE – Factor de crescimento epidérmico

g – Gramas

h – Horas

H₂ – Histamina tipo 2

kcal – Quilocalorias

kg – Quilogramas

ml – Mililitros

MG – Mucosa glandular

MNG – Mucosa não glandular

Pág. – Página

PO – *Per Os*

RMD – Regularização da mesa dentária

Rpm – Rotações por minuto

SID – *Semel in die* (uma vez por dia)

SUGE – Síndrome de Úlcera Gástrica Equina

TMB – Taxa metabólica basal

Vs. – *Versus*

I. RELATÓRIO DE ESTÁGIO

No âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, o estágio curricular foi realizado em clínica ambulatória de equinos, sob orientação da Dr.^a Rita Rocha Pires e co-orientação do Professor Doutor José Paulo Sales Luís, entre 15 de Setembro de 2016 e 29 de Janeiro de 2017, com uma carga horária de aproximadamente 900 horas, incluindo não só dias úteis como fins de semana e horas extraordinárias.

No primeiro mês do estágio curricular, a autora teve a oportunidade de estagiar na clínica fixa, de apoio ao CSI Vilamoura Champions Tour, tendo sido acompanhada por vários médicos veterinários especializados na área de equinos e tendo a possibilidade de acompanhar diversos casos de patologia dermatológica, oftalmológica, comportamental, traumática e ortopédica. Foi ainda possível observar inspeções veterinárias, a nível de competições internacionais da modalidade de obstáculos, ajudar na recolha de amostras biológicas e em todo o processo necessário para a movimentação de equinos a nível internacional. Teve ainda a possibilidade de aprender e realizar diversas terapêuticas alternativas, no âmbito de fisioterapia, incluindo laser, massagem e hidroterapia de água salgada.

Nos restantes meses de estágio curricular, teve oportunidade de acompanhar e auxiliar diversos procedimentos e exames, abrangendo múltiplas áreas clínicas. Como serviço ambulatório de clínica de equinos, as principais áreas desenvolvidas foram a de medicina interna, imagiologia e cirurgia de pequenas dimensões.

Na área de medicina interna foram acompanhadas e realizadas diversas consultas de medicina preventiva e identificação, que incluíram vacinações, regularizações da mesa dentária (RMD), colheitas de sangue, elaboração de resenhos, colocação de microchips e ainda exames em ato de compra. Foi também possível acompanhar consultas de diversas especialidades como ortopedia, gastroenterologia (foram observadas e realizadas diversas gastroscopias ao longo do estágio), pneumologia, dermatologia, oftalmologia e traumatologia.

Quanto à área de imagiologia, foram realizados, quase diariamente, exames radiográficos dos membros anteriores e posteriores, da coluna e crânio. Também com bastante frequência, foram executados exames ecográficos a músculos, tendões, ligamentos e articulações e ecografias reprodutivas, tendo tido a autora possibilidade de aprender a trabalhar com ambos os aparelhos em questão.

No que se refere a cirurgia, estas foram de pequena dimensão, envolvendo procedimentos realizados na área da clínica ambulatória, como castrações em estação e realização de suturas de pele e planos musculares.

Foram ainda realizados mais quatro estágios a nível extracurricular. Dois deles no Reino Unido, em hospitais privados especializados em equinos, tendo o primeiro decorrido de 30 de Janeiro a 23 de Fevereiro de 2017, no Rossdales Equine Hospital, em Newmarket e o segundo de 30 de Abril a 27 de Maio de 2017, no Donnington Grove Veterinary Surgery, em Newbury. Os outros dois estágios foram efetuados na Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade de Lisboa, no Serviço de Cirurgia e Urgência de Equinos, de 6 de Março a 10 de Abril de 2017 e na Equine Clinic De Morette, na Bélgica, de 16 a 28 de Abril do mesmo ano. Nestes estágios, a autora esteve envolvida na admissão, tratamento, diagnóstico e maneio, tanto de casos eletivos como de emergências médicas e cirúrgicas, admitidos nos hospitais em questão.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. INTRODUÇÃO

Uma úlcera gastrointestinal é definida como uma alteração da mucosa gastrointestinal que destrói elementos celulares, resultando numa solução de continuidade que se pode estender até à *lamina propria*. Interrupções menos graves são referidas como erosões e são frequentemente percussoras de úlceras clínicas (Andrews et al., 1999). A alta prevalência de úlceras gástricas em cavalos, os sinais clínicos vagos e o efeito negativo na performance, fazem com que este seja um problema clínico e económico significativo na espécie (Nadeau & Andrews, 2009).

A designação de Síndrome de Úlcera Gástrica Equina (SUGE) foi usado pela primeira vez em 1999, pelo Equine Gastric Ulcer Council, para descrever ulcerações da porção distal do esófago, estômago (parte proximal, mucosa não glandular e parte distal, glandular) e duodeno proximal (Sykes, Hewetson, Hepburn, Luthersson & Tamzali, 2015; Bezdekova, 2013). O SUGE não se refere apenas a uma doença, mas sim, a um número de situações de diferentes etiopatogenias que causam lesões erosivas e ulcerativas na mucosa não glandular (escamosa) e/ou na glandular (Merritt, 2013). Em 2009, foi referido por Merritt a importância da distinção entre doenças da mucosa escamosa e glandular e em 2015, o comité do Colégio Europeu de Medicina Interna de Equinos (ECEIM), reconheceu que a terminologia para o SUGE necessitava clarificação, propondo então uma nova nomenclatura: SUGE, como um termo geral e totalmente abrangente; Doença Gástrica Escamosa Equina (DGEE) e Doença Gástrica Glandular Equina (DGGE), como termos que descrevem mais especificamente a região anatómica afetada (Sykes et al., 2015).

2. ANATOMIA E FISILOGIA GÁSTRICA

2.1. Anatomia Gástrica

O estômago do cavalo é constituído apenas por uma câmara que tem uma capacidade de 8 a 15 litros, o que comparado com o volume da totalidade do sistema gastrointestinal, se considera bastante pequeno. Este possui uma forma de “U” bastante pronunciada, devido ao facto de a curvatura menor gástrica ser muito curta comparativamente com a curvatura maior, o que faz com que o cárdia e o piloro estejam muito próximos um do outro (Picavet, 2002; Sisson, 1986). O esófago une-se ao estômago obliquamente, sendo a sua abertura fechada pelo esfíncter cárdico e por numerosas pregas da túnica mucosa, que justificam a dificuldade do equino em vomitar ou eructar. Assim, a distensão do estômago por ar ou fluido de refluxo, através do piloro, poderá resultar em rutura gástrica. O esfíncter pilórico é formado por um anel de tecido muscular (Sisson, 1986).

O estômago equino encontra-se dividido em duas regiões anatômicas distintas, a região não glandular ou escamosa (o primeiro terço) e a região glandular (os restantes dois terços). Estas são separadas pelo *margo plicatus*. O terço proximal do estômago está revestido por um epitélio não glandular escamoso estratificado em que os mecanismos de proteção são mínimos e sem um papel funcional, sendo considerado como uma extensão do esófago. A maior parte das úlceras associadas ao SUGE encontram-se nesta região (DGEE). Os dois terços mais distais do estômago estão revestidos por uma mucosa glandular, com um epitélio colunar composto, que segrega bicarbonato, muco, ácido clorídrico (HCl) e pepsinogénio (Bell, Mogg & Kingston, 2007; Hepburn, 2011).

2.1.1. Mucosa escamosa

Nos cavalos, o epitélio escamoso estratificado estende-se do esófago ao *margo plicatus* para revestir a porção fúndica do estômago. Esta mucosa gástrica escamosa estratificada consiste em quatro camadas histológicas principais: *stratum corneum* (a camada mais superficial e cornificada), *stratum transitionale*, *stratum spinosum* e *stratum germinativum* (Bell et al., 2007). A espessura epitelial da mucosa escamosa é mais pronunciada no *margo plicatus* (Murray, Eichorn & Jeffrey, 2001a). Não são histologicamente evidentes nesta mucosa quaisquer estruturas glandulares e não há evidência de transporte ativo de substâncias, como bicarbonato ou HCl (Merritt, 1999).

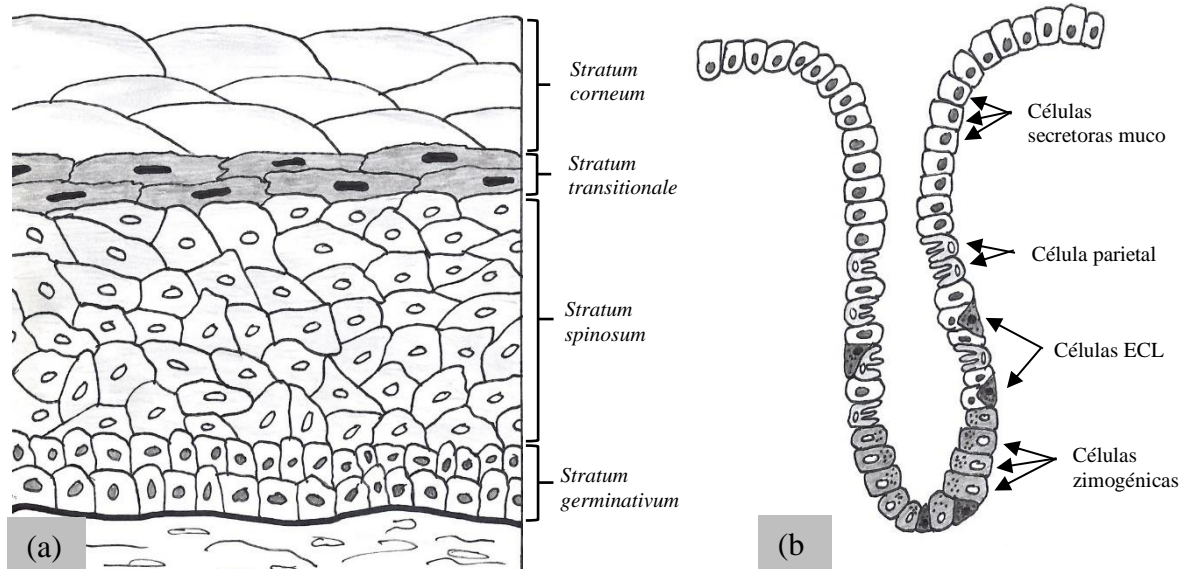
2.1.2. Mucosa glandular

A porção glandular do estômago contém células secretoras de muco e glândulas gástricas que produzem secreções como resposta a diferentes estímulos. Estas glândulas gástricas contêm diferentes tipos de células: células parietais, células zimogénicas, células-D, mastócitos e células tipo-enterocromafim (ECL). A mucosa glandular está dividida em três regiões distintas: cárdica, fúndica e a pilórica. A região cárdica glandular consiste numa estreita faixa, imediatamente adjacente ao *margo plicatus*, onde histologicamente se podem identificar glândulas cárdicas. No cavalo, pouco se sabe sobre a função desta região. A região fúndica glandular localiza-se ao longo do corpo do estômago, incluindo tanto a grande como a pequena curvatura, até à junção da região cárdica. É nesta região que se encontram as típicas glândulas gástricas, que são constituídas por células parietais secretoras de HCl, células zimogénicas, que segregam pepsinogénio e células ECL secretoras de histamina (Bell et al., 2007).

A histamina atua como agonista nos recetores de histamina tipo 2 (H₂) das células parietais, estimulando a secreção de ácido. As glândulas gástricas também possuem células capazes de segregar muco e bicarbonato de sódio que ajudam na defesa da mucosa contra a acidez. As

glândulas pilóricas, que revestem a porção da mucosa glandular adjacente ao piloro, contêm células-G, que segregam gastrina, células-D que produzem somastatina e numerosas células ECL (Merritt, 1999).

Figura 1 - Mucosa gástrica escamosa (a) e glândula gástrica equina (b) (ilustrações originais).



2.2. Fisiologia Gástrica

2.2.1. Motilidade gástrica

A motilidade gástrica é dependente da atividade do décimo par craniano, o nervo vago ou pneumogástrico, que se estende ao longo do esôfago, passando através do diafragma até ao estômago, onde se ramifica e penetra na parede deste. Existem dois tipos principais de eventos motores que afetam o esvaziamento gástrico no cavalo: as contrações peristálticas, que progridem do corpo do estômago para o piloro, resultando num bolo de ingesta que se move na direção do duodeno; e um tónus aumentado da metade proximal do estômago, que provoca esvaziamento dos conteúdos líquidos (Bell et al., 2007).

O esvaziamento gástrico é assim contínuo e a uma velocidade que depende do seu conteúdo. Conteúdos líquidos reduzem o seu volume para metade a cada 30 minutos, enquanto os sólidos levam aproximadamente 1 a 5 horas a realizar o mesmo processo (Hepburn, 2011).

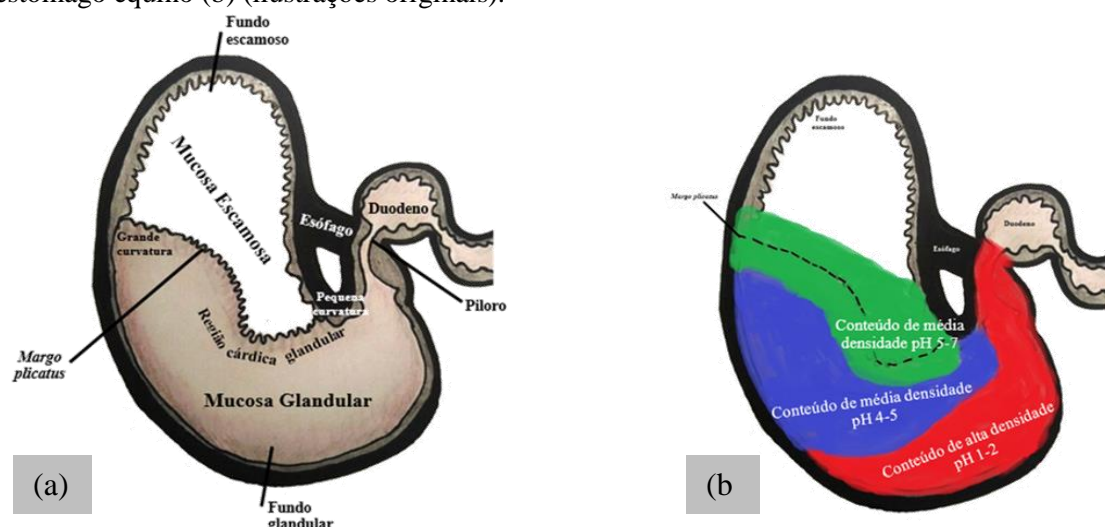
2.2.2. Secreção de ácido gástrico e pH

O cavalo é um secretor contínuo mas variável de HCl, o que significa que a produção de ácido ocorre mesmo sem a presença de alimento no estômago. As células parietais que se encontram na região fúndica glandular do estômago, segregam H^+ através da bomba de prótons H^+/K^+ ATPase, localizada na sua membrana apical. O K^+ utilizado por esta bomba de prótons e o Cl^- que se associa a este H^+ são transportados pela mesma membrana apical, através de canais

específicos de iões. O HCl resultante é eliminado pela glândula gástrica até ao lúmen gástrico, baixando o pH do conteúdo. A secreção de ácido é estimulada maioritariamente pela histamina (células ECL), que por sua vez é estimulada pela gastrina (células G) (Hepburn, 2011).

A definição de *output* de ácido gástrico é a quantidade de HCl segregado pelo estômago, por unidade de tempo. A acidez gástrica é determinada pelo pH dos conteúdos gástricos, que são uma mistura de secreções salivares, gástricas, duodenais, biliares e pancreáticas. É importante que haja distinção entre estes dois termos, uma vez que a administração de terapêuticas que diminuam apenas a secreção de ácido, podem não alterar o valor do pH gástrico, até que o *output* de ácido seja reduzido substancialmente (Bell et al., 2007). O pH gástrico pode ser influenciado por componentes da dieta, como o feno de alfalfa (luzerna) e os cereais. Existe um gradiente dorsoventral de pH no estômago dos equinos, sendo menos ácido na mucosa escamosa, com valores de pH entre 5 e 7, que vão diminuindo até à região do fundo glandular, em que o pH tem valores entre 4 e 5 e diminuem ainda mais na zona da mucosa glandular do piloro, com valores de pH entre 2 e 4, sendo que o suco gástrico pode mesmo chegar a valores de pH entre 1 e 2. Existe também uma estratificação dorsoventral dos conteúdos gástricos com o líquido denso e ácido ventral e o material fibroso dorsal. Esta estratificação é vital para a saúde gástrica normal (Hepburn, 2011). Num estudo recente (Husted et al., 2008), foi descoberto que no estômago proximal dos cavalos, o pH é mais baixo durante a madrugada (da 1 às 9h da manhã), o que sugere que exista um ciclo circadiano para a secreção de ácido gástrico.

Figura 2 - Anatomia da mucosa do estômago equino (a). Estratificação do conteúdo e pH gástrico no estômago equino (b) (ilustrações originais).



2.2.3. Mecanismos de proteção da mucosa gástrica

Na mucosa não glandular, como já referido anteriormente, os mecanismos de proteção da mucosa são mínimos, sendo a proteção desta maioritariamente dependente da limitação da exposição às secreções gástricas ácidas. Existem dois potenciais mecanismos protetores desta

superfície mucosa: um é a presença de uma camada de um material fosfolipídico, semelhante a surfactante, que forma uma barreira física contra o ácido (Andrews, Larson & Harris, 2015); o outro é o factor de crescimento epidérmico (FCE) que tem efeitos fisiológicos no trato gastrointestinal, tais como a inibição da secreção de ácido gástrico e a regeneração e proteção da mucosa (proliferação celular) (Rabuffo, 2002). No interior da mucosa escamosa existem recetores para o FCE que se encontram mais concentrados nas regiões de maior renovação celular. Existe evidência que estes recetores FCE podem ser induzidos em áreas de lesão da mucosa (Jeffrey, Murray & Eichorn, 2001).

Por outro lado, o epitélio da mucosa glandular possui diversos mecanismos para prevenir lesões pelo HCl. Estes mecanismos incluem FCE, tampão por bicarbonato, bom fluxo sanguíneo da mucosa, secreção de muco e bicarbonato, reparação celular e prostaglandinas (Miller, 1983). De entre estes, o fluxo sanguíneo da mucosa é considerado o mais importante, uma vez que este fornece à mucosa oxigénio e nutrientes, necessários para produção da barreira de muco-bicarbonato e favorece também a rápida renovação das células epiteliais (Bell et al., 2007). O FCE encontra-se nas secreções salivares e promove a proliferação de células da mucosa gástrica, além de também ter um papel na síntese de prostaglandinas (Jeffrey et al., 2001; Andrews et al., 1999). As prostaglandinas E2 têm variadas funções protetoras incluindo a promoção de irrigação da mucosa, manutenção das junções estreitas intercelulares, estimulação da secreção de bicarbonato e muco e a inibição da secreção de HCl (Miller, 1983). A secreção de bicarbonato pelas células da mucosa gástrica é estimulada pelo aumento da concentração de ácido, irritação mecânica e produção de prostaglandinas endógenas. A aderência do bicarbonato à mucosa vai criar um pH neutro nesta superfície, independentemente da acidez a nível do lúmen. O muco produzido nesta região é viscoso e hidrofóbico, aderindo à mucosa e ajudando-a a resistir aos danos causados pelo contacto com o ácido e pepsina. O muco atua também como lubrificante, minimizando danos mecânicos causados pelo conteúdo gástrico (Andrews et al, 1999).

2.2.4. Cicatrização das úlceras gástricas

A cicatrização das úlceras gástricas começa imediatamente após a agressão da mucosa. O ritmo a que a cicatrização se dá depende tanto da dimensão, como da profundidade das lesões, apesar da profundidade ser a determinante mais importante. As lesões mais superficiais na mucosa escamosa podem levar apenas 7 dias a cicatrizar, enquanto que em lesões mais profundas, a remoção de resíduos tecidulares e a contração da ferida, fazem com que a cicatrização possa levar até 3 meses. A cicatrização espontânea das úlceras gástricas em cavalos que estão a ser

trabalhados regularmente é rara, e as lesões tendem a agravar-se à medida que o treino vai progredindo (Murray et al., 1997).

3. SÍNDROME DE ÚLCERA GÁSTRICA EQUINA (SUGE)

O desenvolvimento de ulcerações gástricas pode ser interpretado como um desequilíbrio na mucosa, entre factores agressores e protetores (Andrews & Nadeau, 1999). O ácido clorídrico (HCl) e um pH gástrico permanentemente inferior a 4, são provavelmente as principais causas de ulceração gástrica. Recentemente, foi demonstrado que há outros ácidos (ácidos gordos voláteis - AGV, ácido láctico e ácidos biliares) que atuam sinergicamente com o HCl, para causar alterações nas propriedades bioelétricas da mucosa escamosa que são o primeiro indicador de lesão pelo ácido (Nadeau & Andrews, 2009). O envolvimento de bactérias na formação e perpetuação de úlceras gástricas em equinos já foi confirmada, estando envolvidos agentes oportunistas e/ ou da microbiota gástrica (Al Jassim et al., 2008).

Existem duas doenças principais no SUGE: a Doença Gástrica Escamosa Equina (DGEE), dentro da qual temos a ulceração escamosa primária e a secundária e a Doença Gástrica Glandular Equina (DGGE) (Hepburn, 2011).

3.1. Doença Gástrica Escamosa Equina

A ulceração da mucosa escamosa não glandular é a mais prevalente e ocorre rapidamente devido ao facto de as defesas nesta mucosa serem reduzidas, refletindo também o aumento da mobilidade do fluido gástrico. A mucosa escamosa adjacente ao *margo plicatus* é constantemente exposta ao ácido e é a região em que mais facilmente ocorre ulceração. O HCl induz lesões nesta região, ao danificar a camada celular mais superficial, com posterior difusão nas células escamosas do *stratum spinosum*, resultando na inibição do transporte celular de sódio, ingurgitamento celular e eventual ulceração (Nadeau & Andrews, 2009). Na ulceração escamosa primária há um aumento da exposição ao ácido, devido a alterações no gradiente de pH e na estratificação dos conteúdos alimentares (Hepburn, 2011). O bolo alimentar, que consiste numa camada de forragem e bicarbonato salivar, que está normalmente presente no estômago dos equinos, atua como um tampão físico e químico, essencial para a proteção do epitélio escamoso, em relação ao ácido. Portanto, tudo o que reduza o tamanho deste bolo alimentar (como o jejum prolongado, uma proporção forragem/cereais inapropriada na dieta ou a anorexia) são factores que geralmente aumentam o risco de ulceração gástrica (Jones, 2006). Na ulceração escamosa secundária, a causa é o atraso no esvaziamento gástrico, típico de doença pilórica, que leva a um aumento do volume gástrico residual e consequente deslocação dorsal do ácido (Hepburn, 2011).

3.2. Doença Gástrica Glandular Equina

A mucosa glandular difere fundamentalmente da mucosa escamosa, pelo facto de, sob condições normais, estar exposta a conteúdos gástricos muito ácidos, com um pH na porção ventral do estômago, relativamente estável, de aproximadamente 3. Pensa-se que a DGGE resulta sobretudo de uma quebra nos mecanismos de defesa da mucosa (como do muco, bicarbonato e fluxo sanguíneo) e não por excessiva exposição ao HCl. Contudo os mecanismos específicos pelos quais esta ocorre ainda têm de ser mais investigados (Andrews et al., 2015; Sykes & Jokisalo, 2015). A maioria das lesões nesta mucosa encontram-se na zona do antro pilórico.

Os agentes bacterianos (*Helicobacter pylori*) e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), são as causas predominantes para as úlceras gástricas no homem, e ambos foram propostos como prováveis etiologias para o mesmo problema em cavalos, não havendo contudo, evidências que suportem esta extrapolação. O papel das bactérias na DGGE é controverso. A infeção por *Helicobacter* spp. é de importância primária na etiologia da úlcera gástrica humana, contudo, o papel desta bactéria no cavalo é desconhecido, não sendo claro se a bactéria *Helicobacter* poderá ser considerada uma habitante inofensiva do trato gastrointestinal dos equinos ou se terá algum potencial patogénico (Moyaert, Haesebrouck, Baele, Picavet, Ducatelle, Chiers, Ceelen & Decostere, 2007c). Recentemente foi isolada uma nova espécie bacteriana em cavalos clinicamente saudáveis, o *Helicobacter equorum*. Tendo em conta a origem fecal e a ausência de atividade de urease, poder-se-á assumir que esta bactéria coloniza a porção inferior do trato gastrointestinal equino e não o estômago (Moyaert, Decostere, Vandamme, Debruyne, Mast, Baele, Ceelen, Ducatelle & Haesebrouck, 2007b). Também controverso no desenvolvimento da DGGE, é o papel dos AINEs. Foi demonstrado que AINEs como a flunixinina meglumina, fenilbutazona e cetoprofeno, têm um potencial ulcerogénico, apenas com doses 50% mais altas que as tipicamente recomendadas. Contudo, com as doses clinicamente apropriadas, a fenilbutazona não provocou ulceração gástrica, quando administrada durante 15 dias (Andrews et al., 2015).

3.3. Prevalência

A prevalência de ulceração gástrica varia de acordo com a raça, uso, nível de treino, além de também variar entre a DGEE e a DGGE. A disciplina com maior prevalência de DGEE são as corridas, em que 37% dos cavalos fora de treino estão afetados, aumentando os valores para 80-100%, 2 a 3 meses após o início do trabalho. No que toca a cavalos de desporto de competição há uma prevalência de 17-58%, enquanto que em cavalos de lazer esta é de 37-59%. Nos cavalos de raids a prevalência é de 48% se estiverem fora de competição, subindo para valores

entre 66-93% durante o período competitivo. A prevalência de DGGE é menos compreendida, sendo os seus valores inferiores aos de DGEE, com a maioria das lesões encontradas no antro do piloro (Sykes et al., 2015).

Recentemente foi relatado a presença de SUGE em éguas de campo a criar. Estas éguas, com condições de manejo semelhantes, prenhas e não prenhas, apresentaram uma prevalência de úlceras gástricas de 66.6% e 75.9%, respetivamente (le Jeune, Nieto, Dechant & Snyder, 2006).

3.4. Factores de Risco

A etiologia do SUGE é multifactorial e têm sido estudados diversos factores de risco, incluindo a intensidade do exercício, o stress, a administração de AINEs, a dieta e manejo alimentar, a estabulação e a presença de parasitas gastrointestinais (Bezdekova, 2013).

3.4.1. Exercício

Em 2002, Lorenzo-Figueras & Merritt, mostraram que cavalos a correr numa passadeira de alta-velocidade, sofrem um aumento na pressão intra-abdominal e uma diminuição do volume gástrico. Os autores especularam que esta atividade permitiu a contração do estômago, resultando num refluxo do ácido gástrico da mucosa glandular para a escamosa, levando à formação de lesões. Assim, o exercício diário pode levar ao aumento da exposição da mucosa não glandular a ácido, explicando a alta prevalência das úlceras gástricas em cavalos em treino. Além disto, já foi demonstrado que nos cavalos há um aumento da concentração de gastrina sérica durante o exercício que pode levar a uma maior secreção de HCl (Furr, Taylor & Kronfeld, 1994).

3.4.2. Stress

Altos níveis de stress podem provocar uma diminuição do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, o que leva a hipoxia, autodigestão e subsequentemente ulceração, sendo este um factor contribuinte para as úlceras na porção glandular do estômago (Bezdekova, 2013). O stress de competição, experimentalmente estimulado (por exemplo, transporte, exercício intenso, estábulo desconhecido) pode rapidamente induzir ulceração, tal como o transporte só por si. Também o desmame é um factor de risco tanto para os poldros como para as éguas. O stress social (por exemplo, mudança de casa e morte de um companheiro) foi também sugerido como um factor importante em casos individuais (Hepburn, 2011). Um estudo australiano mostrou também a importância do stress ambiental, ao registar que os cavalos treinados em zonas urbanas eram 3.9 vezes mais propensos a terem ulcerações gástricas, em relação a cavalos treinados fora destas áreas (Lester, Robinson & Secombe, 2008).

3.4.3. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Apesar de overdoses experimentais induzirem SUGE (por alteração do metabolismo das prostaglandinas protetoras e por toxicidade direta), este efeito não é observado com as doses clinicamente recomendadas (Hepburn, 2011; Andrews, Reinemeyer & Longhofer, 2009; Nadeau & Andrews, 2009; Sykes & Jokisalo, 2015; Sykes et al., 2015).

3.4.4. Dieta e manejo alimentar

Uma dieta rica em cereais e pobre em forragem é um factor de risco na SUGE. Dietas com grande quantidade de forragem providenciam horas de mastigação e conseqüentemente a produção de bicarbonato salivar, que vai ajudar a proteger o estômago das úlceras gástricas. Mètayer et al. (2004), descobriram que refeições pequenas e pouco ricas em açúcares, tinham um trânsito gástrico significativamente mais rápido do que refeições maiores e com mais açúcar. Uma vez que dietas ricas em açúcares são fermentadas em AGVs e ácido láctico, estas devem ser evitadas em cavalos com tendência à ulceração gástrica (Taharaguchi et al., 2004; Boswinkel, Ellis & Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, 2007). O tipo de forragem é também um factor na etiopatogenia desta síndrome: cavalos alimentados com feno de luzerna e cereais, apresentavam um pH gástrico mais alto e um *score* mais baixo quanto à classificação ulcerígena, quando comparados a cavalos alimentados apenas com feno de outra espécie (*Bromus* sp.). Foi sugerido então que o cálcio e a proteína, ambos presentes em elevada percentagem na luzerna, têm um efeito de tampão no conteúdo gástrico, resultando num efeito protetor para a mucosa escamosa (Andrews et al., 2015). Por outro lado, quando a palha é a única forragem fornecida, há um aumento na probabilidade de DGEE (Luthersson, Nielsen, Harris & Parkin, 2009).

O jejum é também um factor de risco bem descrito para a DGEE (Murray & Eichorn, 1996). Estudos epidemiológicos demonstraram que a ulceração é mais comum em cavalos que fazem duas refeições por dia (75%), do que quando estes fazem três ou mais refeições (58%) e que períodos de jejum de forragem, com mais de seis horas, aumentam 4 vezes o risco de ulceração. Como os cavalos normalmente param de comer entre as 3 e as 9 da manhã, o acesso contínuo a forragem é mais importante durante o dia (Hepburn, 2011).

3.4.5. Estabulação vs. Pasto

Se excluirmos as significativas diferenças no manejo alimentar, entre cavalos estabulados e cavalos no campo, a estabulação só por si pode ser considerada um factor de risco para a SUGE. Contudo um estudo, relativamente recente, demonstrou que nem o pH do estômago proximal nem o pH ventral, se alteravam significativamente em cavalos estabulados sozinhos,

estabulados com um companheiro ou num padoque de relva (Husted et al., 2008). Portanto, outros factores para além da dieta, como respostas comportamentais e ao stress, podem contribuir para a ulceração da mucosa gástrica em cavalos estabulados (Malmkvist et al., 2012). Os vários factores de stress a que os cavalos possam estar sujeitos, levam a um aumento da concentração do cortisol sérico, que é espelhado pela concentração da gastrina sérica, que também aumenta, sendo assim de esperar um aumento da produção de HCl, contudo esta última ligação ainda não foi demonstrada (Hepburn, 2011).

3.4.6. Parasitas gastrointestinais

Nadeau e Andrews (2009) consideram que os parasitas não desempenham um papel substancial no desenvolvimento de úlceras gástricas. No entanto, Dezfouli, Hassanpour, Nadalian e Seifi (2009) consideram que os parasitas são um factor de risco para a ulceração gástrica em cavalos. Existem diversos organismos que podem parasitar o estômago dos equinos. Entre eles, os mais comuns são as míases do género *Gastrophilus* que estão acopladas à mucosa, podendo levar a ulceração (Cogley & Cogley, 1999).

3.5. Sinais Clínicos

Os sinais clínicos de SUGE são múltiplos e diversos, como cólica recorrente, perda de apetite, má condição corporal, incapacidade de manter ou ganhar condição física, alterações no pêlo, má *performance*, alterações comportamentais e dor ao apertar a cilha (Skyes & Jokisalo, 2014; Hepburn, 2011). Infelizmente estes sinais clínicos não são específicos e cavalos que apresentem sinais clínicos sugestivos de SUGE podem não ter ulcerações gástricas evidentes ao exame gastroscópico. Além disso, ulcerações clinicamente relevantes podem ocorrer em casos assintomáticos, apesar da sua frequência ser significativamente inferior (37-52 % para 88-92% de casos sintomáticos).

Foi sugerido que a presença de ulcerações exuberantes poderia estar associada à presença de sintomatologia mais grave, contudo nunca se determinou se a presença de sinais clínicos mais expressivos se correlaciona com a gravidade, número e localização das úlceras gástricas (Bell, 2007).

3.6. Diagnóstico

Um diagnóstico presuntivo de SUGE requer uma anamnese e exame físico rigorosos e uma resposta positiva ao tratamento, mas um diagnóstico definitivo só pode ser feito se se realizar um exame gastroscópico. Não existem sinais patognomónicos que sugiram o diagnóstico de SUGE (Andrews et al, 2015). Atualmente não existem marcadores hematológicos ou bioquímicos fidedignos para auxiliar no diagnóstico das úlceras gástricas (Sykes et al, 2015).

Anemia ligeira e concentrações de hemoglobina baixas já foram observadas, contudo estas alterações são não específicas (Hepburn, 2011).

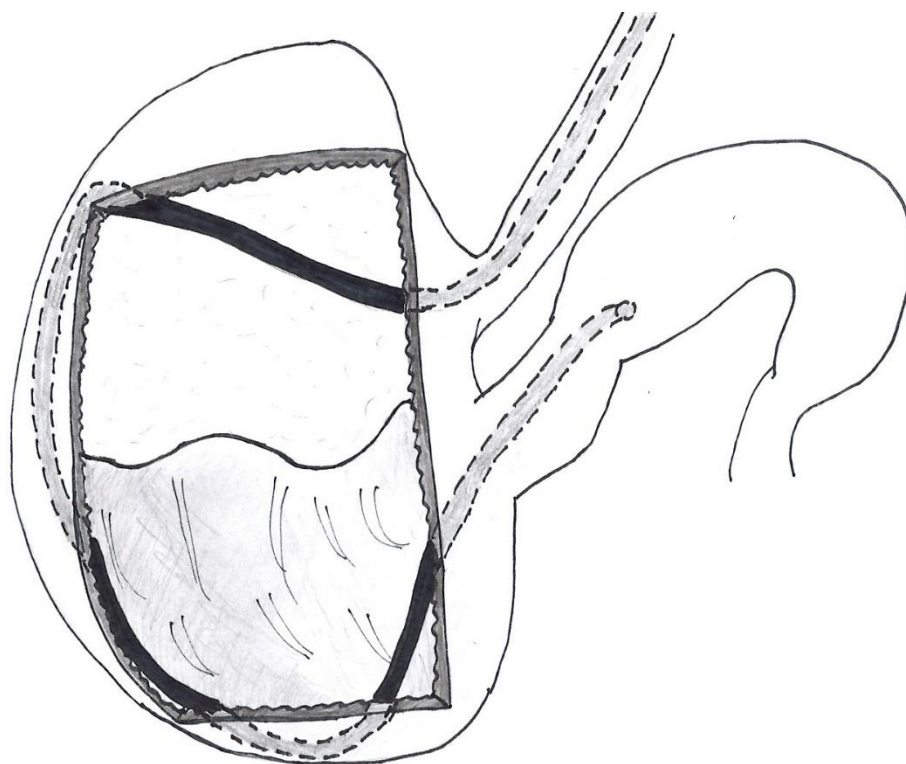
3.6.1. Exame gastroscópico

A endoscopia gástrica é um exame fundamental para o diagnóstico e estratificação da SUGE, e é essencial que se examine todo o estômago, incluindo o piloro (Sykes et al, 2015). Este exame permite distinguir se as lesões são na mucosa escamosa (DGEE), na glandular (DGGE), ou em ambas e qual a sua gravidade. É importante que esta distinção seja feita, uma vez que os agentes usados para o tratamento e a duração do mesmo estão dependentes do tipo de mucosa afetada e da gravidade das lesões (Sykes & Jokisalo, 2014). A preparação para este procedimento é muito importante, uma vez que a presença, de mesmo uma pequena quantidade de resíduo alimentar, pode prejudicar a visibilidade e tornar complicada a entrada no antro pilórico, reduzindo o potencial de diagnóstico. Portanto, o cavalo deve ser submetido a um jejum prévio à realização do exame. Segundo Sykes & Jokisalo (2014), a duração necessária de jejum depende do uso do cavalo e do tipo de dieta deste. Para cavalos de desporto e de lazer, a comerem uma dieta baseada em feno, o jejum deve ser no mínimo de 16 horas para se ter a certeza que há um esvaziamento completo do estômago. Em contraste, os cavalos de corrida, sujeitos a dietas ricas em cereais e baixas em forragem, necessitam de um período muito menos longo de jejum, sendo por vezes 6 a 8 horas o suficiente para esvaziar o estômago por completo. A restrição da ingesta de água 1 hora antes do exame é vantajoso, mas não obrigatório, tendo em conta a rapidez com que os fluidos saem do estômago.

A técnica para o exame gastroscópico é relativamente simples. Após uma sedação adequada, o gastroscópio é passado pelas narinas e avançado até passar a *rima glottis* e chegar ao esófago. Para facilitar a passagem do endoscópio, o cavalo deve engolir, o que pode ser facilitado com um esguicho de água, através do canal de água (Murray, 2002). À medida que se vai avançando no esófago, este deve ser avaliado cuidadosamente até chegarmos ao estômago. O estômago deve então ser distendido, por insuflação de ar através do gastroscópio, até que as regiões glandular e não glandular da superfície gástrica possam ser observadas. Qualquer conteúdo gástrico nas superfícies mucosas deve ser lavado, usando água da torneira, injetada através do canal de trabalho (Murray, 2002). Quando o endoscópio entra no estômago é possível observar o seu lado direito e a grande curvatura gástrica. Ao avançar o gastroscópio, este vai dirigir-se contra a parede gástrica direita e depois dorsalmente, na direção da parte caudal do estômago. À medida que se vai avançando mais, o cárdia e a pequena curvatura passam a ser visíveis. Na parte ventral do estômago, o endoscópio fica submergido no fluido gástrico e restos de ingesta, devendo ser avançado com cuidado até o piloro ser visível (Murray, 2002). Após observar-se o

antro pilórico, se desejado, é possível examinar o duodeno, contudo as doenças duodenais em cavalos adultos são raras. Uma vez terminada a observação completa do estômago, o endoscópio é simplesmente removido. A remoção de ar do estômago após o procedimento é uma opção do operador, embora este procedimento tenha mais importância nos poldros do que nos cavalos adultos, uma vez que aqueles parecem apresentar um maior risco para cólica quando o ar não é removido (Sykes & Jokisalo, 2014).

Figura 3 - Ilustração do estômago, a demonstrar o caminho descrito pelo o endoscópio à medida que este avança à volta do estômago, até ao antro pilórico (ilustração original).



3.6.2. Classificação das úlceras (*score*)

Uma vez identificadas na gastroscopia, a avaliação da gravidade das lesões é feita atribuindo-lhes um grau que descreve a aparência da mucosa (Sykes et al., 2015). As lesões são geralmente classificadas quanto à sua localização, aparência e número. A medição objetiva do tamanho das lesões, apesar de ideal, é impraticável devido à aparência irregular das úlceras no estômago equino (MacAllister, Andrews, Deegan, Ruoff & Olovson, 1997).

Já foram publicados diversos sistemas para a classificação de úlceras gástricas em equinos, com escalas que vão de 0-3 a 0-10. Em 1997, MacAllister et al., sugeriram também um sistema em duas partes, que descreve separadamente as lesões em número e em gravidade, mas em 1999, o Equine Gastric Ulcer Council propôs que apenas uma escala de 0-4, projetada para atribuir o grau de gravidade, de acordo com a profundidade, tamanho e número das lesões, fosse

universalmente utilizada, tanto na vertente clínica, como na de investigação. Esta escala é também a recomendada pelo CEMIE (Sykes et al., 2015).

Tabela 1 - Sistema de classificação do Equine Gastric Ulcer Council (segundo Andrews et al., 1999).

Grau	Aparência da mucosa gástrica
0	O epitélio encontra-se intacto e não há sinais de hiperemia ou hiperqueratose
I	A mucosa encontra-se intacta, mas existem áreas de hiperemia ou hiperqueratose
II	Lesões pequenas, individuais ou multifocais
III	Lesões grandes individuais ou multifocais ou lesões extensas superficiais
IV	Lesões extensas com áreas de aparente ulceração profunda

Recentemente, Sykes & Jokisalo (2014), sugeriram que as úlceras nas mucosas escamosa e glandular deveriam ser classificadas separadamente, utilizando para isso uma adaptação do sistema descrito pelo Equine Gastric Ulcer Council. Contudo, estes reconhecem que a classificação das lesões na mucosa glandular, utilizando uma escala linear para descrever a aparência das ulcerações, pode não ser o mais adequado.

Tabela 2 - Sistema de classificação para a mucosa escamosa e glandular (segundo Sykes & Jokisalo, 2014).

Grau	Mucosa escamosa	Mucosa glandular
0	O epitélio encontra-se intacto e não há sinais de hiperqueratose	O epitélio encontra-se intacto e não há sinais de hiperemia
I	A mucosa encontra-se intacta, mas existem áreas de hiperqueratose	A mucosa encontra-se intacta, mas existem áreas de hiperemia
II	Lesões pequenas, individuais ou multifocais (<5)	Lesões pequenas, individuais ou multifocais (<5)
III	Lesões superficiais grandes, individuais ou múltiplas (>5)	Lesões superficiais grandes, individuais ou múltiplas (>5)
IV	Lesões extensas com áreas de aparente ulceração profunda	Lesões extensas com áreas de aparente ulceração profunda

3.6.3. Outros métodos de diagnóstico

Outros métodos de diagnóstico incluem medir a concentração de sacarose na urina (teste de permeabilidade da sacarose) e o teste de pesquisa de sangue oculto nas fezes (SUCCEED) (Nadeau & Andrews, 2009).

Ao usar o teste de medição da sacarose, os valores de concentração de sacarose na urina iguais ou superiores a 0.7mg/ ml, revelaram uma aparente sensibilidade de 83% e uma especificidade de 90%, para a deteção de úlceras gástricas, podendo assim, eventualmente, providenciar um teste não invasivo para a deteção e monitorização destas. Contudo, este método requer

equipamento sofisticado, o que não é prático para os clínicos de campo (O’Conner, 2004; Reese & Andrews, 2009).

O teste para detecção de sangue oculto nas fezes, SUCCEED, usa anticorpos equinos monoclonais específicos, tanto para a albumina como para a hemoglobina, num kit de uso fácil. Este tem por base o facto de a hemoglobina ser uma proteína que resiste à degradação enzimática e bacteriana, e como tal poder ser identificada nas fezes. Por outro lado, a albumina é degradada pela pepsina e tripsina presentes no estômago e duodeno. Assim, a hemoglobina indica apenas hemorragia do trato gastrointestinal, enquanto que a presença da albumina indica que a lesão se encontra na porção caudal do trato gastrointestinal (Carter & Pellegrini, 2006). Mas contrariamente ao relatado inicialmente, não existe associação entre a presença de úlceras gástricas e a detecção de albumina ou de hemoglobina nas fezes (Sykes, Jokisalo & Hallowell, 2014).

O diagnóstico empírico é muitas vezes utilizado quando não há possibilidade de realizar um exame gastroscópico. Uma resposta positiva ao tratamento, aumenta a suspeita de que se trata de SUGE e uma resposta negativa reduz a probabilidade de se tratar de SUGE, mas não descarta completamente a hipótese. Além disso, sem o exame gastroscópico não nos é possível distinguir entre DGEE e DGGE (Sykes & Jokisalo, 2014). Tendo em conta os potenciais custos de tratamento e a importância da distinção entre DGEE e DGGE, o comité do Colégio Europeu de Medicina Interna de Equinos, acredita que o início de um protocolo de tratamento sem um exame gastroscópico prévio, não é recomendável (Sykes et al., 2015).

3.7. Tratamento e Prevenção

Os objetivos do tratamento das úlceras gástricas em equinos são promover a regeneração das úlceras e prevenir as reincidências e complicações, com melhoria ou eliminação dos sinais clínicos (MacAllister, 1999). Apesar da cura espontânea das úlceras gástricas poder ocorrer, a combinação de terapia farmacológica e redução dos factores de risco é vital na maioria dos casos e pode ser eficaz, independentemente da intensidade do trabalho a que o cavalo está a ser submetido. A duração do tratamento pode ser estimada de acordo com a aparência das úlceras – ulcerações multifocais superficiais da mucosa escamosa tendem a resolver-se mais rapidamente que ulcerações mais focais e profundas desta mesma mucosa, e geralmente lesões da mucosa escamosa tendem a curar mais rapidamente do que as glandulares (Hepburn, 2011). Segundo a opinião do comité do CEMIE, um tratamento apropriado com inibidores da produção de ácido é indicado, tanto para a DGEE, na qual a sua eficácia se encontra bem documentada, como para a DGGE, na qual a causa subjacente ainda não é bem conhecida (Sykes et al., 2015).

3.7.1. Tratamento da Doença Gástrica Escamosa Equina (DGEE)

3.7.1.1. Maneio

Tendo em conta o importante papel que o maneio tem no desenvolvimento da DGEE, é lógico que ao remover, ou pelo menos reduzir, o impacto dos vários factores de risco, haja uma menor incidência da doença. Muitos destes factores de risco encontram-se relacionados com a alimentação e mudanças simples podem ser significativas. O acesso contínuo a feno ou outras formas de forragem (exceto a palha por si só), permite que haja um restabelecimento da estratificação normal do pH do estômago; o fornecimento desta mesma forragem em múltiplas localizações, foi também sugerido como uma alteração benéfica, pois aumenta o tempo passado a mastigar. Uma redução no conteúdo de hidratos de carbono solúveis das refeições, deve reduzir o impacto de lesões secundárias aos ácidos gordos voláteis, enquanto a adição de óleo de milho aparenta ter o duplo benefício de aumentar o aporte calórico (permitindo assim a redução do conteúdo em hidratos de carbono) e de reduzir diretamente a produção de ácido gástrico. Outras alterações de maneio que parecem ser benéficas são aumentar o acesso a pasto, ter acesso a água *ad libitum* e o fornecimento de uma pequena refeição de forragem 30-60 minutos antes do exercício físico (Sykes & Jokisalo, 2015).

3.7.1.2. Tratamento farmacológico

Teoricamente, a remoção do cavalo dos factores de risco e o restabelecimento do gradiente de pH normal do estômago, devia resultar na cura das úlceras gástricas. Contudo, mesmo quando a remoção dos factores de risco é possível, muitas vezes é necessário associar também farmacoterapia, que reduza a produção de ácido, para que o apetite seja reposto e haja assim um consumo suficiente de forragem para restabelecer o gradiente de pH do estômago e promover a resolução das úlceras, especialmente em cavalos com perda de peso e/ou perda de apetite. Além disso, a capacidade de remover factores de risco, como o exercício ou as dietas concentradas é muitas vezes limitada, resultando daí que a terapia com inibidores da produção de ácido, continue a ser um dos pilares no tratamento da DGEE (Sykes & Jokisalo, 2015).

Diversos fármacos têm vindo a ser utilizados com o propósito de inibir a secreção de ácido gástrico, sendo os inibidores da bomba de prótons e os antagonistas dos recetores H₂ os mais utilizados nos cavalos. Os inibidores da bomba de prótons, dos quais o omeprazol é o mais bem estudado no cavalo, danificam irreversivelmente a bomba H⁺/ K⁺ ATPase, responsável pela secreção de HCl, tendo novas bombas de ser formadas para que se restabeleça a produção de ácido. Em contraste, os antagonistas dos recetores H₂, sendo a ranitidina a mais eficaz no cavalo, atuam por bloquearem competitivamente os recetores H₂ na célula parietal e a sua eficácia é dependente da manutenção das concentrações plasmáticas do fármaco. O omeprazol

é superior à ranitidina no tratamento desta doença e na opinião do comité do CEMIE, o omeprazol continua a ser o fármaco de eleição para o tratamento da DGEE. Além disso, este necessita de apenas uma administração por dia, enquanto a ranitidina (6.6mg/ kg PO) deve ser dada em intervalos de 8 horas, o que traz algumas complicações em termos de manejo (Sykes et al., 2015).

Uma variedade de factores, incluindo a formulação usada, a dose e a duração, influenciam os resultados esperados do tratamento com o omeprazol. O omeprazol é instável em ambientes ácidos, sendo necessário alguma forma de proteção para prevenir a degradação do fármaco dentro do ambiente ácido do estômago. O Gastrogard e os seus genéricos equivalentes, utilizam uma formulação em pasta tampão, para obter esta proteção (Sykes & Jokisalo, 2015). Este fármaco tem um efeito antissecretório prolongado e apesar de recentemente se ter provado que o efeito por vezes é inferior a 12 horas, em vez das 24h antes consideradas, os resultados de diversos estudos clínicos, sugerem que mesmo uma duração da inibição da produção de ácido de apenas 12 horas é suficiente para o tratamento da DGEE, uma vez que a resposta positiva com doses entre os 1.0 a 4.0mg/ kg PO, SID está bem documentada (Sykes et al., 2015). O Equine Gastric Council, recomenda o tratamento com omeprazol, com uma dose de 4mg/kg de peso vivo, PO, SID, durante 28 dias, sendo consistentemente reportadas taxas de recuperação de 70-77% (Andrews et al., 1999). Não sendo esta taxa de 100%, é sempre recomendado uma nova reavaliação gastroscópica após os 28 dias de tratamento (Sykes & Jokisalo, 2015).

Métodos não farmacológicos como suplementos alimentares ou antiácidos, para o tratamento da DGEE, são populares entre os proprietários, geralmente devido aos baixos custos económicos e a fácil aquisição. Contudo, os antiácidos apesar de reduzirem eficazmente a acidez gástrica, têm um tempo de eficácia bastante reduzido (inferior a 2 horas), por outro lado, os restantes suplementos alimentares ainda precisam de uma investigação sob condições clínicas mais detalhadas, para que a sua eficácia seja demonstrada (Sykes & Jokisalo, 2015).

3.7.2. Tratamento da Doença Gástrica Glandular Equina (DGGE)

Orientações baseadas na evidência para o tratamento da DGGE são difíceis de formular, devido à falta de informação disponível e, portanto, as recomendações de tratamento atuais são em grande parte empíricas. Contudo, estudos recentes, nos quais apenas 25% das úlceras glandulares ficaram curadas após 28-35 dias de tratamento com omeprazol, a 4.0mg/ kg, PO, SID, em comparação com a taxa de cura de 78% das úlceras escamosas, sugere claramente, que são necessárias recomendações de tratamento específicas para a DGGE e que a extrapolação direta das recomendações de tratamento da DGEE não é apropriada (Sykes & Jokisalo, 2015).

A modificação da dieta, tal como na DGEE, é lógica, pois a dieta já foi identificada como um factor de risco de ambas as doenças. Portanto estas alterações devem ser iguais às já referidas para a DGEE. Foi demonstrado que a adição de óleo de milho, a 0.3 - 0.5ml/ kg/ dia (150 - 250ml/ dia para um cavalo de 500kg), diminui o *output* de ácido gástrico e aumenta a produção de prostaglandinas E₂, factores que em teoria, são benéficos para o tratamento e prevenção da DGGE (Cargile, Burrow & Kim, 2004). Em termos de farmacoterapia, ainda são necessários realizar mais estudos, específicos para a DGGE, sendo por enquanto recomendado pela maioria dos autores uma dose de omeprazol semelhante à utilizada para a DGEE, mas devido à resposta lenta ao tratamento, estes aconselham que por rotina, a duração do período de tratamento seja alargada (Sykes & Jokisalo, 2015).

Alternativamente, tendo em conta o suposto papel das falhas nas defesas da mucosa na patogenia da DGGE, o uso de protetores da mucosa como uma componente do tratamento é lógico. O sucralfato é o mais estudado e o seu mecanismo de ação é uma provável combinação da sua adesão à mucosa ulcerada, estimulação da secreção de muco, síntese de prostaglandina E e um aumento do fluxo sanguíneo da mucosa, sendo todos estes factores, supostamente benéficos no tratamento da DGGE (Sykes et al., 2015). Um estudo recente, por Hepburn & Proudman (2014), registou uma taxa de cura de 67.5% para a DGGE do antro pilórico, ao usar uma combinação de omeprazol (Gastrogard), 4.0mg/ kg PO, SID, e sucralfato, 12mg/ kg PO, BID, o que vem suportar a ideia dos efeitos benéficos deste na DGGE, previamente extrapolados da medicina humana.

Considerando os factores acima referidos, as recomendações para a DGGE, do comité do Colégio Europeu de Medicina Interna de Equinos, incluem o uso de omeprazol, tal como já delineado para a DGEE, em conjunto com o sucralfato, numa dose de 12mg/ kg PO, BID, durante um período mínimo de 8 semanas, antes de serem consideradas quaisquer terapias alternativas (Sykes et al., 2015).

A prevenção da DGGE, tanto como doença inaugural, como recorrente, é incerta e deve-se em parte ao facto de o exato papel do omeprazol na prevenção desta doença não ser claro. O uso de suplementos como tratamento é apelativo, especialmente se for necessária uma administração a longo prazo, tendo a eficácia de alguns destes produtos sido já verificada na prevenção da DGGE. Por exemplo, verificou-se que o Apolectol, um complexo de pectina-lectina, aumentava a concentração total de muco no suco gástrico e que uma preparação contendo bagas de espinheiro-marítimo (*Hippophae rhamnoides*), pareceu demonstrar alguns efeitos protetores no desenvolvimento da DGGE (Sykes & Jokisalo, 2015).

4. *Trigonella foenum-graecum* L. – FENO GREGO

4.1. Introdução

O uso de compostos medicinais derivados de plantas têm sido uma prática utilizada desde a antiguidade, em diversos sistemas culturais, incluindo na Índia, China, Egito e países do Médio Oriente. De entre muitas dessas plantas medicinais, o feno grego (*Trigonella foenum-graecum* L.) tem recentemente atraído a atenção de cientistas de todo o mundo. O feno grego, também denominado, em algumas regiões de Portugal, por alforva, é nativo da Europa Oriental e partes da Ásia, mas hoje em dia é amplamente cultivado em quase todo o mundo (Yadav & Baquer, 2013).

As sementes e as folhas verdes de feno grego são usadas tanto na alimentação, como em aplicações medicinais, sendo esta planta utilizada há mais de 2500 anos. Nas últimas décadas, têm-se evidenciado diversas propriedades do feno grego benéficas para a saúde, em estudos com animais, bem como em ensaios com seres humanos (Srinivasan, 2006). As suas propriedades medicinais e o seu papel no domínio clínico podem ser atribuídos aos seus constituintes químicos. Diferentes componentes ativos das sementes de feno grego foram já identificados e isolados, tais como compostos polifenólicos, saponinas esteróides, polissacarídeos e o aminoácido 4-hidroxi-isoleucina, sendo estes os principais responsáveis pelas múltiplas propriedades farmacológicas das sementes de *Trigonella foenum-graecum* L. (Tabela 6) (Yadav & Baquer, 2013). Alguns destes benefícios para a saúde incluem efeitos antidiabético, hipocolesterolémico, galactogénico, antilipidémico, antioxidante, hepatoprotetor, anti-inflamatório, antibacteriano, antifúngico, antiulcerogénico, antipirético, imunomodulador, anticancerígeno e neuroprotetor (Yadav & Baquer, 2013; Ouzir, Bairi & Amzazi, 2016).

Um dos usos históricos do feno grego é no tratamento das úlceras gástricas e as sementes de feno grego são utilizadas para tratar inúmeros problemas gastrointestinais no sistema de medicina tradicional indiano, Ayurveda (Puri, 1998). No estudo desenvolvido por Pandian et al. (2002) foi demonstrado o potencial antiulcerogénico das sementes de feno grego, tendo o efeito destas sido comparado com o do omeprazol. Os investigadores descobriram que o efeito citoprotetor das sementes parecia ser devido à ação antissecretória e aos efeitos nas glicoproteínas da mucosa. Para além deste, existem diversos estudos, que irão ser abordados mais à frente, que demonstram que diferentes constituintes da semente da *Trigonella foenum-graecum* L. possuem propriedades que auxiliam na proteção da mucosa gástrica.

4.2. A Planta

A *Trigonella foenum-graecum* L. é uma planta anual que pertence à família Leguminosae (Fabaceae) e subfamília Papilionaceae. O género, *Trigonella*, recebeu este nome devido à sua semente angulosa, sendo esta uma palavra de origem grega, que significa “três ângulos”, e o nome comum da espécie, feno grego, deriva do nome latino desta *foenum-graecum*, que assim foi denominado por ser utilizado como forragem para o gado, pelos gregos e romanos (Goyal, Gupta & Chatterjee, 2016).

As suas folhas são trifoliadas e atingem uma altura de 30 a 80 cm, possuindo flores brancas ou amarelas (Junho a Agosto), que vão dar origem a vagens longas e estreitas, de coloração entre o amarelo e o castanho (Yadav & Baquer, 2013). As vagens de 3-15 cm de comprimento, são pontiagudas e contêm 10 a 20 sementes, sendo estas oblongas ou romboides e medindo aproximadamente 3 mm cada uma. O feno grego requer 5 a 10 dias para germinar, enquanto a primeira folha trifoliada aparece 5 a 8 dias após a germinação. É uma planta de crescimento rápido, que pode desenvolver-se em zonas de pastagens secas, terras cultivadas ou não, encostas e planícies, necessitando contudo, de uma boa exposição à luz solar, requerendo quatro a sete meses para atingir a maturidade (Petropoulos, 2002). As sementes são então colhidas 30 a 35 dias após a planta florir (Agosto a Setembro) ou 155-165 dias depois de serem semeadas (Srinivasan, 2006).

As sementes de *Trigonella foenum-graecum* L. têm um sabor agradavelmente agridoce e possuem uma camada relativamente grande e córnea de endosperma branco e semitransparente, a envolver um embrião central, amarelo e rígido. Estas sementes podem ser obtidas inteiras ou em pó e são utilizadas na alimentação para condimentar, dar cor e modificar a textura de matérias alimentares (Wani & Kumar, 2016).

Em relação às folhas de feno grego, estas também são utilizadas na alimentação, sendo usadas frescas como vegetais, por serem uma fonte rica em cálcio, ferro, β -carotenos e outras vitaminas (Tabela 3), ou secas como aditivos de preparações alimentares (Al-dalain, El-kutry & Ibrahim, 2008; Yadav & Baquer, 2013; Wani & Kumar, 2016).

4.3. Composição Nutricional e Fitoquímica

As folhas de feno grego contêm β -carotenos (19mg/ 100g), ascorbato (220mg/ 100g), fibra, ferro, cálcio e zinco, em quantidades elevadas (Tabela 3). Contudo, a parte mais valiosa da planta é o endosperma das suas sementes (Ahmad et al., 2016).

Tabela 3 - Composição bruta aproximada das sementes e folhas de feno grego (segundo Ahmad et al., 2016).

Componentes	Valor Nutricional (g/ 100g)
Hidratos de carbono	42.3
Goma (sementes)	20.9
Cinza (sementes)	3.38
Fibra (sementes)	50.0
a) Solúvel	
Crua	21.7
Germinada	10.3
b) Insolúvel	
Crua	26.8
Germinada	23.9
Fibra (folhas)	
a) Solúvel	0.7
b) Insolúvel	4.2
c) Fibra alimentar	48.0
Gorduras (sementes)	7.9
Gorduras (folhas)	1.0
Proteína (sementes)	25.4
Proteína (folhas)	4.4
Humidade (sementes)	7.49
Humidade (folhas)	86.0

4.3.1. Fibras e gomas

As sementes do feno grego são ricas em fibra (50-65 g/ 100 g), principalmente polissacarídeos não amiláceos (Tabela 3). Medicinalmente, a fibra do feno grego tem capacidade para moderar o metabolismo da glicose e ajudar a diminuir a absorção sanguínea desta, ajudando também a controlar a glicemia (Ahmad et al., 2016).

Uma goma natural é um polissacarídeo de origem natural, capaz de causar um grande aumento de viscosidade em solução. No feno grego a goma é constituída por um tipo específico de polissacarídeos, as galactomananas, formadas por manose e galactose (Youssef et al., 2009); estes polissacarídeos são os principais responsáveis pela redução da absorção de glicose no trato gastrointestinal (Meghwal & Goswami, 2012). Além disso, a mucilagem, os taninos, a pectina e a hemicelulose inibem a absorção dos sais biliares no cólon, facilitando a redução da

lipoproteína-colesterol de baixa densidade (LDL) no sangue. Esta goma natural liga-se também às toxinas alimentares, protegendo indiretamente a membrana epitelial intestinal (Ahmad et al., 2016).

Está descrito que a casca da semente da *Trigonella foenum-graecum* L. é uma fonte excepcional de fibra alimentar e ácidos fenólicos, que podem ser uma eficiente fonte de antioxidantes de origem natural (Madhava et al., 2011).

4.3.2. Proteína

A fração proteica das sementes de feno grego é rica em lisina e pode ser comparada à proteína das sementes de soja (Meghwal & Goswami, 2012), e o seu endosperma é rico em proteínas (43.8g/100g); nomeadamente globulina e albumina (Ahmad et al., 2016). Têm também uma alta proporção de aminoácidos livres (20-30%), particularmente 4-hidroxi-isoleucina, que estimula a secreção de insulina, controlando os níveis de açúcar sanguíneo (Chatterjee et al., 2010; Isikli and Karababa, 2005; Sauvaire et al., 1998).

Em 2009, Youssef et al. concluíram que o peso molecular da goma do feno grego aumenta se as proteínas a ela ligadas forem removidas e que, ao aumentar a concentração da goma ou ao diminuir as ligações proteicas residuais, se verificava um maior aumento na viscosidade da goma. Foi também descoberto que as proteínas do feno grego são mais solúveis em condições mais ácidas (4.5) e alcalinas (11) que em pHs neutros (El Nasri & El Tinay, 2007). Portanto no pH ácido do estômago verifica-se uma maior solubilidade das proteínas do feno grego, o que leva a um aumento da viscosidade da goma, o que pode funcionar como uma barreira protetora a nível gástrico.

4.3.3. Gorduras

As sementes da *Trigonella foenum-graecum* L. contêm 5.5 a 7.5% de lípidos, sendo maioritariamente constituídos por lípidos neutros (85%), fosfolípidos (10%) e glicolípidos (5%). O perfil de ácidos gordos é constituído na sua maioria pelos ácidos linoleico (40%), linolénico (25%) e oleico (14%), (Suliman et al., 2000; Chatterjee et al., 2010).

4.3.4. Vitaminas e minerais

As sementes de feno grego são uma fonte bastante rica nas vitaminas A, B1, B2, C e niacina (Tabela 4). As sementes germinadas contêm biotina, pantotenato de cálcio, piridoxina, ácido ascórbico e cianocobalamina. As folhas da planta também contêm vitaminas, mas o processo de fervura, cozedura a vapor e de fritura, leva a perdas de 7 a 11% (Ahmad et al., 2016).

No que respeita aos minerais, apesar do conteúdo destes na semente ser relativamente baixo, alguns deles estão presentes em boas concentrações, como o fósforo, o enxofre e cálcio (Srinivasan, 2006) (Tabela 5).

Tabela 4 - Perfil vitamínico e as suas respetivas concentrações no feno grego (segundo Ahmad et al., 2016).

Vitaminas	Parte da planta	Unidades	Valor/ 100 g
Vitamina C	Sementes	mg	12-43
Vitamina C	Folhas	mg	52.0
Vitamina B1	Sementes	mg	0.41
Vitamina B2	Sementes	mg	0.36
Vitamina A	Sementes	IU	60-100
Niacina	Sementes	mg	6.0
Ácido nicotínico	Sementes	mg	1.1
Ácido nicotínico	Folhas	µg	800

Tabela 5 - Constituintes minerais (mg/100g) das sementes de feno grego (segundo Al Jasass & Al Jasser, 2012).

Minerais	mg/ 100g de extrato de sementes de feno grego
Potássio (K)	603.0 ± 15.0
Magnésio (Mg)	42.0 ± 5.0
Cálcio (Ca)	75.0 ± 9.0
Zinco (Zn)	2.4 ± 0.2
Manganês (Mn)	0.9 ± 0.1
Cobre (Cu)	0.9 ± 0.1
Ferro (Fe)	25.8 ± 1.2

Tabela 6 - Compostos biologicamente ativos do feno grego e a sua composição (segundo Ahmad et al., 2016).

Grupos Químicos	Compostos
Alcaloides	Trigonelina, colina, carpaína;
Aminoácidos	Lisina, histidina, 4-hidroxi-isoleucina, triptofano, tirosina, cistina, arginina;
Cumarinas	Metil cumarina, Trigocumarina, Trimetil cumarina;
Flavonóides	Naringenina, liliina, kaempferol, vecenin-1, tricina 7-O-D glucopiranosídeo, saponaretina, isovitexina, isoorientina, orientina, vitexina, luteolina, quercetina;
Saponinas	Fenugrina, foenugracina, glicosido, yamogenina, trigonoesídeos, smilagenina, gitogenina, yuccagenina, hederagina, diosgenina, tigonenina, neotigogenina;
Outros	Vitamina A, ácido fólico, ácido ascórbico, tiamina, riboflavina, biotina, ácido nicotínico, goma;

4.4. Efeitos Adversos

Todos os medicamentos têm potenciais efeitos secundários e até mesmo os produtos à base de plantas não são completamente seguros a este respeito. Os efeitos secundários da *Trigonella foenum-graecum* L. e das suas diferentes preparações foram estudados para determinar os seus potenciais efeitos adversos (Yadav & Baquer, 2013).

A toxicidade das sementes, extratos desta ou dos seus componentes ativos é muito baixa, tendo uma excelente margem de segurança mesmo em sobredosagens acidentais. Esta conclusão baseia-se na elevada dose oral única de feno-grego, necessária para a letalidade em 50% dos indivíduos de teste (valor de DL50), sendo estas dosagens superiores a 5g/ kg em muitos dos estudos, o que coloca o feno grego numa categoria de toxicidade virtualmente não tóxica, para exposições agudas. Repetidas doses orais (toxicidade subcrónica e crónica) de feno grego até 25g/ dia foram também utilizadas sem qualquer efeito adverso em pacientes adultos diabéticos humanos (Garg, 2016).

Contudo, foram observados alguns efeitos adversos a nível da gestação e desenvolvimento fetal, estando descrito que o feno grego possui um efeito estimulante no útero gestante em cobaias (porquinho-da-Índia) (Abdo & al-Kafawi, 1969), responsável por reduções a nível do peso placentário e do tamanho das ninhadas e pode causar alterações proliferativas nas glândulas endometriais em coelhos (Kassem et al., 2006). Os efeitos uterinos identificados nos coelhos foram registados numa dose extremamente alta, quase não praticável quando extrapolada para outras espécies. Num estudo recente, Khalki et al. (2010) investigaram também o efeito do extrato aquoso de sementes de feno grego em fetos em desenvolvimento, tendo registado um aumento de mortes fetais, diminuição no tamanho de ninhadas e uma redução no peso corporal fetal, houve também um aumento na incidência de alterações morfológicas fetais.

Em relação a alergias e efeitos secundários tópicos, o feno grego puro, não diluído, quando aplicado no dorso de ratos e porcos sem pelos não se manifestou irritante, o que sugere que a exposição dermatológica ao feno grego não tem reações adversas significativas a nível da pele (Garg, 2016). Contudo, botanicamente, o feno grego pertence à subfamília Papilionaceae, à qual também pertence o amendoim, o grão de bico e a semente de soja, e tal como são observadas reações ao amendoim, possíveis alergias ao feno grego não podem ser excluídas, devido a potenciais reações cruzadas. Os sintomas alérgicos respiratórios foram dominantes nos casos relatados de reação ao feno-grego, após exposição oral ou dérmica (Patil et al., 1977).

Uma vez que diminui a absorção gastrointestinal de glicose, tem um efeito hipoglicemiante que tem utilidade no controlo da diabetes, mas que pode ser um efeito secundário indesejável (Roberts, 2011; Sharma & Raghuram, 1990).

4.5. Efeito Gastroprotetor

As sementes de feno grego são utilizadas para tratar problemas gastrointestinais diversas no sistema de medicina tradicional indiano, Ayurveda, sendo um dos seus usos históricos o tratamento das úlceras gástricas (Puri, 1998).

Como referido anteriormente, os cavalos têm predisposição para as úlceras gástricas, uma vez que têm um estômago composto, onde o terço mais dorsal, não glandular, está revestido por um epitélio escamoso estratificado, no qual os mecanismos de proteção são mínimos, encontrando-se apenas revestida por uma camada do tipo fosfolipídico, semelhante a surfactante (Andrews, Larson & Harris, 2015). Devido a esta falta de mecanismos de proteção, da parte não glandular do estômago, esta está sujeita a agressões pelo ácido, sendo a zona imediatamente acima do *margo plicatus* a mais afetada. Os restantes dois terços têm uma mucosa glandular, com um epitélio colunar composto e inúmeras glândulas gástricas com bombas de prótons responsáveis pela secreção contínua mas variável, de ácido clorídrico. O epitélio glandular também produz bicarbonato, retardador do ácido e uma camada mucosa que protege toda a superfície desta região (Hepburn, 2011).

Existem diversos estudos publicados em ratos, que têm um estômago composto semelhante ao dos cavalos, onde se verificou que o extrato aquoso e a fração de gel isolados das sementes de feno grego, são eficientes no tratamento das úlceras gástricas (Al-dalain et al., 2008; Azari, Kheirandish & Shojaeepour, 2014; Helmy, 2011; Mahmood, Sidik & Salmah, 2005; Pandian et al., 2002; Thirunavukkarasu & Anuradha, 2007). Em 2002, Pandian et al., num estudo em ratos com indução de ulceração gástrica por etanol, demonstraram que tanto o extrato aquoso como a fração de gel derivada destas sementes, tinham um efeito comparável ao do omeprazol. Os investigadores chegaram à conclusão que o efeito protetor das sementes parecia ser devido à ação antissecretória e à ação a nível das glicoproteínas da mucosa (Pandian et al., 2002). Já em 2007 e 2011, Thirunavukkarasu & Anuradha e Helmi, respectivamente, chegaram à mesma conclusão, mas utilizando um modelo em que a indução da ulceração gástrica foi feita através da administração de aspirina, um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE). Mais recentemente, em 2014, Azari et al. voltaram a estudar a eficácia desta semente no tratamento das úlceras gástricas, mas desta vez utilizando um diferente método de indução, uma ligadura constrictiva no piloro, que ao contrário dos anteriores, não utiliza agentes irritantes e lesantes para a mucosa, mas sim lesões por acumulação de ácido gástrico e pepsina, que levam à autodigestão da mucosa gástrica. Verificou que após a indução ulcerogénica, as lesões tanto macroscopicamente como a nível histopatológico (ausência de hiperemia ou edema da mucosa), eram significativamente menores no grupo de tratamento do que no grupo de controlo.

Como já referido anteriormente, as sementes de feno grego são uma importante fonte de polissacarídeos naturais, que quando em solução são responsáveis pelo aumento da sua viscosidade. É sugerido que o efeito antiulcerogénico desta fração seja por formação de uma camada de gel viscoso, na superfície da mucosa ou então, por formação de complexos protetores entre o gel formado e o muco, criando uma barreira protetora contra os agentes introduzidos no estômago ou contra o ácido e pepsina formados endogenamente (Pandian et al., 2002). Esta goma possui proteínas a ela ligadas, as quais num ambiente ácido, como o encontrado no estômago se tornam mais solúveis (El Nasri & El Tinay, 2007) e Youssef et al. (2009) verificaram que se estas proteínas forem removidas dá-se um aumento da viscosidade da goma, levando assim à formação da camada de gel.

O feno grego contém também pectina, um polissacarídeo solúvel e lecitina, um fosfolípido, que funcionam como agentes emulsificantes e lubrificantes e possuem propriedades surfactantes. A pectina atua em conjunto com a lecitina, para formar uma barreira hidrofóbica nas membranas da mucosa gástrica, protegendo-as assim dos efeitos corrosivos dos ácidos gástricos. Esta barreira, semelhante a surfactante, tem uma estrutura parecida com a da camada fosfolipídica, que reveste a zona não glandular do estômago, servindo assim como uma proteção adicional para esta zona vulnerável, onde os restantes factores defensivos, como os estimulantes da camada mucosa não são tão eficazes (Ethell, Hodgson & Hills, 2000; Woodward et al., 2014).

Outros constituintes destas sementes que podem ter alguma influência na prevenção e recuperação das úlceras gástricas, são o seu elevado teor em cálcio (75mg/ 100g de sementes) e a sua grande fração proteica (43.8g/ 100g de endosperma), exercendo, à semelhança do feno de luzerna, também ele rico em cálcio e proteína, um efeito tampão ao ácido no estômago.

As sementes de feno grego possuem também uma alta concentração de flavonóides (superior a 100mg/ 100g de sementes) (Nair & Nagar, 1997) e outros compostos polifenólicos que são potentes antioxidantes alimentares, que além da sua ação como neutralizadores de radicais livres, exibem também variados efeitos indiretos como a inibição de lipoxigenases, a redução da agregação plaquetária e da inflamação. Noutras plantas, também ricas neste tipo de compostos, como a *Curcuma amada*, foi descoberto que as suas frações fenólicas são bons inibidores da enzima H^+/K^+ ATPase e que essa inibição se pode dever à ligação dos ácidos fenólicos a esta enzima ATPase (Siddaraju & Dharmesh, 2007), podendo então, ser estes os compostos responsáveis pelo efeito antissecretório das sementes de *Trigonella foenum-graecum*, havendo uma ação inibitória a nível das bombas de prótons no estômago.

As especiarias, grupo no qual o feno grego se encontra incluído, são reconhecidas como estimulantes da função gástrica. Os centros nervosos são estimulados pelo olfato e pela presença

de princípios pungentes nos alimentos, o que vai levar a uma intensificação do fluxo salivar, a qual, como já referido anteriormente, exerce um papel importante na proteção e reparação gástrica (Srinivasan, 2006). A saliva, além de atuar como tampão para o ácido gástrico por possuir bicarbonato (Murray & Schusser, 1993), contém também quantidades significativas de factor de crescimento epidérmico (FCE), que inibe a secreção de ácido gástrico, estimula a proliferação de células da mucosa gástrica (promovendo, portanto, a reparação da mucosa) e ajuda a proteger a mucosa gástrica contra várias substâncias ulcerogénicas (Rabuffo, 2002).

III. TRABALHO EXPERIMENTAL - “Estudo preliminar da eficácia das sementes de *Trigonella foenum-graecum* L. (feno grego) no tratamento da SUGE (Síndrome de Úlcera Gástrica Equina)”

1. OBJECTIVOS

A alta prevalência de úlceras gástricas em cavalos e o efeito negativo que estas têm a nível do bem-estar animal e da performance, em conjunto com o elevado custo económico do tratamento farmacológico aprovado (omeprazol), faz com que seja desejável encontrar alternativas mais acessíveis a este. Recentemente, devido à fácil acessibilidade e às suas potenciais capacidades terapêuticas, o interesse no uso de plantas tem vindo a aumentar. Uma destas plantas é o feno grego (*Trigonella foenum-graecum* L.), cujas sementes, no sistema de medicina tradicional indiano, Ayurveda, são utilizadas para tratar inúmeros problemas gastrointestinais (Puri, 1998), nomeadamente e historicamente relevante, o tratamento das úlceras gástricas. Mais recentemente, foi também estudado o efeito destas sementes em animais de laboratório, onde num dos estudos, a sua eficácia foi comparável à do omeprazol (Pandian et al., 2002), único fármaco aprovado para o tratamento desta patologia em cavalos. O objetivo deste trabalho foi então investigar o efeito na SUGE, da administração do extrato aquoso das sementes de feno grego, durante um período de vinte e oito dias, utilizando a gastroscopia e a medição do nível de pH, como métodos de avaliação da eficácia deste extrato. A relevância deste estudo, caso se confirme uma eficácia significativa e apesar da necessidade de serem realizados estudos mais minuciosos, relaciona-se com o facto de este ser um produto natural e mais acessível do ponto de vista económico, que pode no futuro vir a ter um papel importante no tratamento da SUGE.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Amostra

Para a amostra deste estudo, como critério de seleção foi implícita a presença de alterações gástricas, sendo necessário um *score* igual ou superior a 1, na escala de classificação de úlceras gástricas recomendada pelo Colégio Europeu de Medicina Interna Equina (Andrews et al., 1999^a; Sykes et al., 2015). Foram realizadas gastroscopias a doze cavalos, dos quais dez entraram para o estudo e dois foram excluídos; um deles por não apresentar qualquer alteração gastroscópica no estômago e o outro por apresentar uma diarreia crónica associada. A amostra selecionada foi constituída por cavalos de lazer, aparentemente saudáveis, pertencentes a duas coudelarias distintas (onde a orientadora da autora presta cuidados médico veterinários) que se situam em diferentes localidades. Estes cavalos foram então aleatoriamente, por sorteio,

divididos num grupo de controlo, não tratado, com três elementos, e num grupo de tratamento, com os restante sete.

Não houve qualquer modificação da rotina e manejo dos cavalos, em nenhum dos locais, uma vez que estes são factores que podem influenciar a ulceração a nível gástrico. Todos os cavalos apresentavam um bom estado geral ao exame físico. Todos eles encontravam-se com o plano vacinal (tétano e influenza, anual) e de desparasitação (ivermectina, bianual) atualizados. Contudo, tendo em conta a época do ano em que o estudo foi realizado, coincidindo com a altura da segunda desparasitação, alguns cavalos encontravam-se parasitados, a nível do estômago, com um pequeno número de *Gastrophilus*.

2.2. Material vegetal e Procedimento de extração

As sementes de feno grego foram adquiridas já na forma de pó, a uma empresa nacional de importação e exportação de plantas medicinais e aromáticas. Foram mantidas em recipientes isolantes, num ambiente seco e protegido da luz solar direta. Tal como nos trabalhos experimentais, em animais de laboratório, de Azari et al. (2014) e Pandian et al. (2002), foi utilizado o extrato aquoso das sementes. A utilização deste extrato baseia-se no facto descrito da passagem de polissacarídeos para a água, aquando da imersão das sementes (Madar & Shomer, 1990).

Para a preparação do extrato aquoso, as sementes em pó foram misturadas com água destilada, numa proporção de 20g de pó por cada 1000ml de água destilada. Após uma mistura vigorosa, utilizando uma varinha trituradora (Braun®, control plus), o extrato foi centrifugado a 3000 rpm, durante 10 minutos. O sobrenadante foi então utilizado para administração aos animais (Pandian et al., 2002). O extrato final foi produzido semanalmente e conservado sob a forma de congelação.

Figura 4 - Sementes de feno grego em pó (a). Preparação do extrato aquoso das sementes (b) (fotografias originais).



2.3. Extrapolação e cálculo da dosagem

Para a extrapolação da dose de extrato aquoso de feno grego a administrar aos cavalos, a partir da já conhecida e administrada em outros estudos realizados em ratos de laboratório (Pandian et al., 2002), foi utilizado o método de extrapolação alométrica, que emprega um sistema energético (tridimensional ou volumétrico). Neste sistema, idealmente, as espécies selecionadas devem ter as principais funções fisiológicas em comum, diferindo apenas em tamanho, o que se verifica no presente estudo. Quando a dose de um determinado fármaco é extrapolada alometricamente entre dois animais, morfológica e metabolicamente idênticos, sendo um pequeno e outro grande, verifica-se que o animal maior, para atingir a mesma ação farmacológica, recebe proporcionalmente uma menor dose comparando com o animal de menores dimensões (Freitas & Carregaro, 2013).

O cálculo das doses pode ser feito baseando-nos na Taxa Metabólica Basal (TMB). Calcula-se a TMB para o animal-referência, que neste caso é o rato e para o animal-alvo, o cavalo, no qual a TMB é calculada através da fórmula $TMB = k \times m^{0,75}$, em que k é a constante teórica de proporcionalidade, baseada na temperatura corporal média e sendo neste caso utilizada a constante dos mamíferos placentários, que é igual a 70 kcal/ 24h ($k = 70$); m é a massa corporal em kg; e 0,75 é o exponencial usado em animais, para a área de superfície corporal. Após este passo, divide-se a dose total indicada para o animal-referência, em mg, pela sua TMB e multiplica-se esse resultado pela TMB do animal-alvo. O resultado obtido é a dose total em mg, para o animal-alvo (Freitas & Carregaro, 2013).

2.3.1. Cálculos

Peso médio rato = 250 g = 0,25 kg

Peso médio cavalo = 450 kg

$$\text{TMB}_{\text{rato}} = 70 \times 0,25^{0,75} \approx 25 \text{ kcal/ 24h}$$

$$\text{TMB}_{\text{cavalo}} = 70 \times 450^{0,75} \approx 6839 \text{ kcal/ 24h}$$

Dose_{rato} de extrato aquoso de sementes de feno grego (Pandian et al., 2002): 3 ml/rato

Concentração: 1g/ 100ml = 1000mg / 100ml

$$\begin{array}{l} 1000\text{mg} \text{ ————— } 100\text{ml} \\ \text{X mg} \text{ ————— } 1\text{ml} \end{array} \quad \text{X} = 10 \text{ mg/ ml}$$

Dose_{rato} Total, de extrato aquoso de sementes de feno grego, em mg:

$$\begin{array}{l} 10\text{mg} \text{ ————— } 1\text{ml} \\ \text{X mg} \text{ ————— } 3\text{ml} \end{array} \quad \text{X} = 30\text{mg}$$

Dose_{cavalo} Total, de extrato aquoso de sementes de feno grego, em mg:

$$\text{Dose}_{\text{cavalo}} \text{ Total} = \frac{\text{Dose}_{\text{rato}} \text{ Total}}{\text{TMB}_{\text{rato}}} \times \text{TMB}_{\text{cavalo}} = \frac{30}{25} \times 6839 = 8207\text{mg} \approx 8\text{g /cavalo}$$

Dose_{cavalo} Total, de extrato aquoso de sementes de feno grego, em ml:

$$\begin{array}{l} 1\text{g} \text{ ————— } 100\text{ml} \\ 8\text{g} \text{ ————— } \text{X ml} \end{array} \quad \text{X} = 800\text{ml}$$

Tendo em conta que 800ml seria um grande volume a administrar diariamente a um cavalo, optou-se por concentrar o extrato, passando a 2g por cada 100ml, ficando assim um volume total de administração de 400ml diários por cavalo.

2.4. Protocolo Gastroscópico e Medição do pH do Suco Gástrico

No dia 0 foram realizadas as gastroscopias de todos os cavalos, iniciando-se então o protocolo de tratamento e repetindo-se as gastroscopias imediatamente após a finalização deste (28 dias). Como preparação para o exame gástrico, para permitir uma melhor visualização do estômago, foi feito um período de 16 a 18 horas de jejum de comida e de 3 a 5 horas de água. Os cavalos foram sedados com cloridrato de detomidina (0,01 mg/ kg, IV) e butorfanol (0,01 mg/ kg, IV) imediatamente antes da gastroscopia. Os exames foram realizados com um vídeo endoscópio de 2,5 m de comprimento (Eickemeyer® LG-200). Sob condições padrão semelhantes, para todos cavalos, tanto no dia 0 como no dia 28, antes de se proceder à insuflação do estômago, foi colhido suco gástrico através do canal de trabalho do endoscópio, utilizando uma seringa de 100ml. O pH do suco foi então medido utilizando tiras colorimétricas de medição de pH entre 0 e 14 (McolorpHast™). Para que fosse possível uma visualização adequada da zona não glandular, *margo plicatus*, zona glandular e piloro, o estômago foi insuflado com ar, havendo a distensão deste e um desaparecimento das pregas da parede gástrica. De seguida, para retirar quaisquer restos de conteúdo gástrico aderentes à parede, irrigou-se a mucosa com água da torneira, através do canal de trabalho. Após estes procedimentos, foi então possível visualizar toda a superfície gástrica (à exceção da porção que se encontra normalmente coberta por conteúdo gástrico líquido, que não é completamente eliminado pelo jejum), tendo sido gravadas imagens e vídeos na forma digital, para uma posterior análise mais minuciosa. Todos os equinos que entraram no estudo foram pesados nos dias de realização de gastroscopias (dias 0 e 28).

Figura 5 - Procedimento de exploração gástrica (a). Tiras colorimétricas de medição de pH entre 0 a 14 – McolorpHast™ (b) (fotografias originais).



2.5. Protocolo de tratamento

Após a realização das gastroscopias de avaliação, no dia 0, iniciou-se o tratamento, com a duração de 28 dias. Durante este período, o grupo tratado de 7 cavalos estabulados, recebeu diariamente uma dose de 400ml de extrato, misturado com a última refeição de granulado do dia. Foi escolhida esta refeição, uma vez que parece existir um ciclo circadiano a nível do pH gástrico, havendo uma diminuição do mesmo entre a 1h e as 9h da manhã (Husted et al., 2008) e também para prevenir as consequências do poder hipoglicemiante do extrato de feno grego (Yadav & Baquer, 2013), fazendo coincidir a administração do extrato com o período de menor exercício físico dos animais. Os três elementos pertencentes ao grupo de controlo não receberam qualquer tipo de suplemento. Todos os cavalos que participaram no estudo já tinham um plano alimentar, no qual estavam incluídas três refeições diárias de granulado, antecedidas por uma refeição de feno.

Após as quatro semanas de tratamento, todos os cavalos foram reavaliados gastroscopicamente (dia 28) e a administração do extrato foi interrompida.

2.6. Análise Estatística

Os resultados obtidos nos dois momentos de avaliação (dia 0 e dia 28) foram registados para todos os cavalos (tratados e não tratados).

Os dados foram tratados e convertidos no *score* de gravidade da SUGE, sugerido por Sykes & Jokisalo (2014) e com estes foram calculadas médias e desvios-padrão (DP), tal como para os valores de pH.

A análise estatística foi realizada utilizando um teste-*t* para amostras independentes. O valor de $P < 0.05$ foi considerado significativo.

3. RESULTADOS

Nas gastroscopias do dia 0, todos os cavalos apresentavam um *score* igual ou superior a 1, na escala de classificação de úlceras gástricas recomendada pelo Colégio Europeu de Medicina Interna Equina (Andrews et al., 1999^a; Sykes et al., 2015). O grupo selecionado para a participação neste estudo foi constituído por dez elementos, com idades compreendidas entre os 4 e os 8 anos e pesando entre 372 – 546 kg de peso vivo. Destes, seis eram garanhões, dois eram cavalos castrados e duas eram éguas. Os dez cavalos foram distribuídos de modo aleatório por sorteio, num grupo de controlo com três elementos (Controlo1, Controlo 2 e Controlo 3), e num grupo de tratamento com sete elementos (Cavalos 1 a 7).

3.1. Classificação Gastros cópica – Avaliação clínica e análise estatística

No dia 0, no grupo de cavalos que participaram no estudo, cinco apresentavam lesões a nível da mucosa glandular (n= 5/10) e desses cinco, quatro tinham lesões na zona do piloro e apenas um possuía ulcerações a nível da zona glandular do corpo do estômago. Dos cinco cavalos que apresentavam lesões na mucosa glandular, dois pertenceram ao grupo de controlo e três ao grupo de tratamento.

Todos os cavalos examinados apresentavam lesões da mucosa não glandular (n=10/10). Relativamente à classificação do número e tipo de lesões optou-se por utilizar a escala sugerida por Sykes & Jokisalo (2014), que é uma adaptação da escala recomendada por Andrews et al. (1999^a) e por Sykes et al. (2015).

Em relação ao *score* de ulceração gástrica no dia 0:

Na mucosa não glandular, o grupo de tratamento tinha cinco cavalos com ulcerações de grau 4, um com lesões de grau 3 e o outro tinha lesões de grau 2; já no grupo de controlo dois cavalos apresentavam lesões de grau 2 e o outro cavalo tinha lesões de grau 3 (Tabela 7).

Na mucosa glandular, o grupo de tratamento tinha quatro cavalos sem nenhum tipo de lesão (grau 0), dois cavalos com lesões de grau 2 e um cavalo com ulcerações de grau 4; enquanto no grupo de controlo um cavalo não tinha qualquer tipo de lesão (grau 0), um apresentava um grau de ulceração de 2 e o outro um grau 1 (Tabela 7).

As imagens dos exames gastros cópicos do dia 0 encontram-se disponíveis para consulta nos anexos II a XI.

Tabela 7 – *Score* de ulceração das mucosas não glandular e glandular no dia 0, segundo a escala de classificação de Sykes & Jokisalo (2014).

CAVALO	SCORE DE ULCERAÇÃO - DIA 0	
	Mucosa Não Glandular	Mucosa Glandular
Cavalo 1	4	0
Cavalo 2	4	4
Cavalo 3	3	2
Cavalo 4	4	0
Cavalo 5	4	0
Cavalo 6	4	2
Cavalo 7	2	0
Controlo 1	3	0
Controlo 2	2	1
Controlo 3	2	2

Após a terapêutica de vinte e oito dias, com o extrato aquoso das sementes de feno grego, foi realizada uma nova gastroscopia para reavaliação da ulceração gástrica.

No dia 28, dos três cavalos pertencentes ao grupo de controlo, dois apresentavam ulcerações em ambas as mucosas e um não apresentava qualquer tipo de lesão, tanto na MNG como na MG (grau 0). Já no grupo de tratamento verificou-se que três dos cavalos apresentavam lesões a nível da MG (n=3/7) e todos eles continuavam a apresentar lesões a nível da MNG (n=7/7).

No grupo tratado, na mucosa não glandular, houve uma descida no *score* classificativo em cinco dos seus elementos, tendo os restantes dois cavalos mantido o *score* registado no dia 0.

No grupo de controlo, dois dos cavalos apresentavam o mesmo grau de ulceração do dia 0 e um registou uma descida acentuada no *score* de ulceração, deixando de apresentar qualquer tipo de lesão (Tabela 8).

Na mucosa glandular, no grupo tratado, dois cavalos obtiveram um *score* de ulceração melhor em relação ao dia 0 e cinco cavalos mantiveram a classificação inicial. No grupo de controlo, dois dos seus elementos apresentavam o mesmo grau de ulceração registado no dia 0 e num registou-se uma subida no grau de classificação (Tabela 8).

Apesar de no grupo de tratamento, no que respeita à mucosa não glandular, dois dos cavalos terem mantido o grau de classificação do dia 0, ao observar as imagens das lesões foi possível verificar que estes cavalos também registaram melhorias, contudo não suficientes para que as lesões pudessem baixar no *score* da escala utilizada.

As imagens dos exames gastroscópicos do dia 28 encontram-se disponíveis para consulta nos anexos II a IX.

Tabela 8 – *Score* de ulceração da mucosa não glandular e da mucosa glandular no dia 0 e no dia 28, após o início do tratamento com o extrato aquoso da semente de feno grego e as suas variações, segundo a escala de classificação de Sykes & Jokisalo (2014).

CAVALO	SCORE DE ULCERAÇÃO					
	Mucosa Não Glandular			Mucosa Glandular		
	Dia 0	Dia 28	Variação entre dia 0 e 28	Dia 0	Dia 28	Variação entre dia 0 e 28
Cavalo 1	4	2	↓	0	0	=
Cavalo 2	4	2	↓	4	2	↓
Cavalo 3	3	2	↓	2	1	↓
Cavalo 4	4	1	↓	0	0	=
Cavalo 5	4	2	↓	0	0	=
Cavalo 6	4	4	=	2	2	=
Cavalo 7	2	2	=	0	0	=
Controlo 1	3	0	↓	0	0	=
Controlo 2	2	2	=	1	4	↑
Controlo 3	2	2	=	2	2	=

As médias \pm DP para o *score* das ulcerações gástricas e para a diferença de *scores* entre o dia 0 e dia 28, da mucosa não glandular e mucosa glandular, tanto para o grupo de controlo como para o grupo de tratamento, encontram-se registadas na Tabela 9 e na Tabela 10. Na mucosa não glandular, entre o dia 0 e o dia 28, o *score* de ulceração gástrica no grupo de controlo desceu em média $1 \pm 1,732$ graus e no grupo tratado desceu $1,43 \pm 1,134$ graus. Já na mucosa glandular, verificou-se que no grupo de controlo ao fim de 28 dias, o grau de ulceração gástrica aumentou $1,67 \pm 1,528$, enquanto no grupo de cavalos tratados com o extrato experimental se registou uma descida de $0,43 \pm 0,787$.

Analisando estes resultados, na mucosa glandular verificou-se então que, após 28 dias de tratamento com o extrato aquoso das sementes de feno grego, houve uma diferença significativa ($P = 0,018$) na média do grau de ulceração gástrica entre os cavalos tratados e o grupo de controlo. Contudo, a nível da mucosa não glandular não se verificou uma diferença com significância estatística ($P = 0,648$) na média da diferença dos *scores* de ulceração, entre os cavalos do grupo de tratamento e os cavalos do grupo de controlo.

Tabela 9 – Média e desvio padrão dos valores do *score* de ulceração gástrica, segundo a escala de Sykes e Jokisalo (2014), nos cavalos dos grupos de controlo ($n = 3$) e de tratamento ($n = 7$), no dia 0 e no dia 28 após o tratamento (valores calculados a partir dos dados da tabela 8).

		Grupo	Média	Erro Padrão
Mucosa não glandular	Dia 0	Controlo	2,33	0,333
		Tratamento	3,57	0,297
	Dia 28	Controlo	1,33	0,667
		Tratamento	2,14	0,340
Mucosa glandular	Dia 0	Controlo	0,33	0,333
		Tratamento	1,14	0,595
	Dia 28	Controlo	2,00	1,155
		Tratamento	0,71	0,360

Tabela 10 – Média e desvio padrão dos valores da diferença entre os *scores* de ulceração gástrica segundo a escala de Sykes e Jokisalo (2014), entre os dias 0 e 28, nos cavalos do grupo de controlo ($n = 3$) e de tratamento ($n = 7$).

	Grupo	Média	Desvio Padrão
Diferença dos <i>scores</i> na mucosa não glandular entre dia 0 e dia 28	Controlo	-1,00	1,732
	Tratamento	-1,43	1,134
Diferença dos <i>scores</i> na mucosa glandular entre dia 0 e dia 28	Controlo	1,67 ^a	1,528
	Tratamento	-0,43 ^a	0,787

^a Denota diferenças significativas ($P < 0,05$) entre o grupo de controlo e o grupo de cavalos tratados com o extrato aquoso das sementes de feno grego.

3.2. Valores de pH do suco gástrico

Os valores de pH medidos no suco gástrico variaram entre 1 e 5,5 no dia 0 e de 1 a 6 no dia 28 (Tabela 11).

No dia 0 a média \pm DP do pH do suco gástrico no grupo de tratamento era de $2,3 \pm 0,63$ (variação entre 1 e 5,5) e no grupo de controlo foi de $3,8 \pm 1,42$ (variação entre 1 e 5,5).

Após o período de tratamento, no dia 28, a média \pm DP do pH do suco gástrico era de $2,4 \pm 0,64$ para o grupo de tratamento e de $1,8 \pm 0,44$ para o grupo de controlo (Tabela 12). Em média, no fim do período de 28 dias de tratamento os valores de pH no grupo de controlo desceram para níveis mais ácidos em $2 \pm 1,80$ valores. Pelo contrário, no grupo de tratamento, em média, houve uma subida de pH de $0,07 \pm 0,73$ (Tabela 13).

Verificou-se então que após 28 dias de tratamento com o extrato aquoso das sementes de feno grego, houve uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,03$) entre os valores de pH do suco gástrico dos cavalos sujeitos ao tratamento e os pertencentes ao grupo de controlo.

Tabela 11 – Valores de pH do suco gástrico dos dias 0 e 28, nos cavalos do grupo de controlo e de tratamento.

Cavalo	Valores de pH do suco gástrico		
	Dia 0	Dia 28	Diferença entre dia 0 e dia 28
Cavalo 1	1	1	0
Cavalo 2	1	1	0
Cavalo 3	1,5	2	0,5
Cavalo 4	1,5	2	0,5
Cavalo 5	2	2,5	0,5
Cavalo 6	3,5	2	-1,5
Cavalo 7	5,5	6	0,5
Controlo 1	1	1	0
Controlo 2	5	2,5	-2,5
Controlo 3	5,5	2	-3,5

Tabela 12 – Média e desvio padrão dos valores de pH do suco gástrico nos cavalos dos grupos de controlo ($n = 3$) e de tratamento ($n = 7$), no dia 0 e no dia 28 após o tratamento (valores calculados a partir dos dados da tabela 11).

	Grupo	Média	Erro Padrão
Valores de pH dia 0	Controlo	3,833	1,4240
	Tratamento	2,286	0,6254
Valores de pH dia 28	Controlo	1,833	0,4410
	Tratamento	2,357	0,6429

Tabela 13 – Média e desvio padrão da diferença dos valores de pH do suco gástrico entre os dias 0 e 28, nos cavalos dos grupos de controlo (n = 3) e de tratamento (n = 7) (valores calculados a partir dos dados da tabela 11).

	Grupo	Média	Desvio Padrão
Diferença dos valores de pH entre dia 0 e dia 28	Controlo	-2,000 ^b	1,8028
	Tratamento	0,071 ^b	0,7319

^b Denota diferenças significativas ($P < 0,05$) entre o grupo de controlo e o grupo de cavalos tratados com o extrato aquoso das sementes de feno grego.

4. DISCUSSÃO

Neste estudo constatou-se uma elevada ocorrência (92%) de ulcerações gástricas na amostra de cavalos examinada, já que no dia 0, dos doze cavalos avaliados gastroscopicamente, onze apresentavam algum grau de lesão gástrica característica da SUGE. Esta ocorrência é superior à encontrada pela autora na bibliografia, em que para cavalos de lazer se encontraram prevalências entre os 37 e os 59% (Sykes et al., 2015), aproximando-se mais das prevalências relatadas para cavalos de corrida (Sykes et al. 2015). A elevada ocorrência poderá dever-se às condições de manejo e ao regime de exercício a que estes cavalos se encontravam submetidos. Contudo, a amostra examinada neste estudo é pequena, pelo que uma extrapolação da prevalência para a população total não pode ser feita.

A administração diária, durante 28 dias, do extrato aquoso das sementes de feno grego ao grupo de tratamento, resultou numa melhoria significativa ($P = 0,018$) das ulcerações gástricas na mucosa glandular, comparando com o grupo de controlo. Já para a classificação da mucosa não glandular não se registaram diferenças significativas ($P = 0,648$) entre o grupo tratado e o de controlo.

As sementes de feno grego são ricas em polissacarídeos, flavonóides e outros compostos polifenólicos, que se acredita terem propriedades citoprotetoras e antissecretórias importantes para a proteção e regeneração da mucosa (Pandian et al., 2002). É sugerido que a capacidade antiulcerogénica dos polissacarídeos se deva à sua capacidade de aumentar a viscosidade das substâncias, levando assim à formação de uma camada de gel viscoso na superfície da mucosa, ou então, por formação de complexos protetores entre o gel e o muco, criando-se assim uma barreira contra os agentes introduzidos no estômago ou contra o ácido e pepsina formados endogenamente (Pandian et al., 2002). Os flavonóides são potentes antioxidantes, que além da sua ação como neutralizadores de radicais livres, se pensa que tenham uma ação antissecretória, por se ligarem e inibirem a enzima H^+/K^+ ATPase, tendo uma ação inibitória a nível das bombas de prótons das células parietais do estômago (Siddaraju & Dharmesh, 2007). O feno grego contém também pectina e lecitina, que funcionam como agentes emulsificantes, lubrificantes e

possuem propriedades surfactantes. Estes compostos atuam em conjunto, formando uma barreira hidrofóbica nas membranas da mucosa gástrica, protegendo-as assim dos efeitos corrosivos do ácido gástrico (Ethell, Hodgson & Hills, 2000; Woodward et al., 2014). Outros constituintes destas sementes, que podem ter alguma influência na prevenção e recuperação das úlceras gástricas são o elevado teor em cálcio e a sua grande fração proteica, ao exercerem um efeito tampão no estômago. Poderá também ser relevante o facto de as sementes de feno grego pertencerem ao grupo das especiarias, possuindo princípios pungentes que levam a uma intensificação do fluxo salivar (Srinivasan, 2006), que vai atuar como tampão para o ácido gástrico (Murray & Schusser, 1993) e que contém quantidades significativas de factor de crescimento epidérmico (FCE) (Rabuffo, 2002).

São todas as características acima mencionadas que dão às sementes de feno grego as suas capacidades para a proteção e regeneração da mucosa gástrica, tendo sido a sua eficácia no tratamento da DGGE confirmada neste estudo.

Apesar da eficácia do tratamento das ulcerações na mucosa glandular gástrica, o mesmo não se verificou para a mucosa não glandular, onde as diferenças entre o *score* de ulceração no grupo de tratamento e no grupo de controlo não foram significativas. Uma das possíveis razões para o tratamento da DGEE não ter sido considerado eficaz foi a curta duração do mesmo. Apesar de alguns dos cavalos terem apresentado melhorias observáveis nas imagens do exame gastroscópico, não houve uma melhoria suficiente para que houvesse uma descida no *score* da escala de ulceração utilizada, registando-se assim um menor número de casos com melhorias positivas a nível estatístico. Concomitantemente, sabe-se que mesmo com um tratamento de 28 dias com omeprazol, a taxa de recuperação é de apenas 70 - 77% e não de 100% (Andrews et al., 1999), sendo necessário por vezes um aumento do tempo de terapêutica. Portanto, poderá especular-se que se se aumentar o tempo de tratamento, com este extrato experimental, poderão vir a obter-se resultados ainda mais significativos.

Outra razão para os resultados do tratamento na mucosa não glandular não ter apresentado diferenças significativas entre os cavalos submetidos ao tratamento e os pertencentes ao grupo de controlo, poderá dever-se ao pequeno tamanho da amostra, especialmente do grupo de controlo. O facto deste grupo de cavalos ser constituído por apenas três elementos e num deles se ter observado uma inesperada melhoria, tendo passado de um grau 3 na escala de classificação das úlceras gástricas no dia 0, para um grau 0 no dia 28, pode ter influenciado os resultados estatísticos. Esta melhoria foi inesperada uma vez que se pressupôs que as condições de manejo não foram alteradas e a cicatrização espontânea das úlceras gástricas em cavalos que estão a ser regularmente trabalhados é rara, tendo as lesões tendência a agravar-se à medida que o treino vai progredindo (Murray et al., 1997). Contudo, é possível que, apesar de não ter sido

comunicado à autora, algumas condições de manejo tenham sido modificadas, uma vez que o cavalo que registou estas melhorias era o cavalo da pessoa responsável pelo manejo dos animais. Pode ser que, tendo ulcerações e por ter sido colocado no grupo a não tratar, a proprietária tenha feito alguma modificação do manejo, que mesmo que pequena pode ter influenciado o resultado final.

Os valores de pH foram significativamente diferentes ($P = 0,03$) em cavalos tratados durante 28 dias, com o extrato aquoso das sementes de feno grego, quando comparados com os valores registados nos cavalos do grupo de controlo. No grupo de controlo registou-se um aumento da acidez do suco gástrico, com uma descida média de pH de $2 \pm 1,80$ valores, enquanto nos cavalos sujeitos ao tratamento houve um aumento ligeiro da média dos valores de pH ($0,071 \pm 0,73$).

Sendo o pH gástrico influenciado pelo tempo de jejum, esvaziamento gástrico, qualidade da alimentação, etc., a administração de extrato aquoso de sementes de feno grego pode ter levado a um aumento de pH, ainda que ligeiro, devido ao efeito antissecretório por inibição da bomba de prótons (mecanismo idêntico ao omeprazol), que se pensa que estas sementes tenham.

O facto de o aumento dos valores de pH no grupo de tratamento ser tão ligeiro pode dever-se em parte ao tamanho reduzido da amostra e ao período de jejum necessário para a realização da endoscopia gástrica.

5. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo permitem então concluir que a administração do extrato aquoso das sementes de *Trigonella foenum-graecum* L. é eficaz no tratamento da Doença Gástrica Glandular Equina e tem a capacidade de prevenir a descida do pH do suco gástrico. Contudo, o extrato experimental não teve efeito no tratamento da Doença Gástrica Escamosa Equina.

Os resultados positivos obtidos neste estudo preliminar, sugerem o interesse nesta investigação aprofundando os efeitos de múltiplas variáveis que não puderam ser consideradas no desenho deste ensaio.

Um passo importante seria tentar ultrapassar as limitações relacionadas com a amostra, nomeadamente a sua dimensão reduzida e a desigualdade do número de elementos no grupo de tratamento e no grupo de controlo.

Outros factores a considerar como variáveis importantes num estudo futuro serão:

- A realização do estudo de um modo cego, que juntaria a imparcialidade da observação pelo veterinário, que desconheceria se o cavalo avaliado se encontrava no grupo tratado ou no de controlo;

- Alterações do manejo, indicadas para o tratamento desta síndrome;
- A administração da fração de gel das sementes de feno grego a um grupo, que segundo Pandian et al. (2002) foi ainda mais eficaz que o extrato aquoso, na prevenção das ulcerações gástricas em murganhos;
- O aumento da duração do período de tratamento com as sementes de feno grego, alargando o período de teste para oito semanas, como recomendado para o tratamento da DGGE.

Este trabalho veio apresentar uma nova opção de tratamento para esta síndrome altamente prevalente, em que o tratamento farmacológico recomendado ainda está fora do alcance financeiro de muitos proprietários.

Se bem-sucedidos, estes estudos poderão vir a ter um grande impacto no que diz respeito à terapia da SUGE.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abdo, M. S. & Al-Kafawi, A. A. (1969). Experimental studies on the effect of *Trigonella foenum-graecum*. *Planta Medica*, 17; 14 - 18.
- Ahmad, A.; Alghamdi, S. S.; Mahmood, K. & Afzal, M. (2016). Fenugreek a multipurpose crop: Potentialities and improvements. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23(2); 300 - 310.
- Al-dalain, S.; El-kutry, M. & Ibrahim, H. S. (2008). Inhibitory Effect of Aqueous Extracts of Barley and Fenugreek on Ulcer Induction in Rats. *World Applied Sciences Journal*, 5(3); 332 - 339.
- Al Jasass, F. M. & Al Jasser, M. S. (2012). Chemical composition and fatty acid content of some spices and herbs under Saudi Arabia conditions. *The Scientific World Journal*, volume 2012.
- Al Jassim, R. A.; McGowan, T.; Andrews, F. & McGowan, C. C. (2008). Gastric ulceration in horses: the role of bacteria and lactic acid. Australian Government: Rural Industries Research and Development Corporation, Kingston; 1 - 26.
- Andrews, F. M. & Nadeau, J. A. (1999). Clinical syndromes of gastric ulceration in foals and mature horses. *Equine Veterinary Journal (Supplement 29)*; 30 - 33.
- Andrews, F.; Bernard, W.; Byars, D.; Cohen, N.; Divers, T.; MacAllister, C.; McGladdery, A.; Merritt, A.; Murray, M.; Orsini, J.; Snyder, J. & Vatisas, N. (1999). Recommendations for the diagnosis and treatment of equine gastric ulcer syndrome (EGUS). *Equine Veterinary Education*, 11; 262 - 272.
- Andrews, F. M.; Reinemeyer, C. R. & Longhofer, S. L. (2009). Effects of top-dress formulations of suxibuzone and phenylbutazone on development of gastric ulcers in horses. *Veterinary Therapeutics*, 10; 113 - 120.
- Andrews, F. M.; Larson, C. & Harris, P. (2015). Nutritional management of gastric ulceration. *Equine Veterinary Education*, 29(1); 45 - 55.
- Anuradha, C. V. & Ravikumar, P. (1998). Anti-lipid peroxidative activity of seeds of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). *Medical Science Research*, 26; 317 - 321.
- Azari, O.; Kheirandish, R. & Shojaeepour, S. (2014). Protective effect of fenugreek seeds (*Trigonella foenum graecum*) extract against experimental gastric ulcer in rats. *Comparative Clinical Pathology*, 23(6); 1743 - 1748.
- Bell, R.; Mogg, T. & Kingston, J. (2007). Equine gastric ulcer syndrome in adult horses: A review. *New Zealand Veterinary Journal*, 55(1); 1 - 12.
- Bezdekova, B. (2013). Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS). In Proceedings of the 13th International Congress of the World Equine Veterinary Association, WEVA, Budapest, Hungary. Acedido a 28 de Fevereiro, 2017, em: www.ivis.org.

- Boswinkel, A. M.; Ellis, A. D. & Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M. M. (2007). The influence of low versus high fibre haylage diets in combination with training or pasture rest on equine gastric ulceration syndrome (EGUS). *Pferdeheilkunde*, 23; 123 - 130.
- Cargile, J.; Burrow, J. & Kim, I. (2004). Effect of dietary corn oil supplementation on equine gastric fluid acid, sodium, and prostaglandin E2 content before and during pentagastrin infusion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18; 545 - 549.
- Carter, S. & Pellegrini, F. A. (2006). The use of novel antibody tools to detect the presence of blood in equine feces. *Company Bulletin Freedom Health LLC*, 1; 1 - 3.
- Chatterjee, S.; Variyar, P. S. & Sharma, A. (2010). Bioactive lipid constituents of fenugreek. *Food Chemistry*, 119 (1); 349 - 353.
- Cogley, T. P. & Cogley, M. C. (1999). Inter-relationship between *Gasterophilus* larvae and the gastric and duodenal wall with special reference to penetration. *Veterinary Parasitology*, 86; 127 - 142.
- Dezfouli, M. R. M., Hassanpour, A.; Nadalian, M. G. & Seifi, H. A. (2009). Gastric ulceration in persian arab horses in Iran: frequency, haematology and biochemistry. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 10; 146 - 151.
- El Nasri, N. A. & El Tinay, A. (2007). Functional properties of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*) protein concentrate. *Food Chemistry*, 103(2); 582 - 589.
- Ethell, M. T.; Hodgson, D. R. & Hills, B. A. (2000). Evidence for surfactant contributing to the gastric mucosal barrier of the horse. *Equine Veterinary Journal*, 32(6); 470 - 474.
- Freitas, G. C. & Carregaro, A. B. (2013). Aplicabilidade da extrapolação alométrica em protocolos terapêuticos para animais selvagens. *Ciência Rural*, 43(2); 297 - 304.
- Furr, M.; Taylor, L. & Kronfeld, D. (1994). The effects of exercise training on serum gastrin responses in the horse. *The Cornell Veterinarian*, 84; 41 - 45.
- Garg, R. C. (2016). *Nutraceuticals - Efficacy, Safety and Toxicity: Fenugreek - Multiple Health Benefits*. Amsterdam: Elsevier/Academic Press.
- Girardon, P.; Bessiere, J.; Baccou, J. & Sauvaire, Y. (1985). Volatile constituents of fenugreek seeds. *Planta Medical*, 51(6); 533 - 534.
- Goyal, S.; Gupta, N. & Chatterjee, S. (2016). Investigating therapeutic potential of *Trigonella foenum-graecum* L. as our defense mechanism against several human diseases. *Journal of Toxicology*, volume 2016, 1 - 10.
- Helmy, H. M. (2011). Study the effect of fenugreek seeds on gastric ulcer in experimental rats. *World Journal of Dairy & Food Sciences*, 6(2); 152 - 158.
- Hepburn, R. (2011). Gastric ulceration in horses. *In Practice*, 33(3); 116 - 124.

- Hepburn, R. J. & Proudman, C. J. (2014). Treatment of ulceration of the gastric glandular mucosa: Retrospective evaluation of omeprazole and sucralfate combination therapy in 204 sport and leisure horses. *Proceedings 11th International Equine Colic Research Symposium*; 108.
- Husted, L.; Sanchez, L. C.; Olsen, S. N.; Baptiste, K. E. & Merritt, A. M. (2008). Effect of paddock vs. stall housing on 24 hour gastric pH within the proximal and ventral equine stomach. *Equine Veterinary Journal*, 40(4); 337 - 341.
- Isikli, N. D. & Karababa, E. (2005). Rheological characterization of fenugreek paste (cemen). *Jornal of Food Engineering*, 69; 185 - 190.
- Jani, R.; Udipi, S. & Ghugre, P. (2009). Mineral content of complementary foods. *The Indian Journal of Pediatrics*, 1; 37 - 44.
- Jeffrey, S. C.; Murray, M. J. & Eichorn, E. S. (2001). Distribution of epidermal growth factor receptor (EGFr) in normal and acute peptic-injured equine gastric squamous epithelium. *Equine Veterinary Journal*, 33; 562 - 569.
- Jones, S. L. (2006). Gastric Ulcer Disease. In *Proceedings of The North American Veterinary Conference*. Acedido a 25 de Fevereiro, 2017, em: www.ivas.org.
- Kassem, A.; Al-Aghbari, A.; AL-Habori, M. & Al-Mamary, M. (2006). Evaluation of the potential antifertility effect of fenugreek seeds in male and female rabbits. *Contraception*, 73; 301 - 306.
- Kaviarasan, S.; Naik, G.; Gangabhairathi, R.; Anuradha, C. & Priyadarsini, K. (2007). In vitro studies on antiradical and antioxidant activities of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*) seeds. *Food Chemistry*, 1; 31 - 37.
- Khalki, L.; M'hamed, S. B.; Bennis, M.; Chait, A. & Sokar, Z. (2010). Evaluation of the developmental toxicity of the aqueous extract from *Trigonella foenum-graecum* L. in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 131; 321 - 325.
- Khorshidian, N.; Asli, M. Y.; Arab, M.; Mortazavian, A. M. & Mirzaie, A. A. (2016). Fenugreek: Potential Applications as a Functional Food and Nutraceutical. *Nutrition & Food Science Research*, 3(1); 5 - 16.
- le Jeune, S. S.; Nieto, J. E.; Dechant, J. E. & Snyder, J. R. (2006). Prevalence of gastric ulcers in Thoroughbred broodmares in pasture. *Proceedings of the 52nd Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, San Antonio, Texas, 264.
- Lester, G. D.; Robinson, I. & Secombe, C. (2008). Risk Factors for Gastric Ulceration in Thoroughbred Racehorses. Australian Government: Rural Industries Research and Development Corporation; 1 - 42.
- Lorenzo-Figueras, M. & Merritt, A. M. (2002). Effects of exercise on gastric volume and pH in the proximal portion of the stomach of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 63(11); 1481 - 1487.

- Luthersson, N.; Nielsen, K. H.; Harris, P. & Parkin, T. D. H. (2009). Risk factors associated with equine gastric ulceration syndrome (EGUS) in 201 horses in Denmark. *Equine Veterinary Journal*, 41; 625 - 630.
- MacAllister, C. G.; Andrews, F. M.; Deegan, E.; Ruoff, W. & Olovson, S. (1997). A scoring system for gastric ulcers in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 29(6); 430 - 433.
- MacAllister, C. G. (1999). A review of medical treatment for peptic ulcer disease. *Equine Veterinary Journal*, supplement 29; 45 - 49.
- Madar, Z. & Shomer, I. (1990). Polysaccharide composition of a gel fraction derived from fenugreek and its effect on starch digestion and bile acid absorption in rats. *Journal Agricultural Food Chemistry*, 38; 1535 - 1539.
- Mahmood, A. A.; Sidik, K. & Salmah, I. (2005). Anti-ulcer and Gastro Protective Effects of Honey in Combination with *Trigonella foenum graecum* Seeds Extract on Experimental Gastric Ulcer in Rats. *International Journal of Molecular Medicine and Advance Sciences*, 1; 225 - 229.
- Malmkvist, J.; Poulsen, J. M.; Luthersson, N.; Palme, R.; Christensen, J. W. & Sendergaard, E. (2012). Behaviour and stress responses in horses with gastric ulceration. *Applied Animal Behaviour Science*, 142; 160 - 167.
- McCormick, K.; Norton, R. & Eagles, H. A. (2006). Fenugreek has a role in south-eastern Australian farming systems. In Proceedings of "Groundbreaking stuff", 13th. Annual Agronomy Conference, Perth, Australia; 639.
- Meghwal, M. & Goswami, T. K. (2012). A Review on the Functional Properties, Nutritional Content, Medicinal Utilization and Potential Application of Fenugreek. *Journal of Food Processing and Technology*; 3; 1 - 10.
- Merritt, A. M. (1999). Normal equine gastroduodenal secretion and motility. *Equine Veterinary Journal*, supplement 29; 7 - 13.
- Merritt, A. M. (2009). Appeal for proper usage of the term 'EGUS': equine gastric ulcer syndrome. *Equine Veterinary Journal*, 41; 616.
- Merritt, A. M. (2013). Current Thoughts on EGUS Prevention Feeding Strategies. In Proceedings of the 6th European Equine Nutrition & Health Congress (EEHNC), Ghent, Belgium. Acedido a 10 de Dezembro, 2016, em: www.ivis.org.
- Metayer, N.; Lhote, M.; Bahr, A.; Cohen, N. D.; Kim, I.; Rousell, A. J. & Julliand, V. (2004). Meal size and starch content affect gastric emptying in horses. *Equine Veterinary Journal*, 36; 434 - 440.
- Miller, T. A. (1983). Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: Current knowledge and proposed mechanisms. *American Journal of Physiology*, 245(5); G601–G623.
- Moyaert, H.; Decostere, A.; Vandamme, P.; Debruyne, L.; Mast, J.; Baele, M.; Ceelen, L.; Ducatelle, R. & Haesebrouck F. (2007b). *Helicobacter equorum* sp. Nov., a

- ureasenegative *Helicobacter* species isolated from horse faeces. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 57; 213 - 218.
- Moyaert, H.; Haesebrouck, F.; Baele, M.; Picavet, T.; Ducatelle, R.; Chiers, K.; Ceelen, L. & Decostere, A. (2007c). Prevalence of *Helicobacter equorum* in faecal samples from horses and humans. *Veterinary Microbiology*, 121; 378 - 383.
- Murray, M. J. & Schusser, G. F. (1993). Measurement of 24-h gastric pH using an indwelling pH electrode in horses unfed, fed and treated with ranitidine. *Equine Veterinary Journal* 25(5); 417 - 421.
- Murray, M. J. & Eichorn, E. S. (1996). Effects of intermittent feed deprivation, intermittent feed deprivation with ranitidine administration and stall confinement with ad libitum access to hay on gastric ulceration in horses. *American Journal of Veterinary Research*; 57; 1599 - 1603.
- Murray, M. J.; Haven, M. L.; Eichorn, E. S.; Zhang, D. H.; Eagleson, J. & Hickey, G. J. (1997). Effects of omeprazole on healing of naturally-occurring gastric ulcers in Thoroughbred racehorses. *Equine Veterinary Journal*, 29; 425 - 429.
- Murray, M. J.; Eichorn, E. S. & Jeffrey, S. C. (2001). Histological characteristics of induced acute peptic injury in equine gastric squamous epithelium. *Equine Veterinary Journal*, 33(6); 554 - 560.
- Murray, M. J. (2002). How to Perform Gastroduodenoscopy. In *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*, 48; 281 - 286. Acedido a 27 de Fevereiro, 2017, em: www.ivis.org.
- Nadeau, J. A. & Andrews, F. M. (2009). Equine gastric ulcer syndrome: The continuing conundrum. *Equine Veterinary Journal*, 41(7); 611 - 615.
- Naidu, M. M.; Shyamala, B.; Naik, J. P.; Sulochanamma, G. & Srinivas, P. (2011). Chemical composition and antioxidant activity of the husk and endosperm of fenugreek seeds. *LWT - Food Science and Technology*, 44(2); 451 - 456.
- Nair, S. & Nagar, R. (1997). Anti-oxidant flavonoids in common Indian foods. *South Asian Journal of Preventive Cardiology*, 1; 33 - 35.
- O'conner, M. S.; Steiner, J. M.; Roussel, A. J.; Williams, D. A.; Meddings, J. B.; Pipers, F. & Cohen, N. D. (2004). Evaluation of urine sucrose concentration for detection of gastric ulcers in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 65(1); 31 - 39.
- Ouzir, M.; Bairi, K. E. & Amzazi, S. (2016). Toxicological properties of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). *Food and Chemical Toxicology*, 96; 145 - 154.
- Patil, S. P.; Niphadkar, P. V. & Bapat, M. M. (1977). Allergy to fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 78; 297 - 300.
- Petropoulos, G. A. (2002). *Fenugreek, The genus Trigonella*. Taylor and Francis, London and New York; 255.

- Picavet, M-Th. (2002). Equine Gastric Ulcer Syndrome. In Proceedings of the 1st European Equine Nutrition & Health Congress (EEHNC), Antwerp, Belgium. Acedido a 27 de Fevereiro, 2017, em: www.ivis.org
- Puri, D. (1998). Therapeutic potentials of fenugreek. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 42; 423 - 424.
- Rababah, T. M.; Ereifej, K. I.; Esoh, R. B.; Al-u'datt, M. H.; Alrababah, M. A. & Yang, W. (2011). Antioxidant activities, total phenolics and HPLC analyses of phenolic compounds of extracts from common mediterranean plants. *Natural Product Research*, 6; 596 - 605.
- Rabuffo, T. S.; Orsini, J. A.; Sullivan, E.; Engiles, J.; Norman, T. & Boston, R. (2002). "Associations between age or sex and prevalence of gastric ulceration in Standardbred racehorses in training." *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(8); 1156 - 1159.
- Reese, R. E. & Andrews, F. M. (2009). Nutrition and dietary management of equine gastric ulcer syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 25; 79 - 92.
- Roberts, K. T. (2011). The potential of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) as a functional food and nutraceutical and its effects on glycemia and lipidemia. *Journal of Medicinal Food*, 14(12); 1485 - 1489.
- Saurez, J.; Herrera, M. D. & Marhuenda, E. (1996). Hesperidin and neohesperidin dihydrochalcone on different experimental models of induced gastric ulcer. *International Journal of Phytotherapy Research*, 10; 616 - 618.
- Sauvaire, Y.; Petit, P.; Broca, C.; Manteghetti, M.; Baissac, Y.; Fernandez-Alvarez, J. & Ribes, G. (1998). 4-Hydroxyisoleucine: A Novel Amino Acid Potentiator of Insulin Secretion. *Diabetes*, 47(2); 206 - 210.
- Sharma, R. & Raghuram, T. (1990). Hypoglycaemic effect of fenugreek seeds in non-insulin dependent diabetic subjects. *Nutrition Research*, 10(7); 731 - 739.
- Siddaraju, M. N. & Dharmesh, S.M. (2007). Inhibition of Gastric H⁺, K⁺ - ATPase and *Helicobacter pylori* growth by phenolic antioxidants of *Curcuma amada*. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 55; 7377 - 7386.
- Sisson, S. (1986). Sistema 78lectroni do equino. In R. Getty, Sisson e Grossman *Anatomia de Animais Domésticos*, (5^a ed., pp. 446-449). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.
- Sowmya, P. & Rajyalakshmi, P. (1999). Hypocholesterolemic effect of germinated fenugreek seeds in human subjects. *Plant Foods Human Nutrition*, 53(4); 359 - 365.
- Srinivasan, K. (2006). Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): A Review of Health Beneficial Physiological Effects. *Food Reviews International*, 22(2); 203 - 224.
- Sulieman, A. M. E.; Ali, A. O. & Hemavathy, J. (2000). Lipid content and fatty acid composition of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) seeds grown in Sudan. *International Journal of Food Science and Technology*, 43; 380 - 382.

- Sykes, B. W.; Jokisalo, J. & Hallowell, G. D. (2014). Evaluation of a commercial faecal blood test for the diagnosis of gastric ulceration in Thoroughbred racehorses: A preliminary report. Proceedings of the 11th International Equine Colic Research Symposium.
- Sykes, B. W. & Jokisalo, J. M. (2014). Rethinking equine gastric ulcer syndrome: Part 1 - Terminology, clinical signs and diagnosis. *Equine Veterinary Education*, 26(10); 543 - 547.
- Sykes, B.; Hewetson, M.; Hepburn, R.; Luthersson, N. & Tamzali, Y. (2015). European College of Equine Internal Medicine Consensus Statement-Equine Gastric Ulcer Syndrome in Adult Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(5); 1288 - 1299.
- Sykes, B. W. & Jokisalo, J. M. (2015). Rethinking equine gastric ulcer syndrome: Part 3 – Equine glandular gastric ulcer syndrome (EGGUS). *Equine Veterinary Education*, 27(7); 372 - 375.
- Taharaguchi, S.; Okai, K.; Orita, Y.; Kuwano, M.; Ueno, T. & Taniyama, H. (2004). Relation between amounts of concentrated feed given mares and gastric ulcers in foals. *Journal of the Japanese Veterinary Medical Association*, 57; 366 - 370.
- Thirunavukkarasu, V. & Anuradha, C. V. (2007). Gastroprotective Effect of Fenugreek Seeds (*Trigonella foenum graecum*) on Experimental Gastric Ulcer in Rats. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 12(3); 13 - 25.
- Wani, S. A. & Kumar, P. (2016). Fenugreek: A review on its nutraceutical properties and utilization in various food products. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*. Acedido a 27 de Fevereiro, 2017, em: <http://www.sciencedirect.com>
- Woodward, M. C.; Huff, N. K.; Garza, F.; Keowen, M. L.; Kearney, M. T. & Andrews, F. M. (2014). "Effect of pectin, lecithin, and antacid feed supplements (Egusin®) on gastric ulcer scores, gastric fluid pH and blood gas values in horses." *BMC Veterinary Research*, 10; Supplement 1.
- Yadav, U. C. & Baquer, N. Z. (2013). Pharmacological effects of *Trigonella foenum-graecum* L. in health and disease. *Pharmaceutical Biology*, 52(2); 243 - 254.
- Youssef, M.; Wang, Q.; Cui, S. & Barbut, S. (2009). Purification and partial physicochemical characteristics of protein free fenugreek gums. *Food Hydrocol*, 8; 2049 - 2053.

ANEXO I - Ficha de relatório do exame gastroscópico

GASTROSCOPIA – Dia: 0 / 28

___/___/___

Nome do cavalo: _____

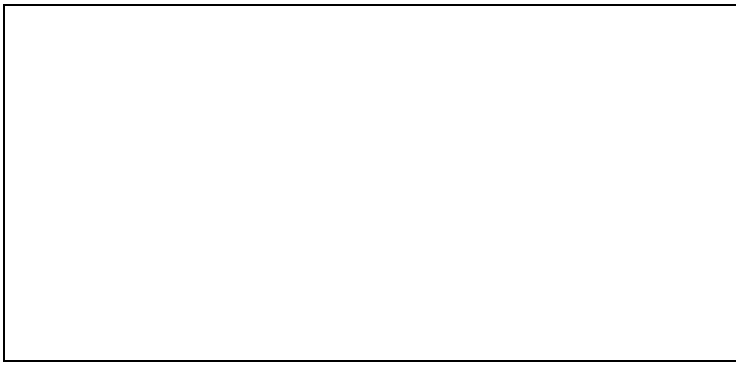
Peso do cavalo: _____ Kg

GASTROSCOPIA – LOCALIZAÇÃO DE LESÕES	
Mucosa glandular	
Mucosa não glandular	
Ambas as mucosas	

GASTROSCOPIA - SCORE DAS LESÕES NA MUCOSA ESCAMOSA		
0	O epitélio encontra-se intacto e não há sinais de hiperqueratose	
I	A mucosa encontra-se intacta, mas existem áreas de hiperqueratose	
II	Lesões pequenas, individuais ou multifocais (<5)	
III	Lesões superficiais grandes, individuais ou múltiplas (>5)	
IV	Lesões extensas com áreas de aparente ulceração profunda	

GASTROSCOPIA – SCORE DAS LESÕES NA MUCOSA GLANDULAR		
0	O epitélio encontra-se intacto e não há sinais de hiperemia	
I	A mucosa encontra-se intacta, mas existem áreas de hiperemia	
II	Lesões pequenas, individuais ou multifocais (<5)	
III	Lesões superficiais grandes, individuais ou múltiplas (>5)	
IV	Lesões extensas com áreas de aparente ulceração profunda	

INDICAÇÕES FUTURAS

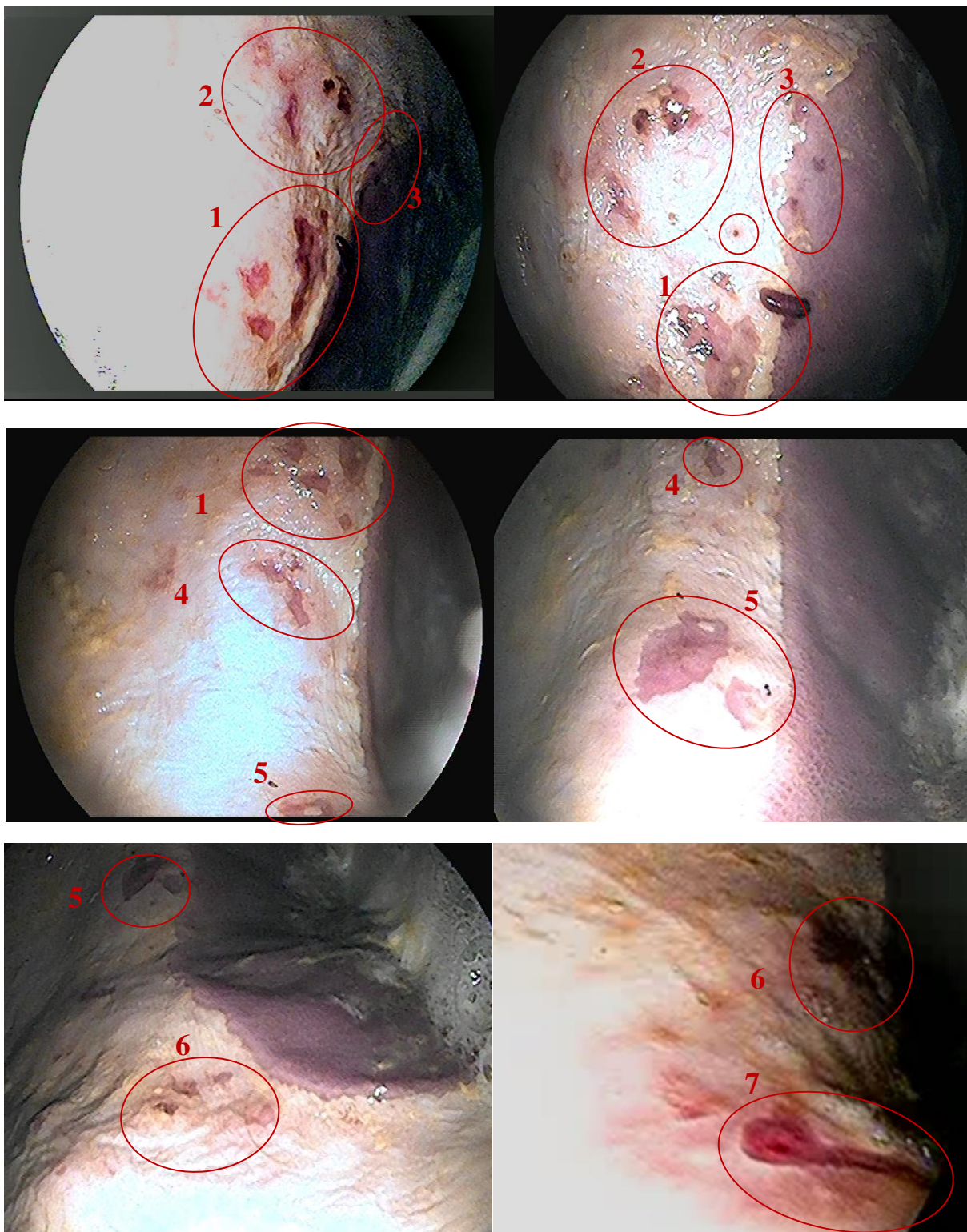


COLHEITA DE SUCO GÁSTRICO
pH: _____

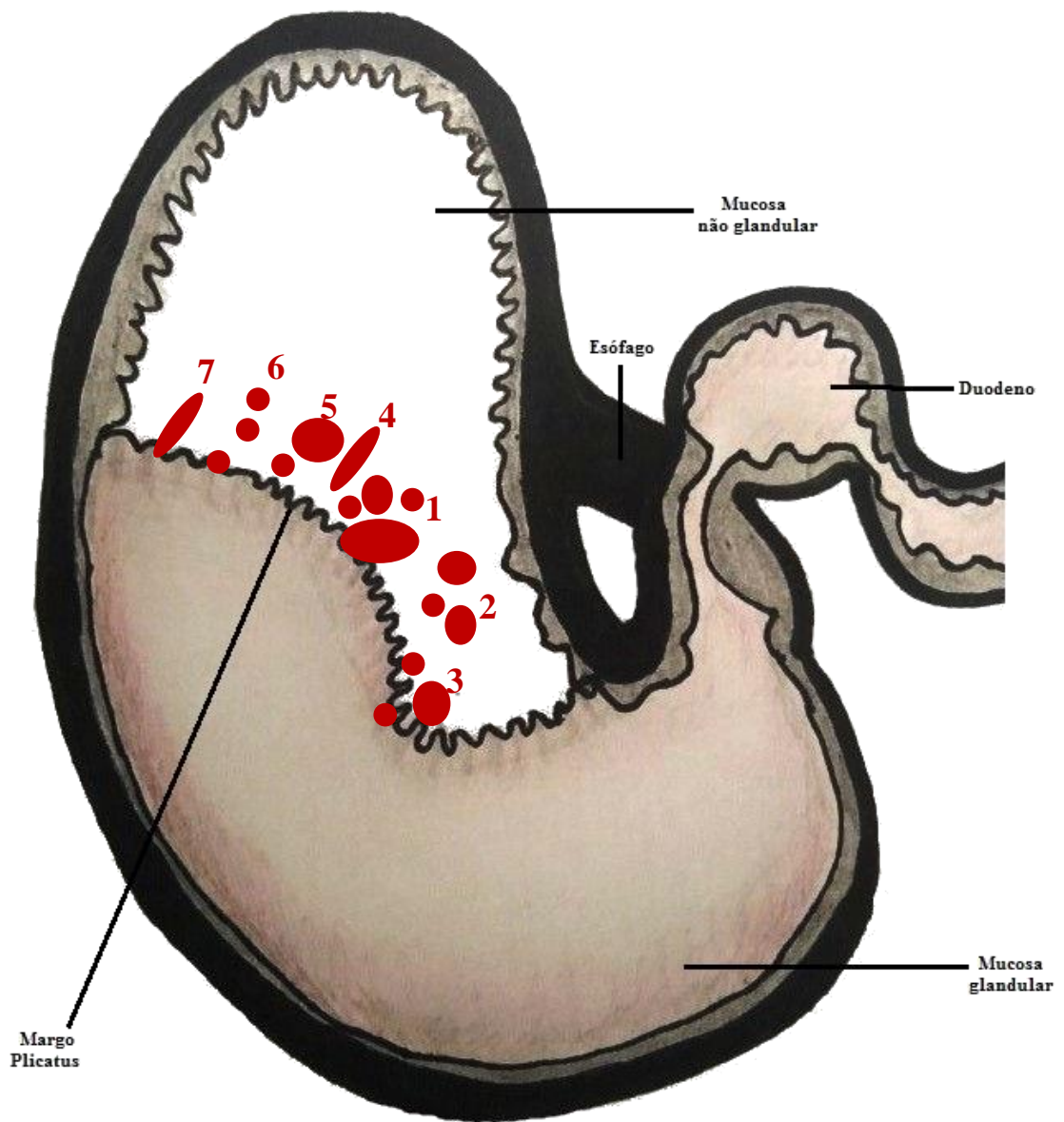
Médico Veterinário _____

ANEXO II - Imagens dos exames gastroscópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavalo 1 do grupo de tratamento.

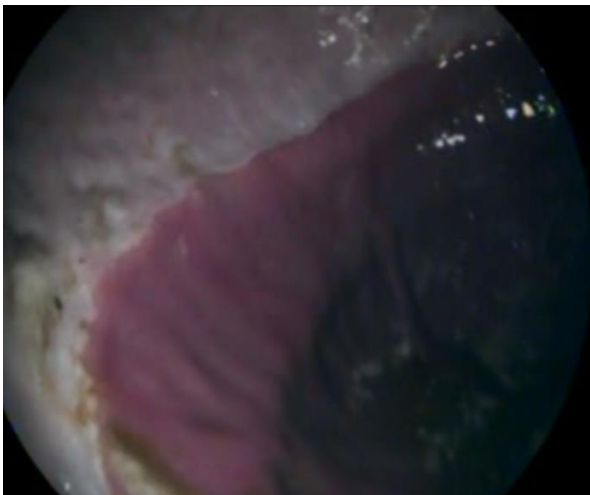
CAVALO 1 – Dia 0



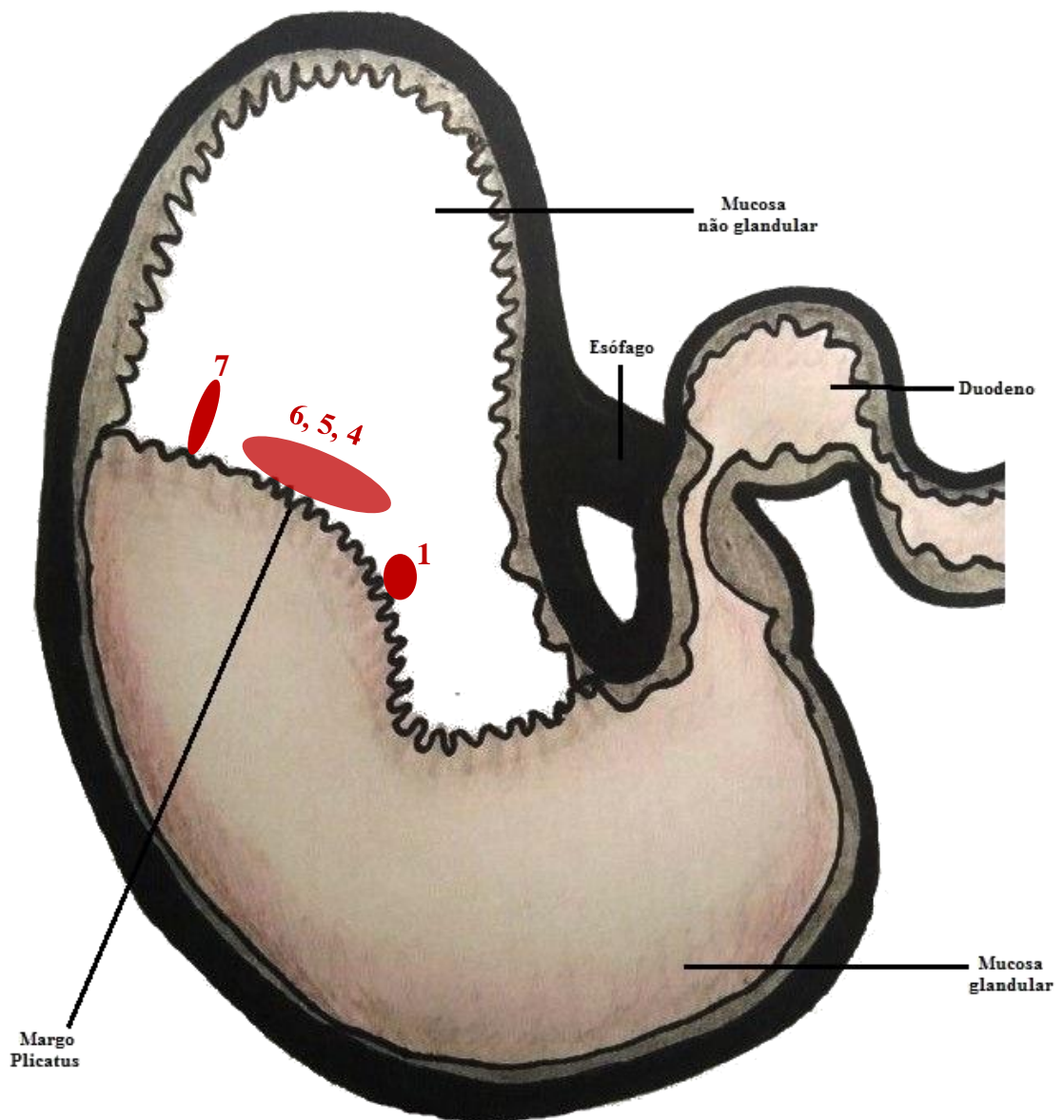
CAVALO 1 – Dia 0



CAVALO 1 - Dia 28

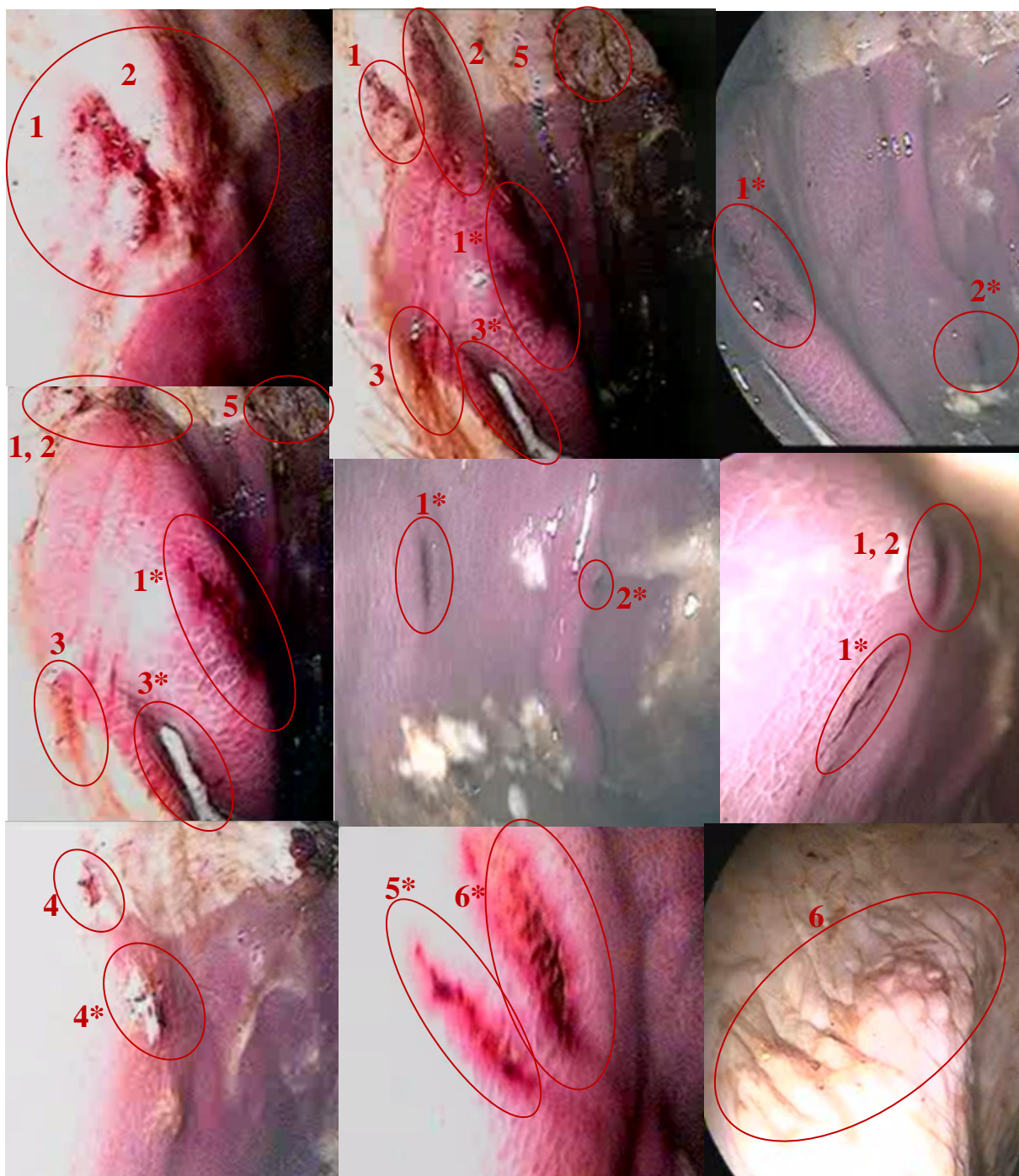


CAVALO 1 - Dia 28

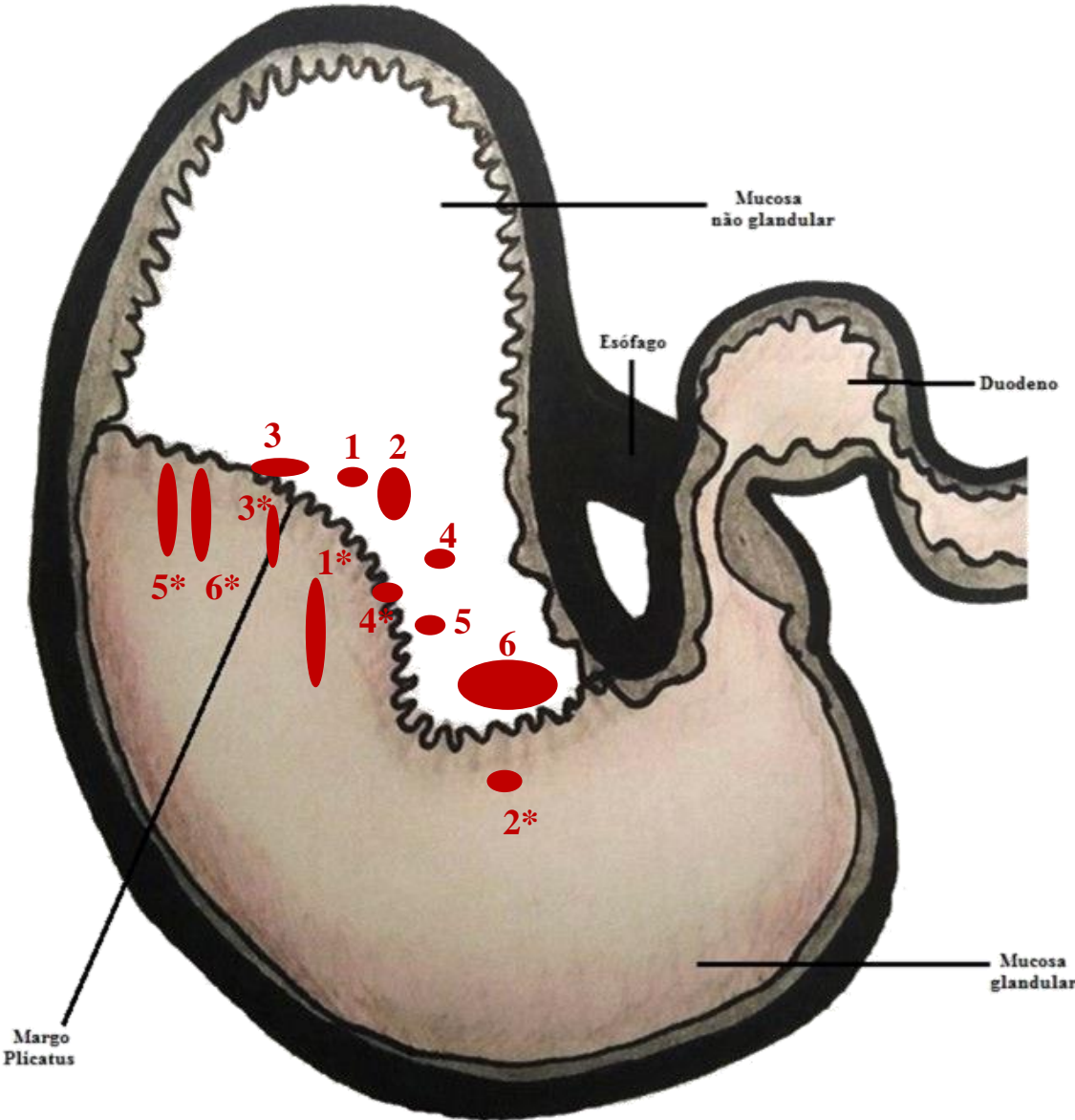


ANEXO III - Imagens dos exames gastroscópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavalo 2 do grupo de tratamento.

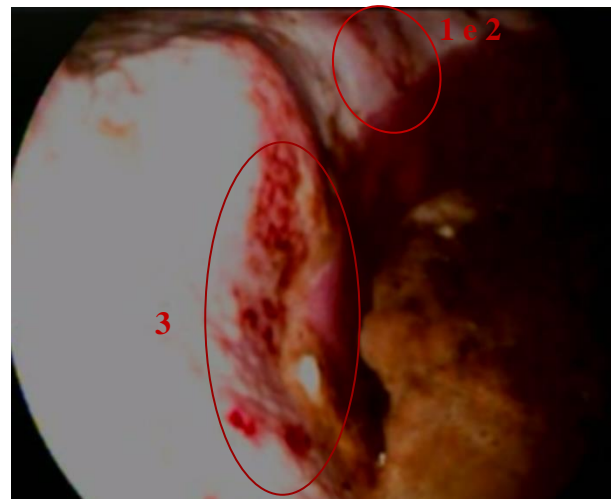
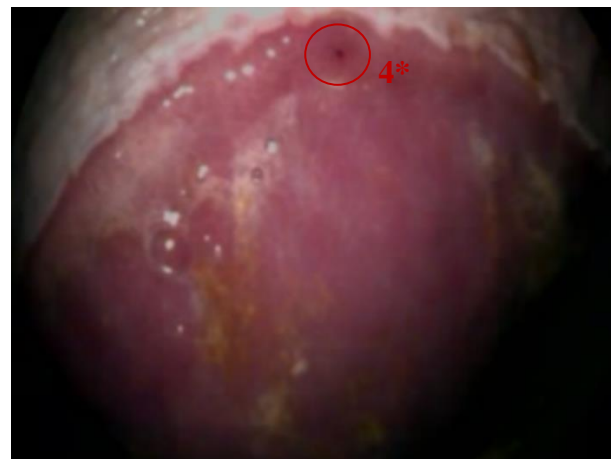
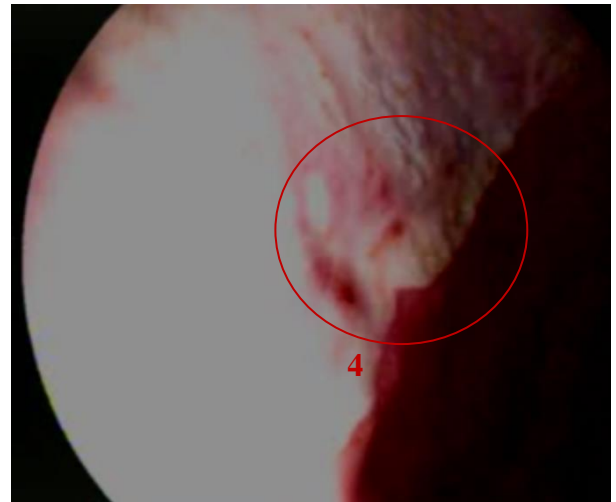
CAVALO 2 – Dia 0



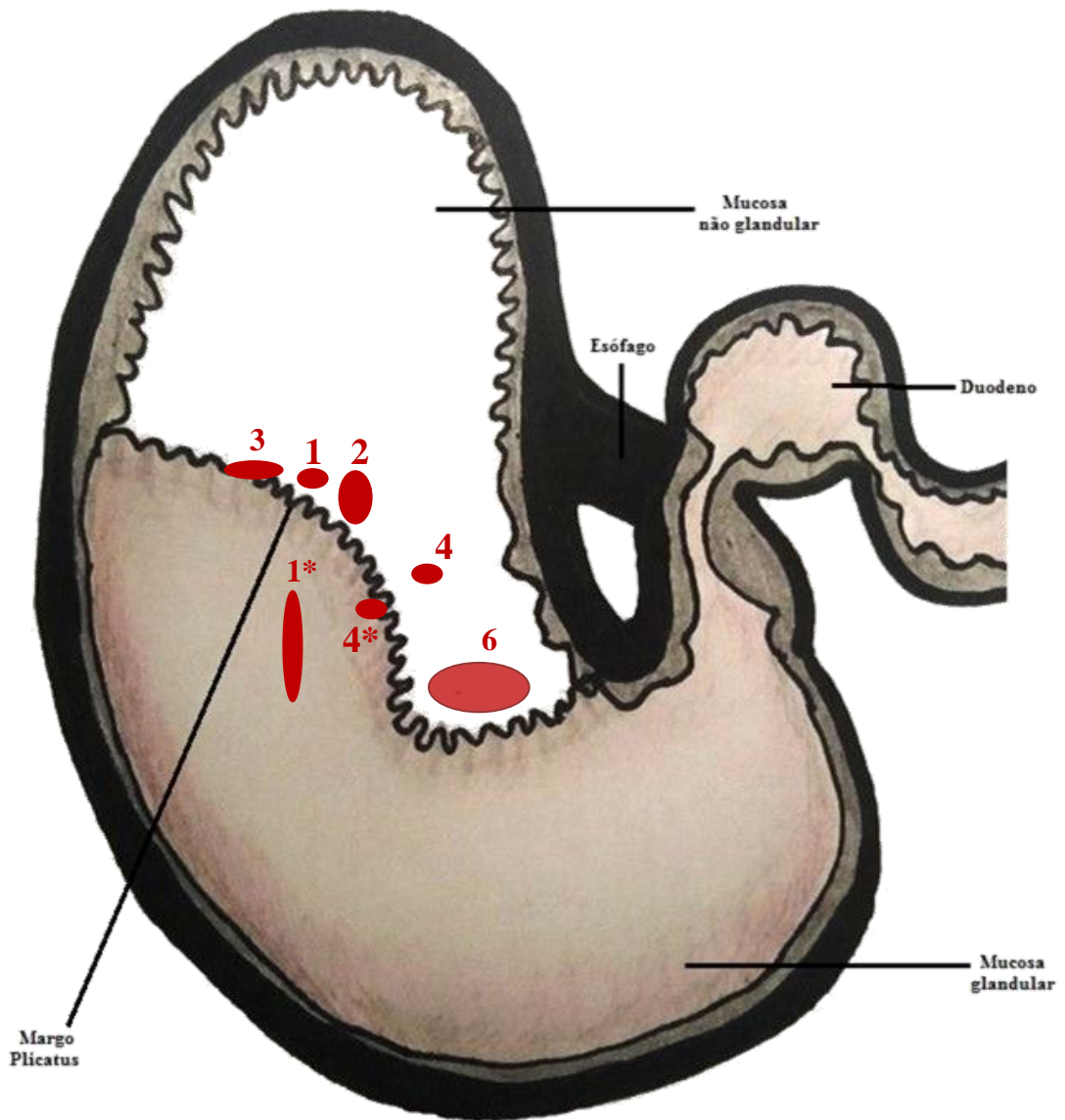
CAVALO 2 – Dia 0



CAVALO 2 – Dia 28

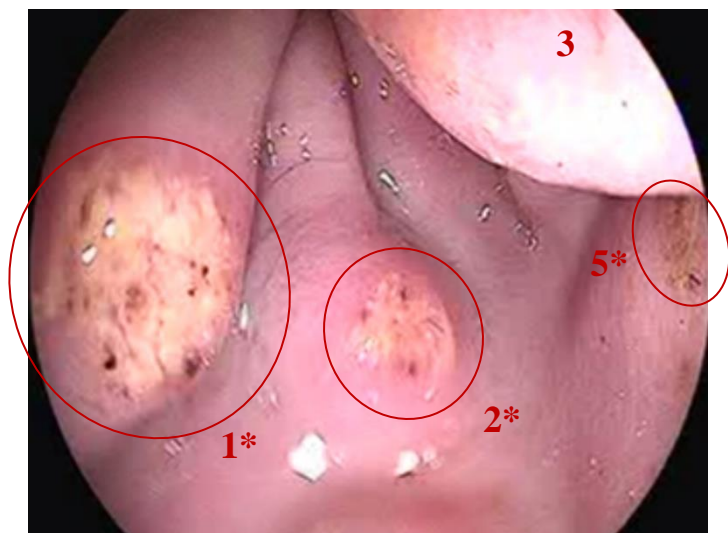
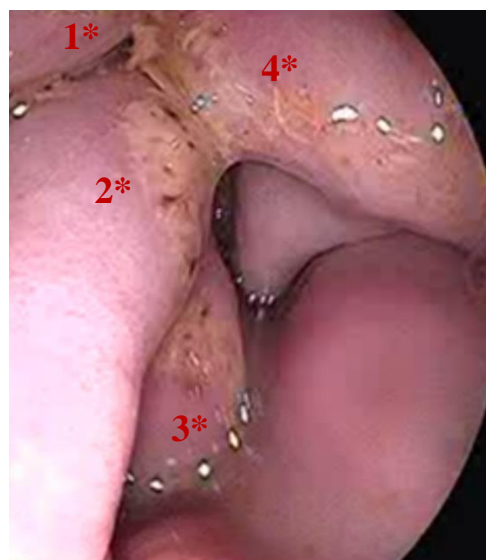
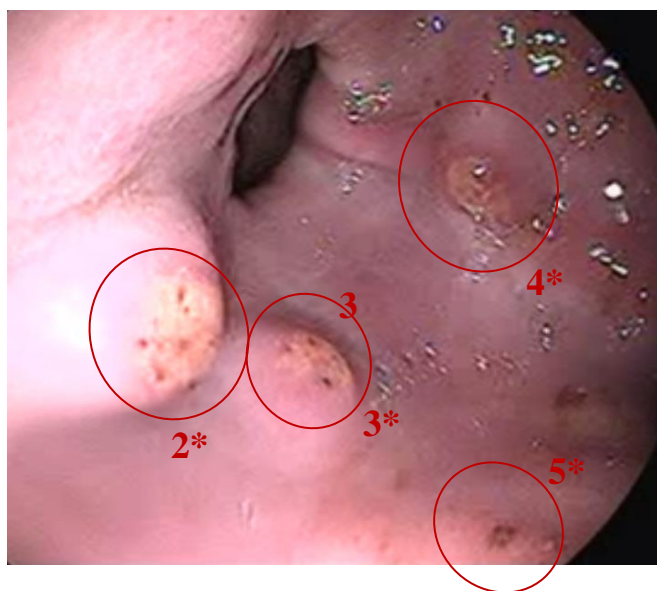
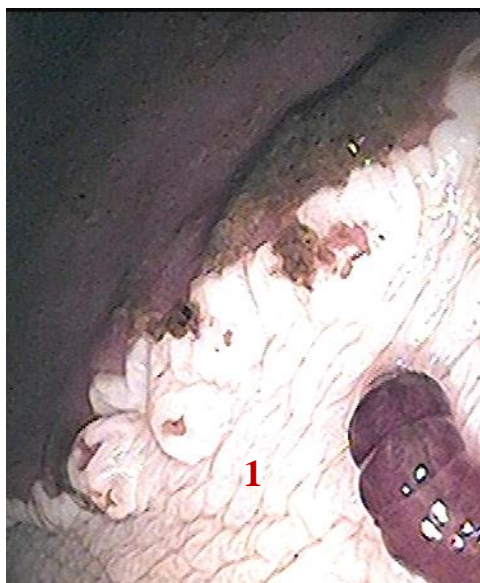


CAVALO 2 – Dia 28

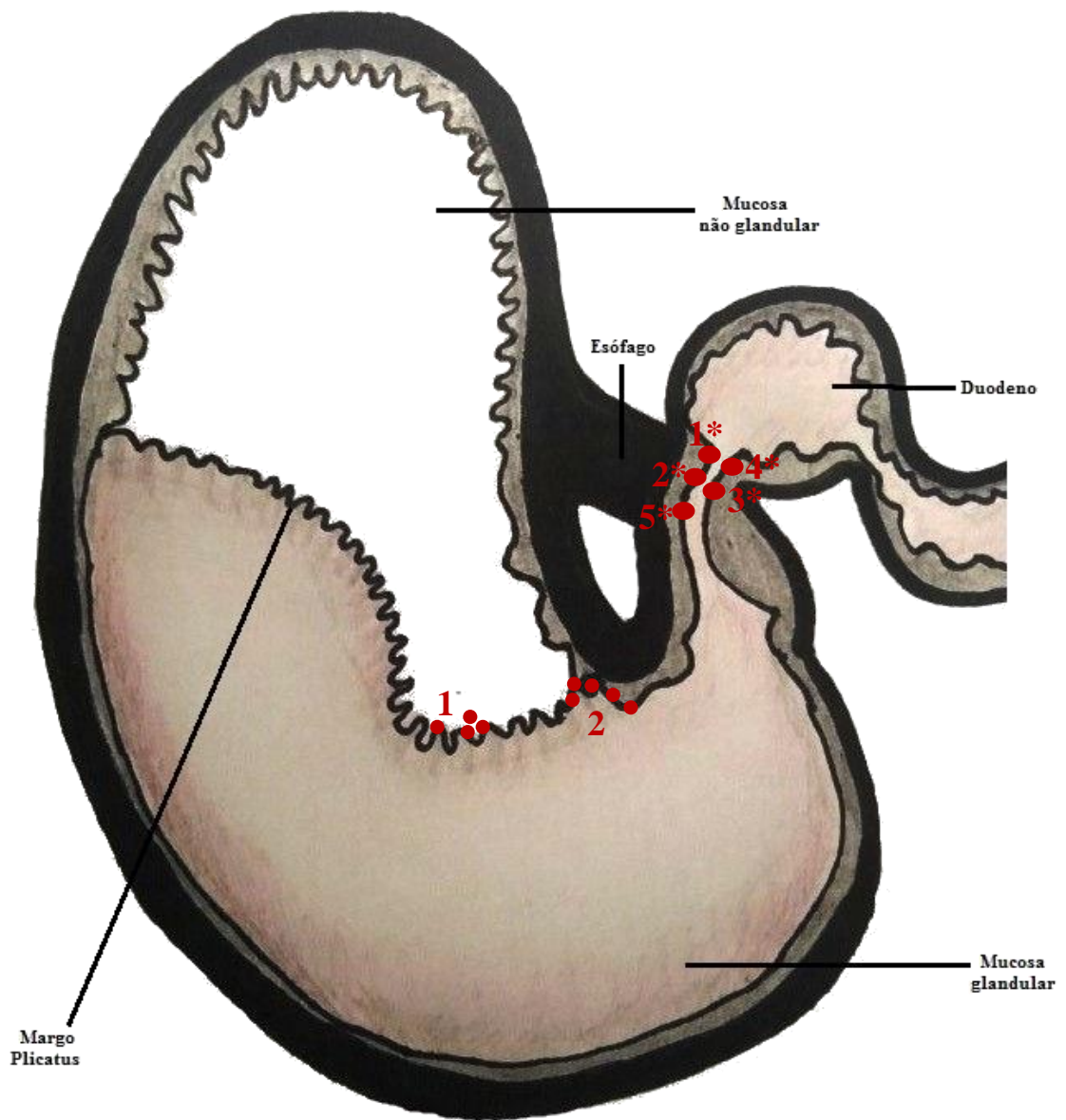


ANEXO IV - Imagens dos exames gastroscópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavalo 3 do grupo de tratamento.

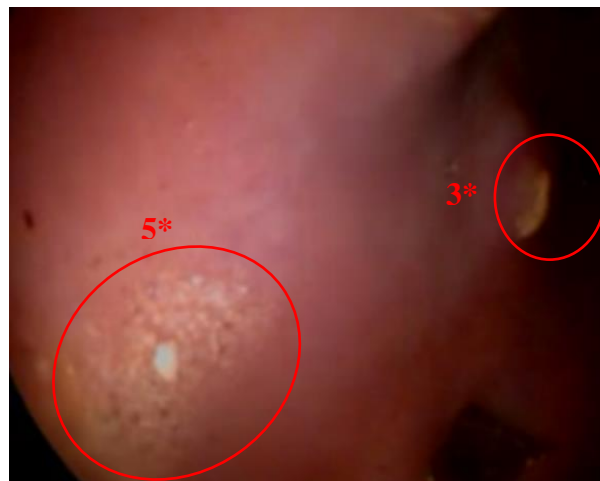
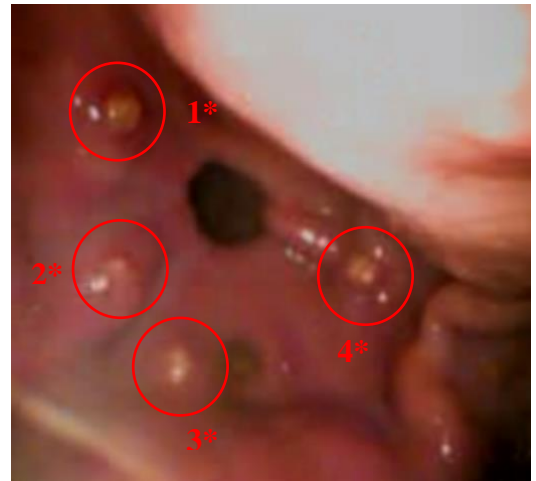
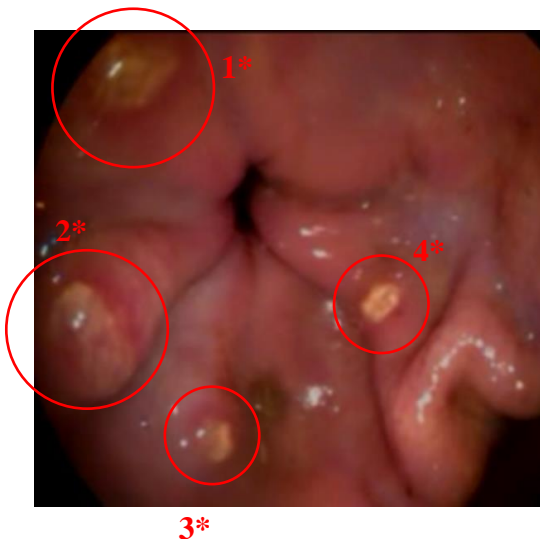
CAVALO 3 – Dia 0



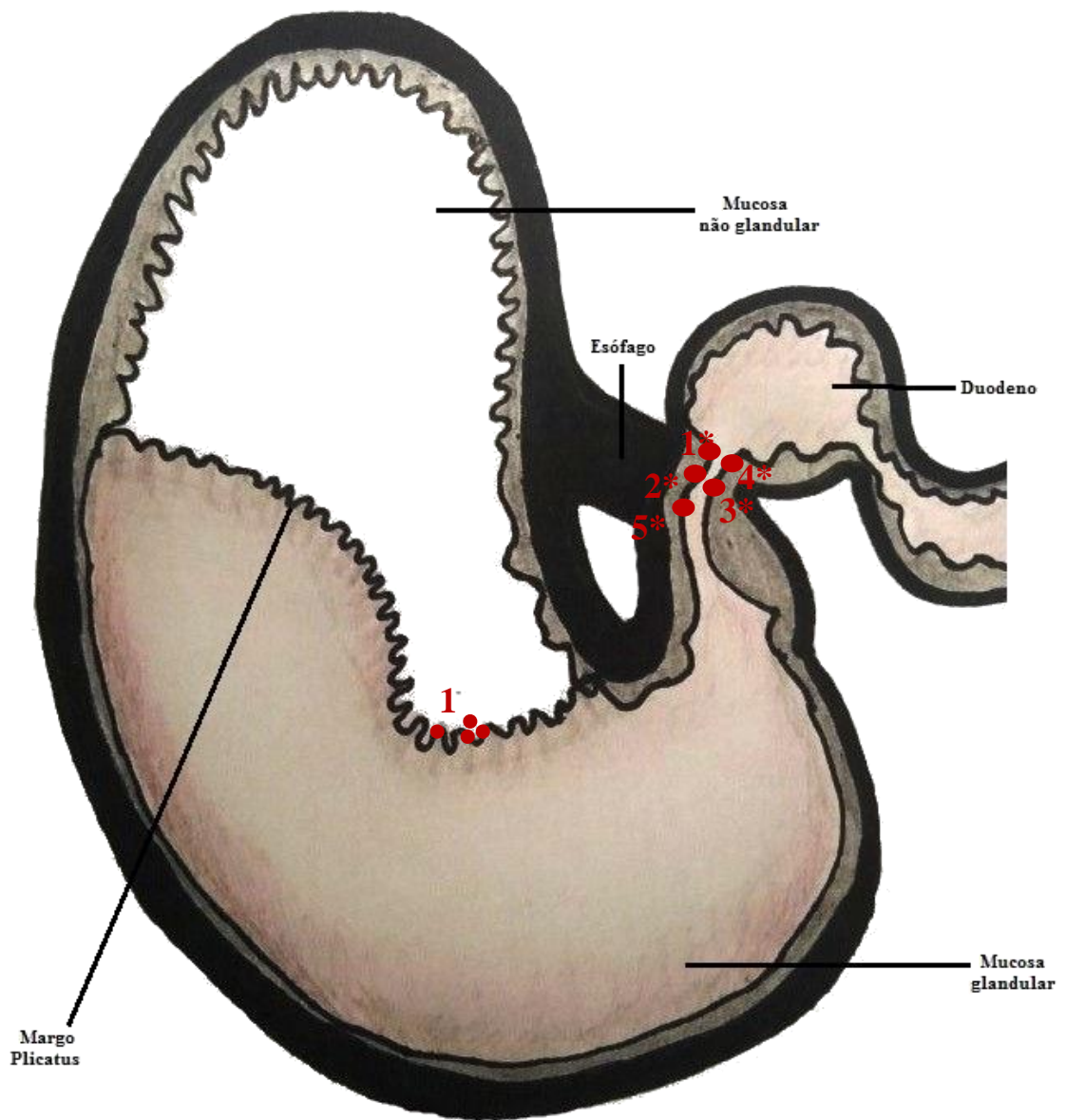
CAVALO 3 – Dia 0



CAVALO 3 – Dia 28

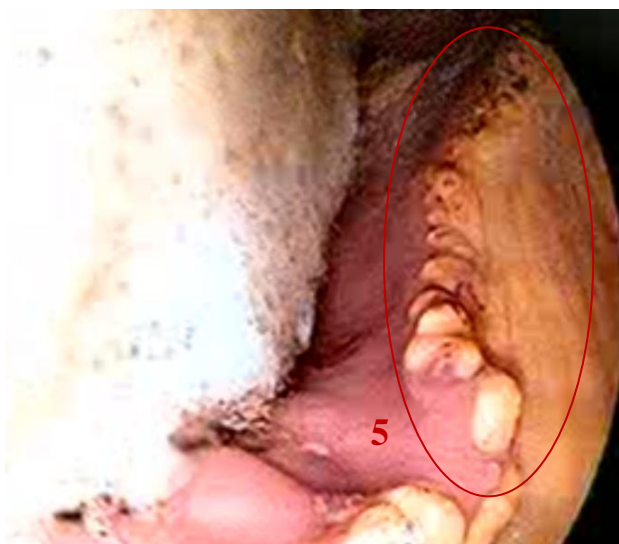


CAVALO 3 – Dia 28

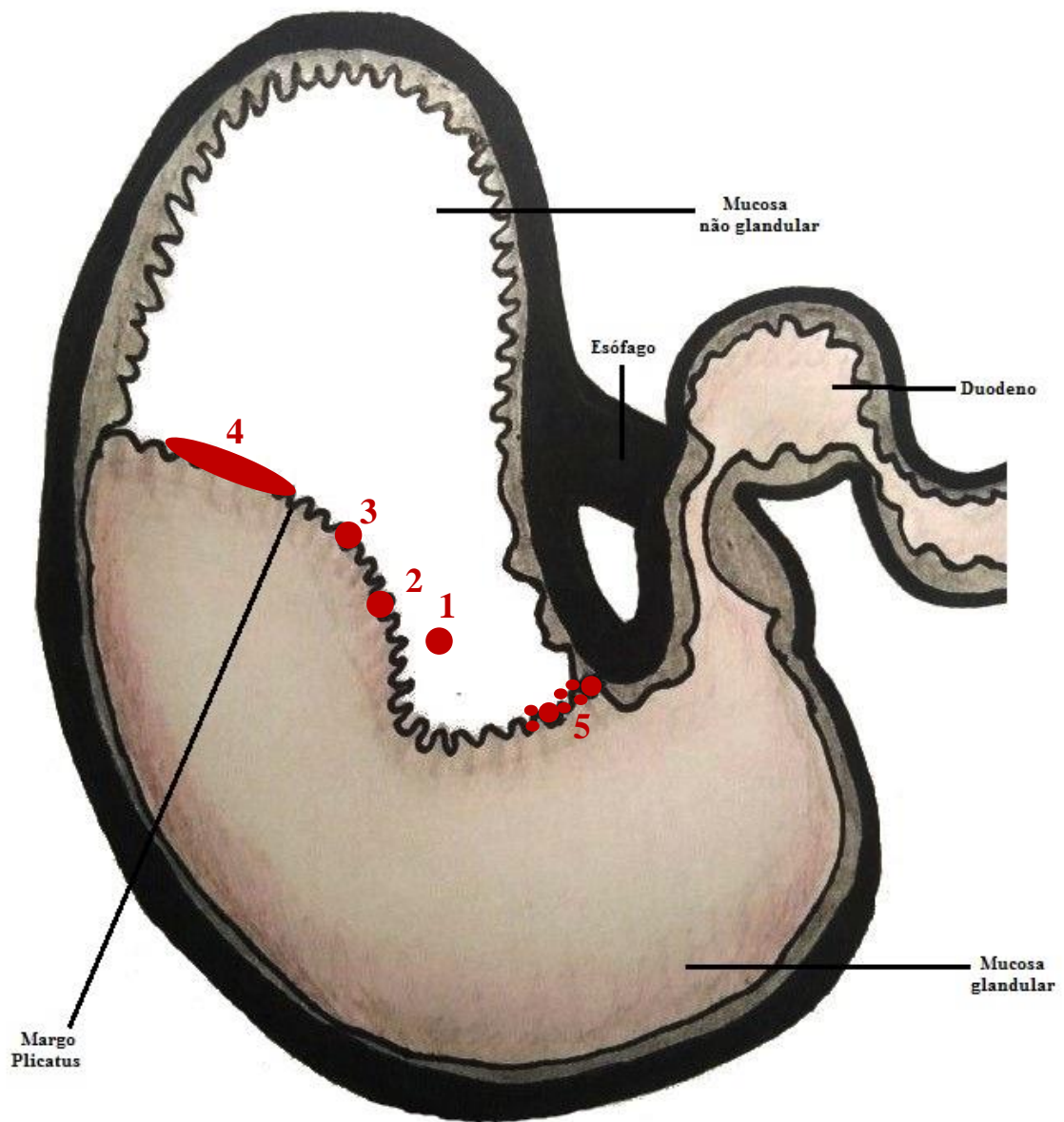


ANEXO V - Imagens dos exames gastroscópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavalo 4 do grupo de tratamento.

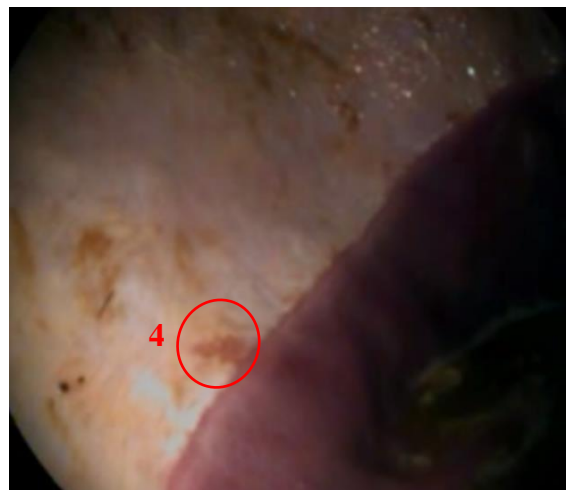
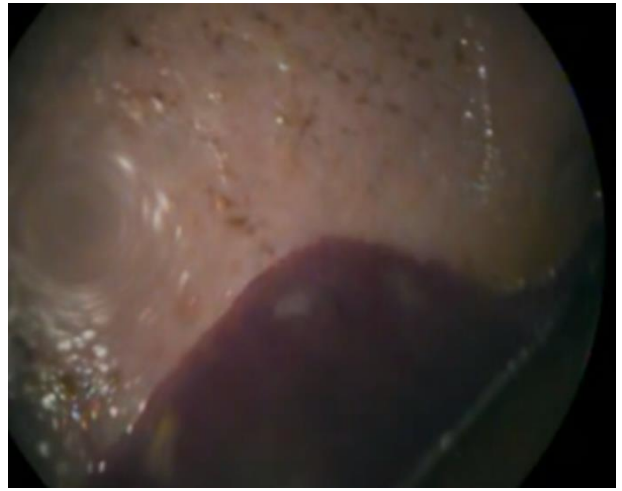
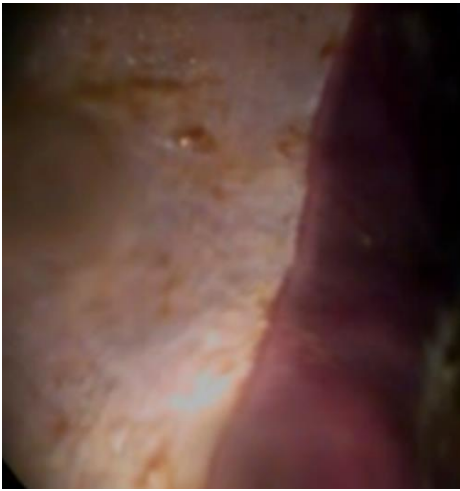
CAVALO 4 – Dia 0



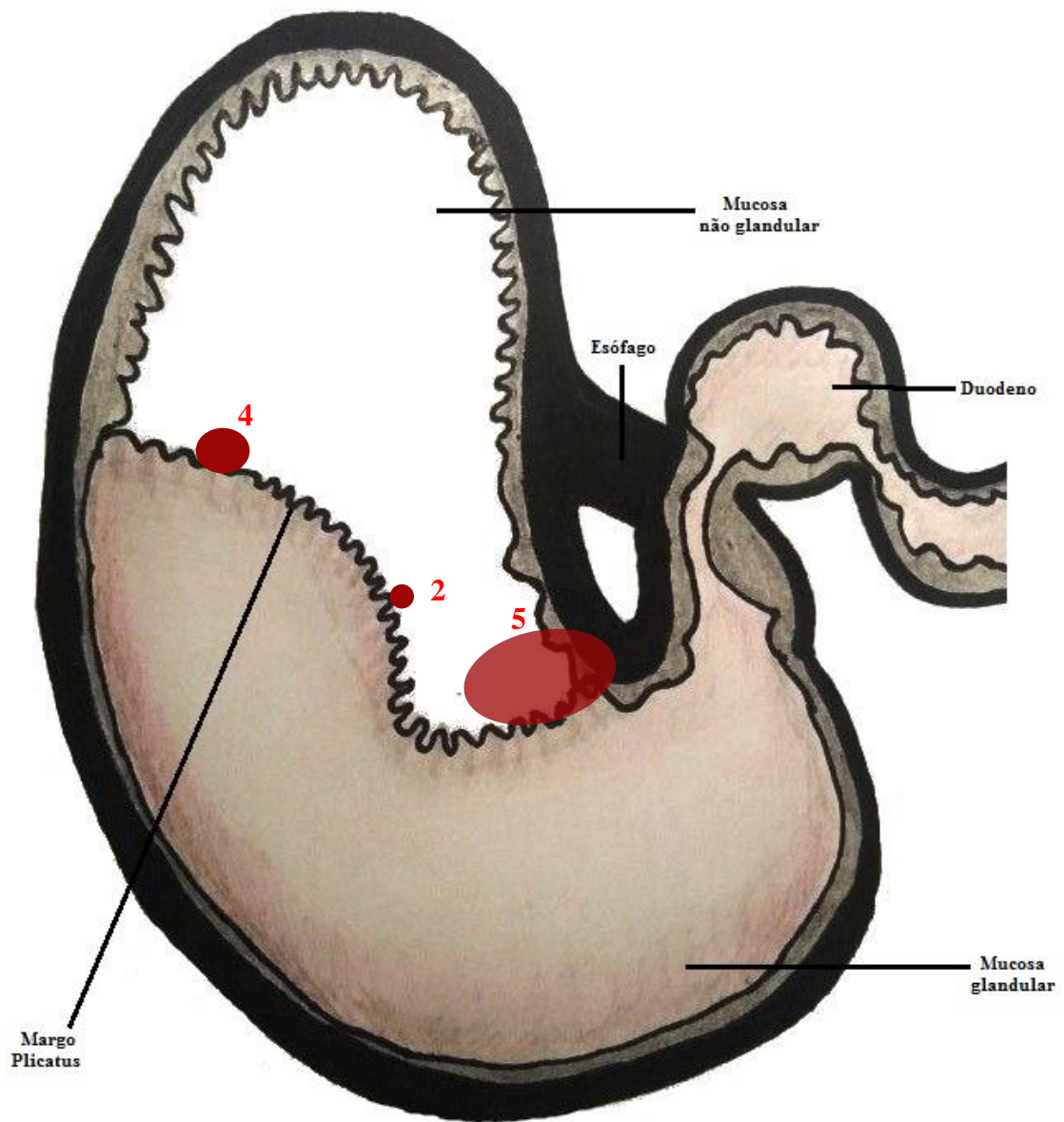
CAVALO 4 – Dia 0



CAVALO 4 – Dia 28

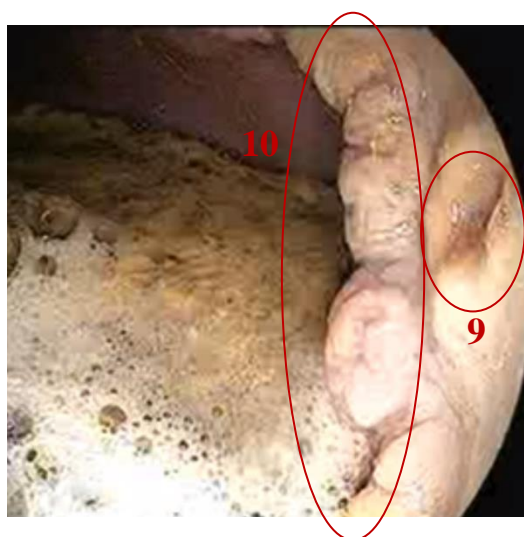
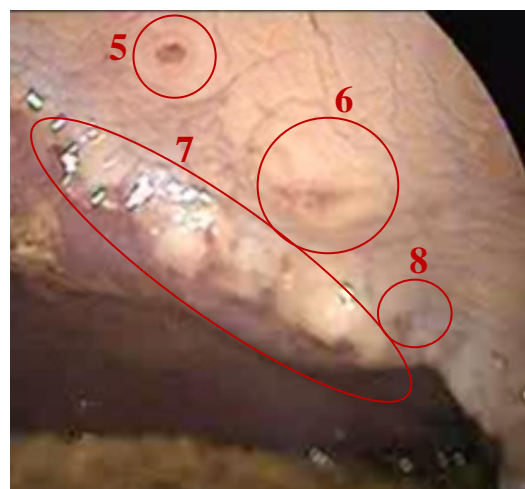
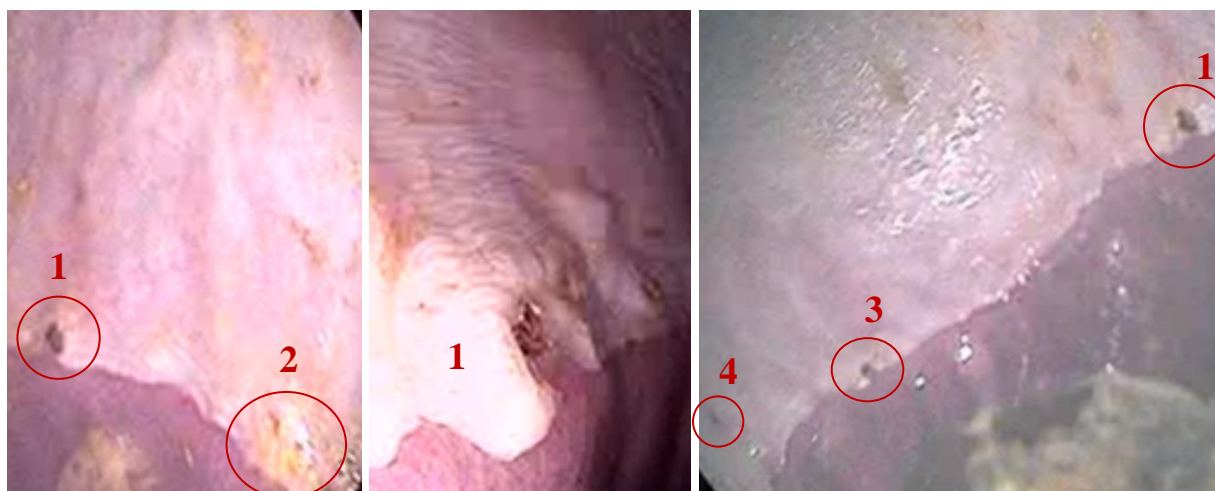


CAVALO 4 – Dia 28

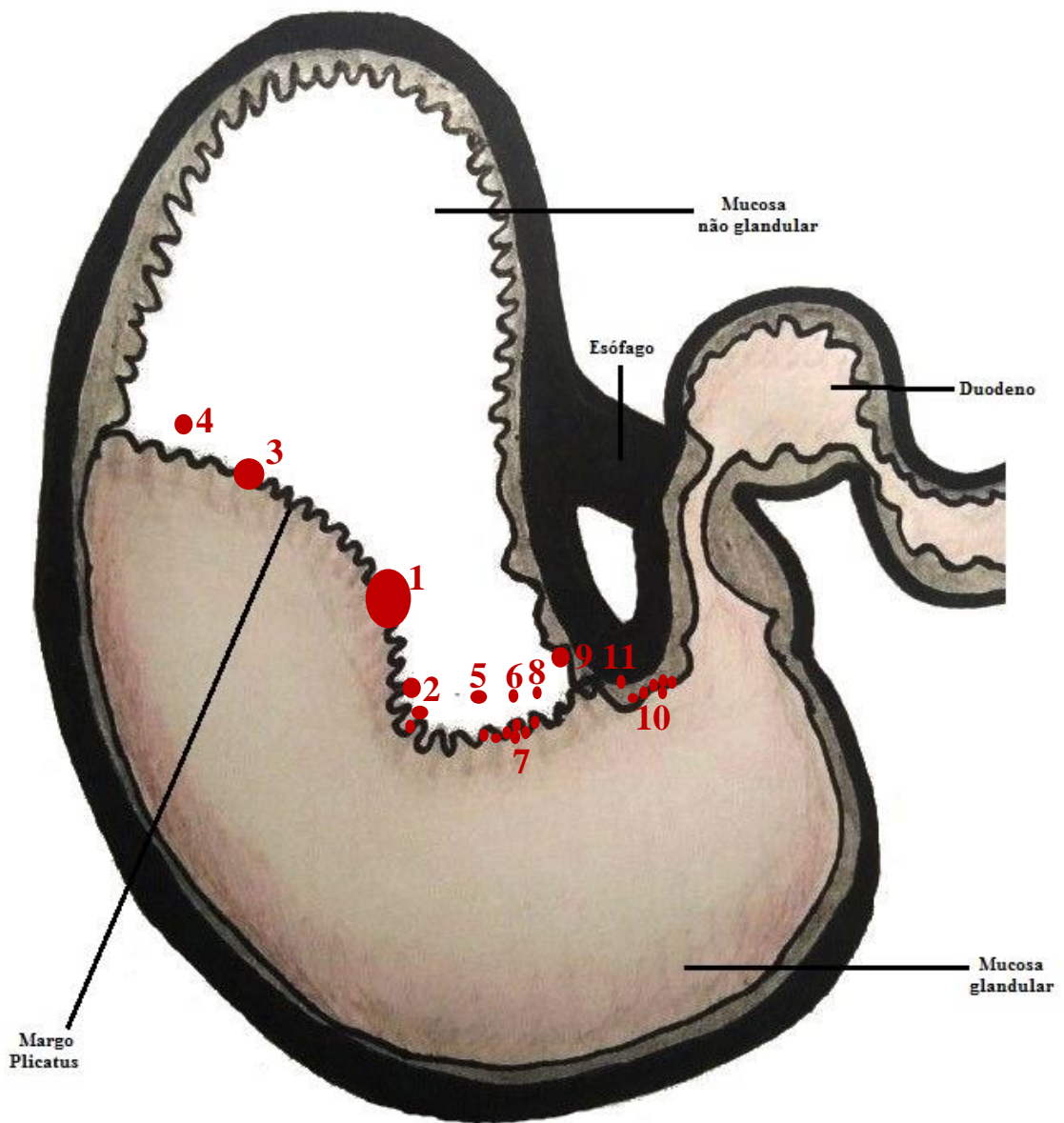


ANEXO VI - Imagens dos exames gastroscópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavallo 5 do grupo de tratamento.

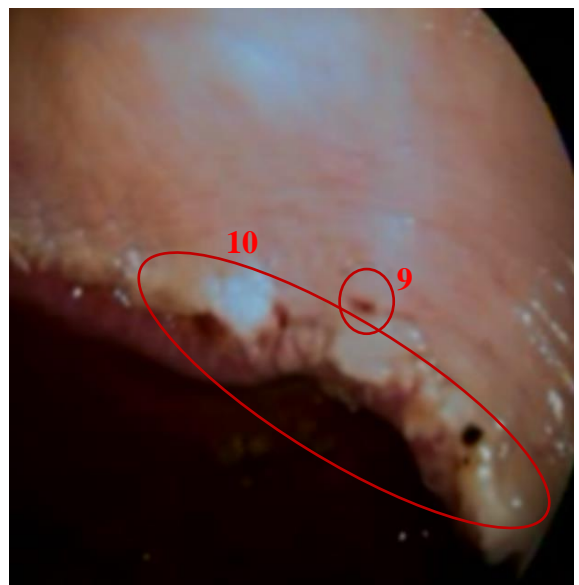
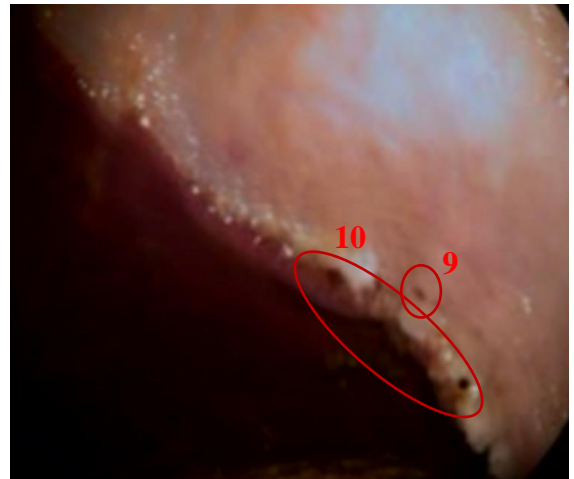
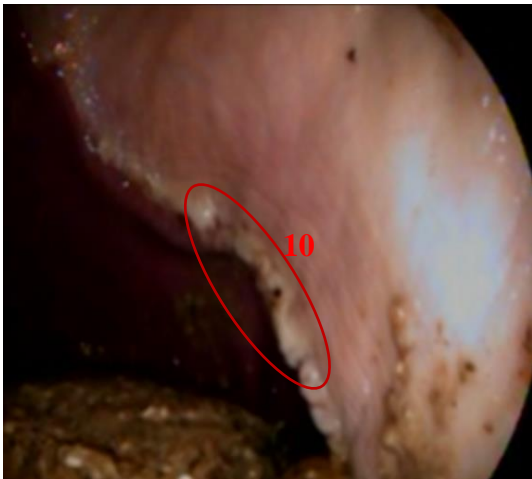
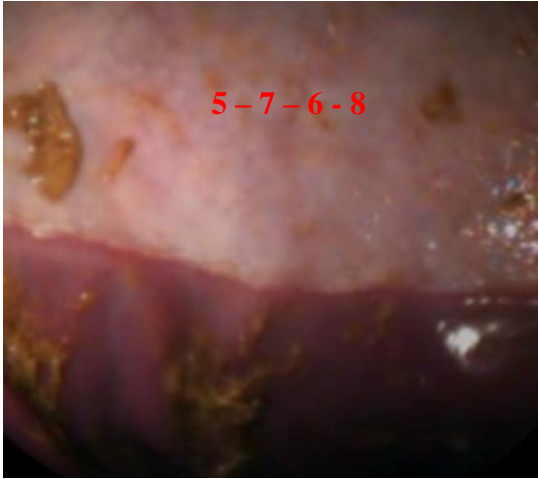
CAVALLO 5 – Dia 0



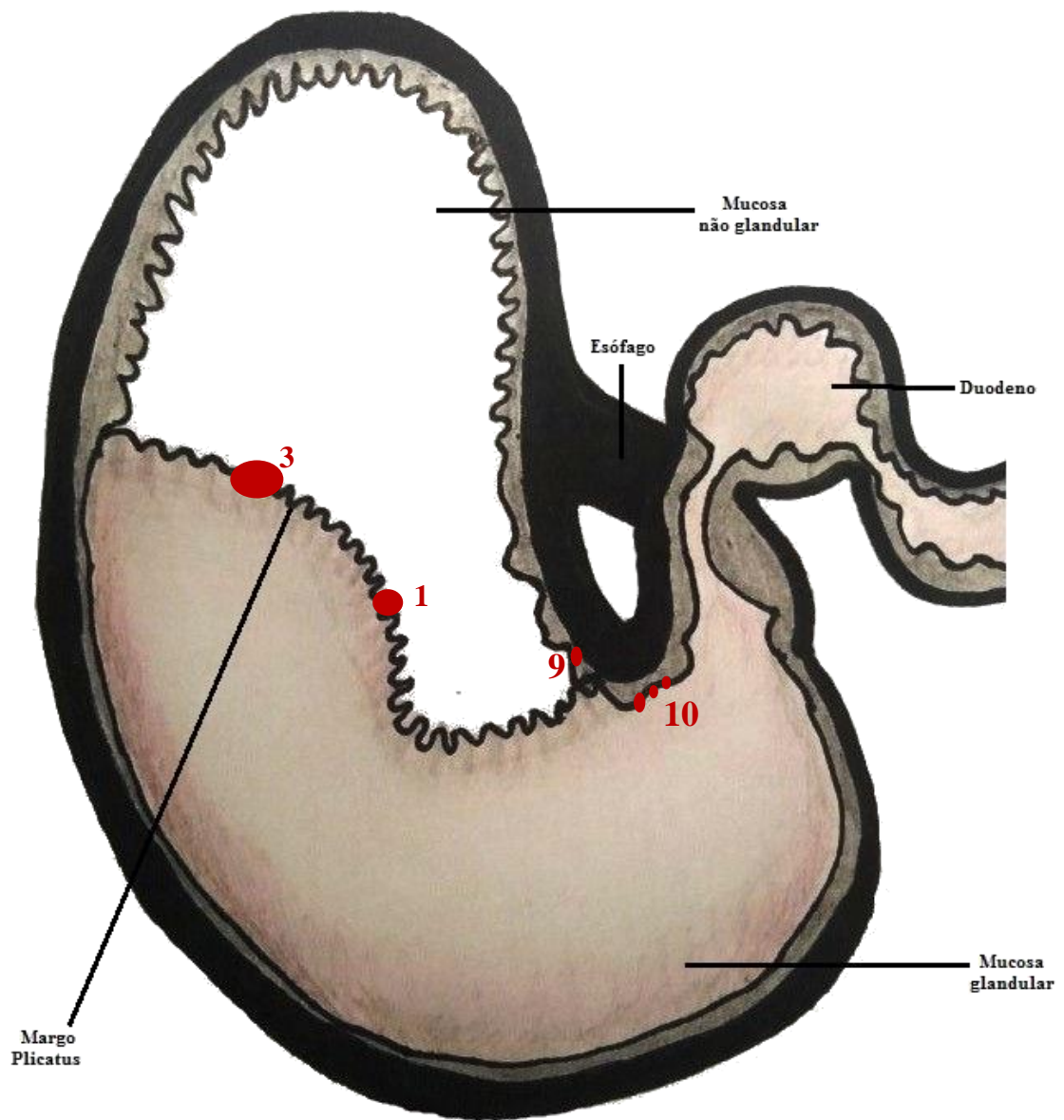
CAVALO 5 – Dia 0



CAVALO 5 – Dia 28

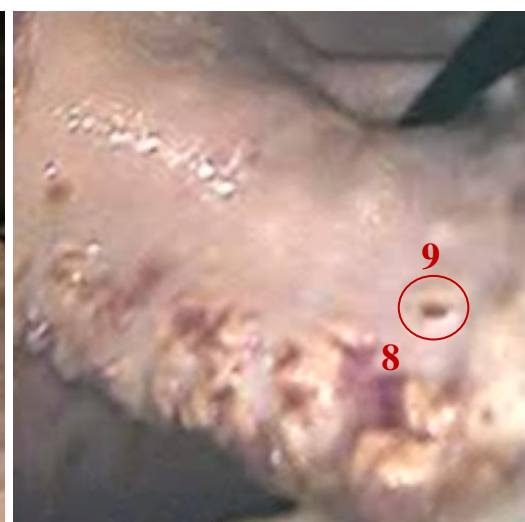
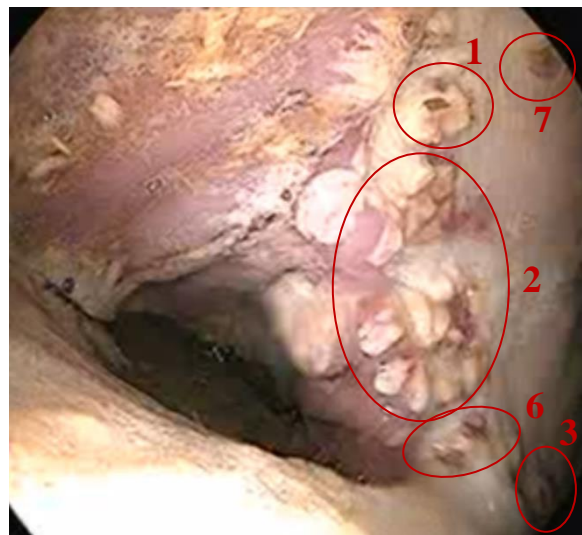


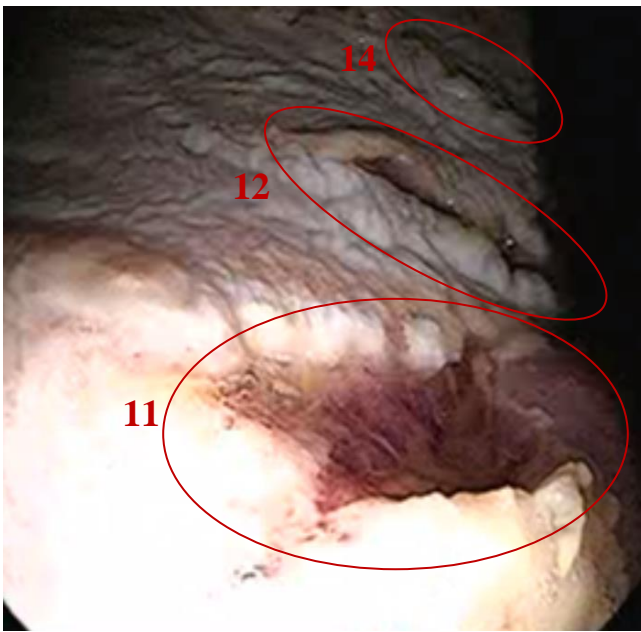
CAVALO 5 – Dia 28



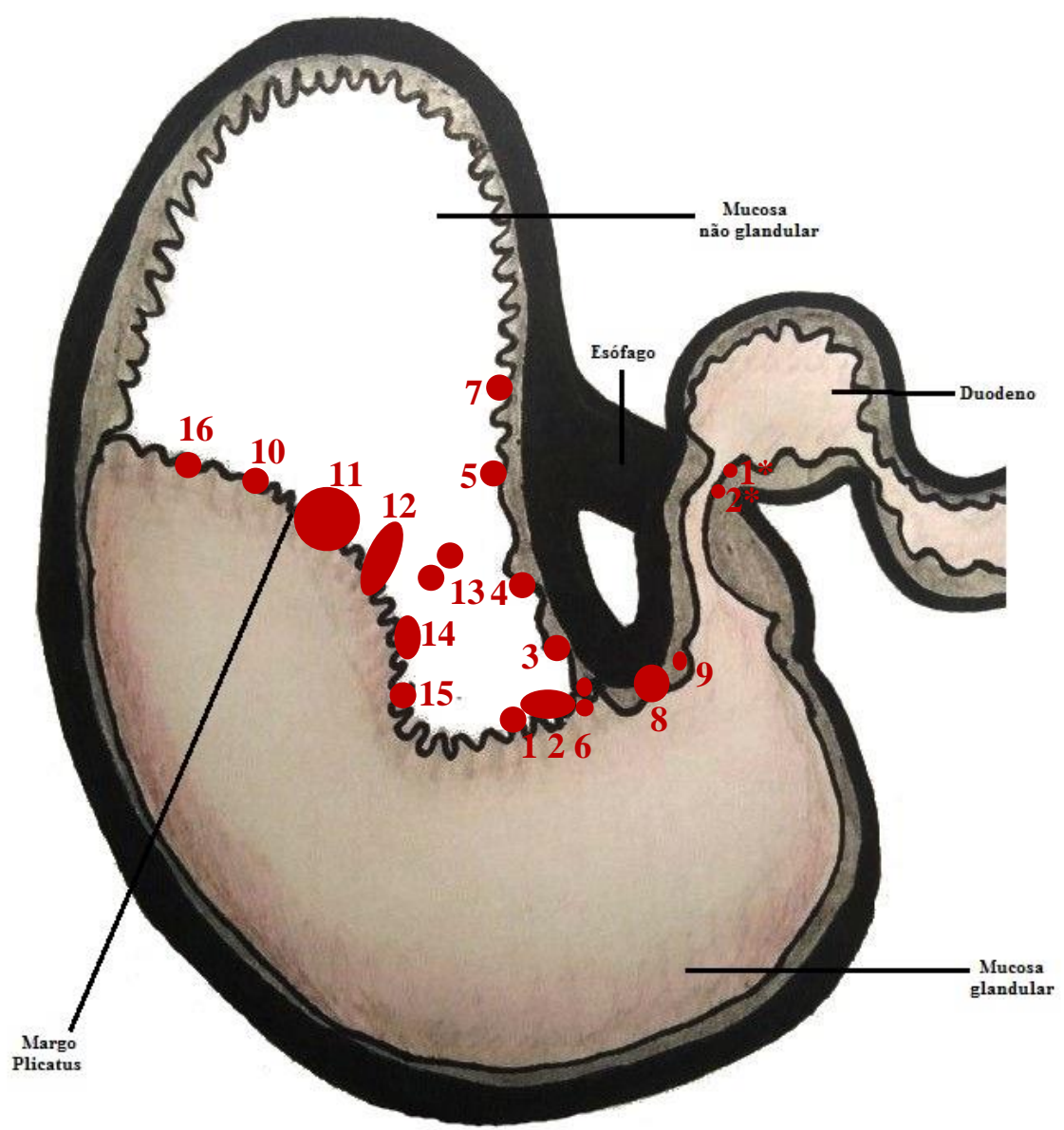
ANEXO VII - Imagens dos exames gastroscópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavalo 6 do grupo de tratamento.

CAVALO 6 - Dia 0

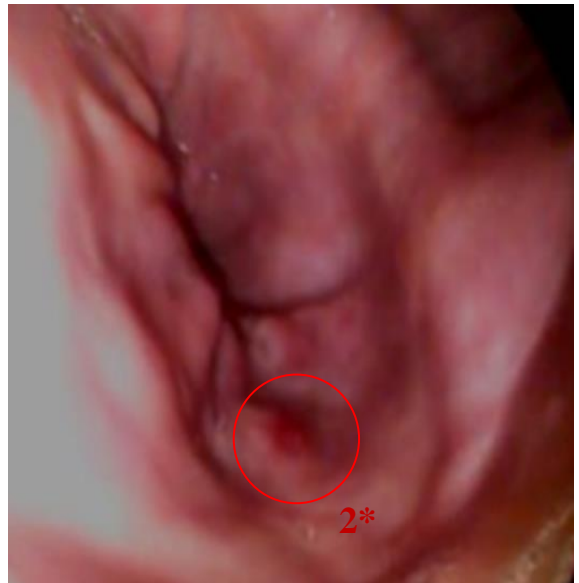
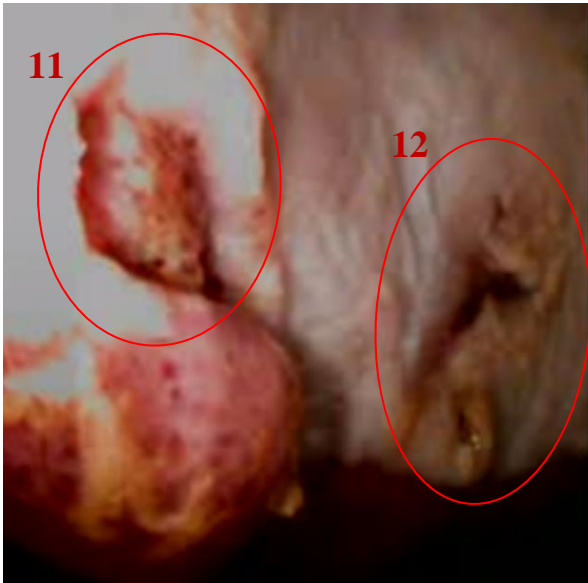
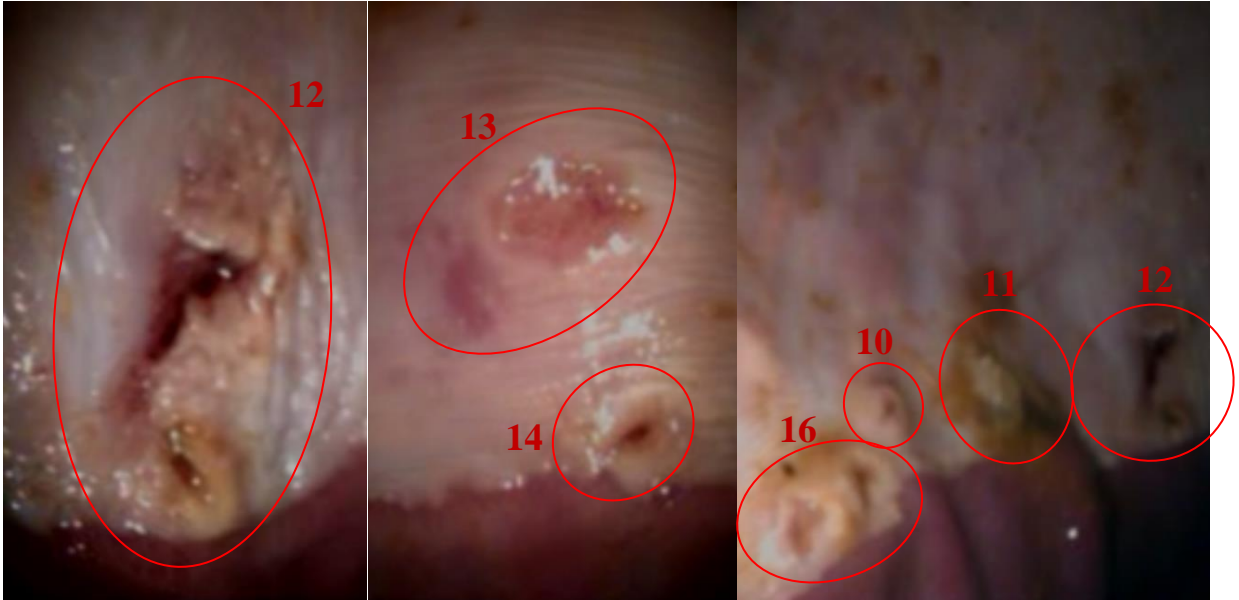




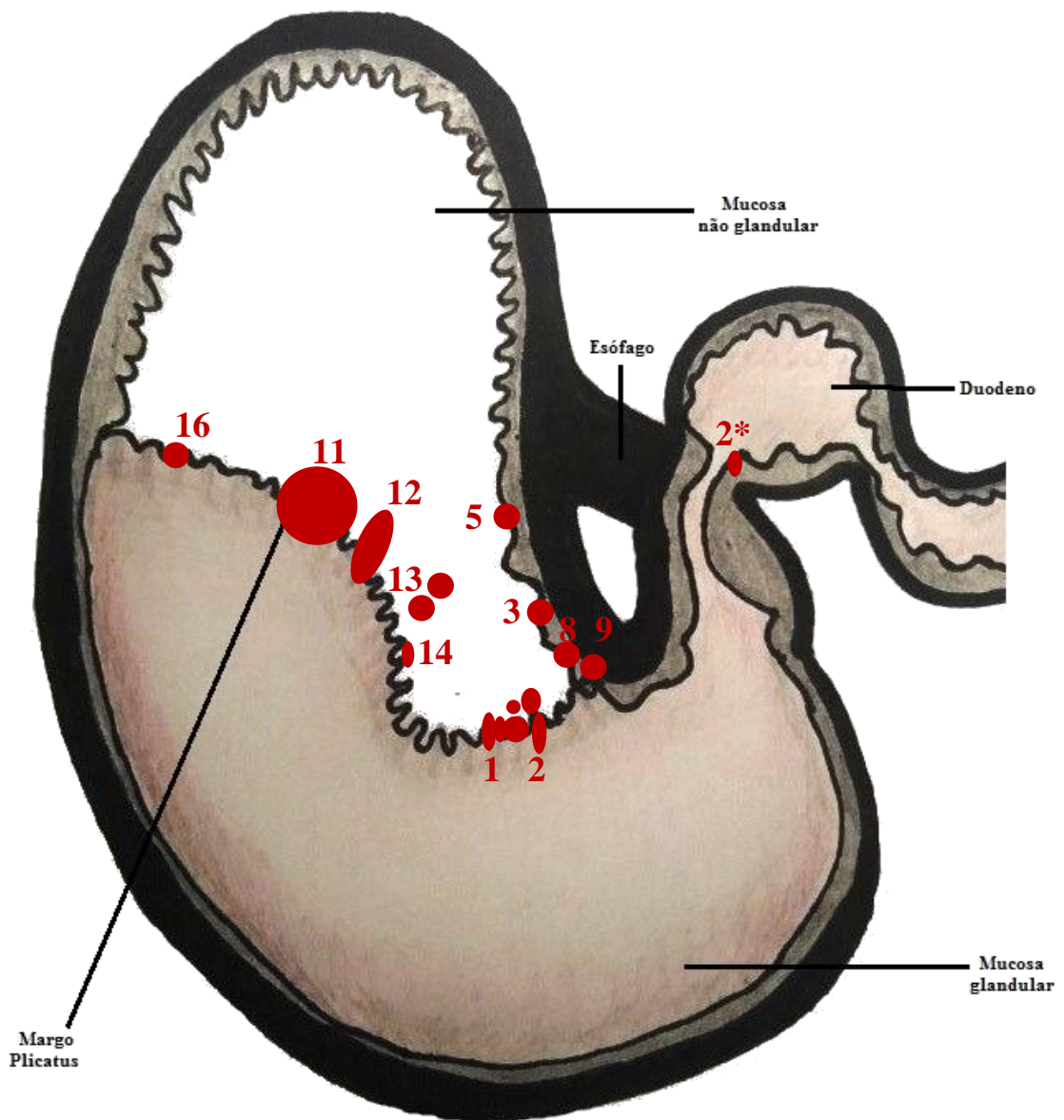
CAVALO 6 – Dia 0



CAVALO 6 – Dia 28

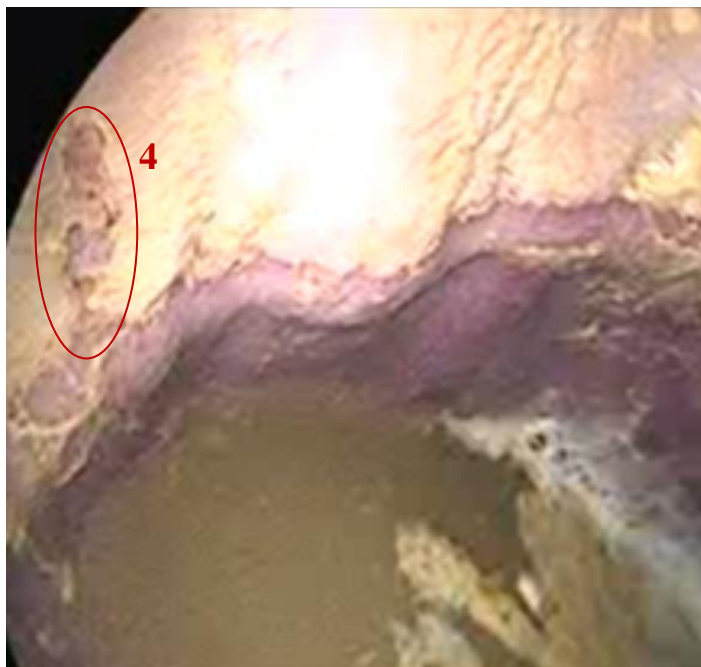
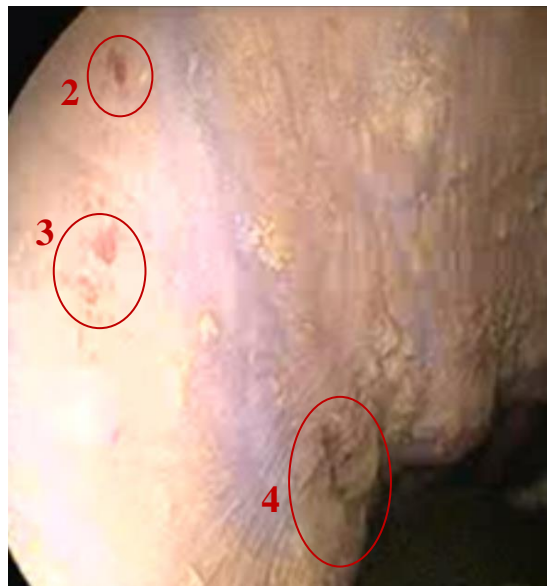


CAVALO 6 – Dia 28

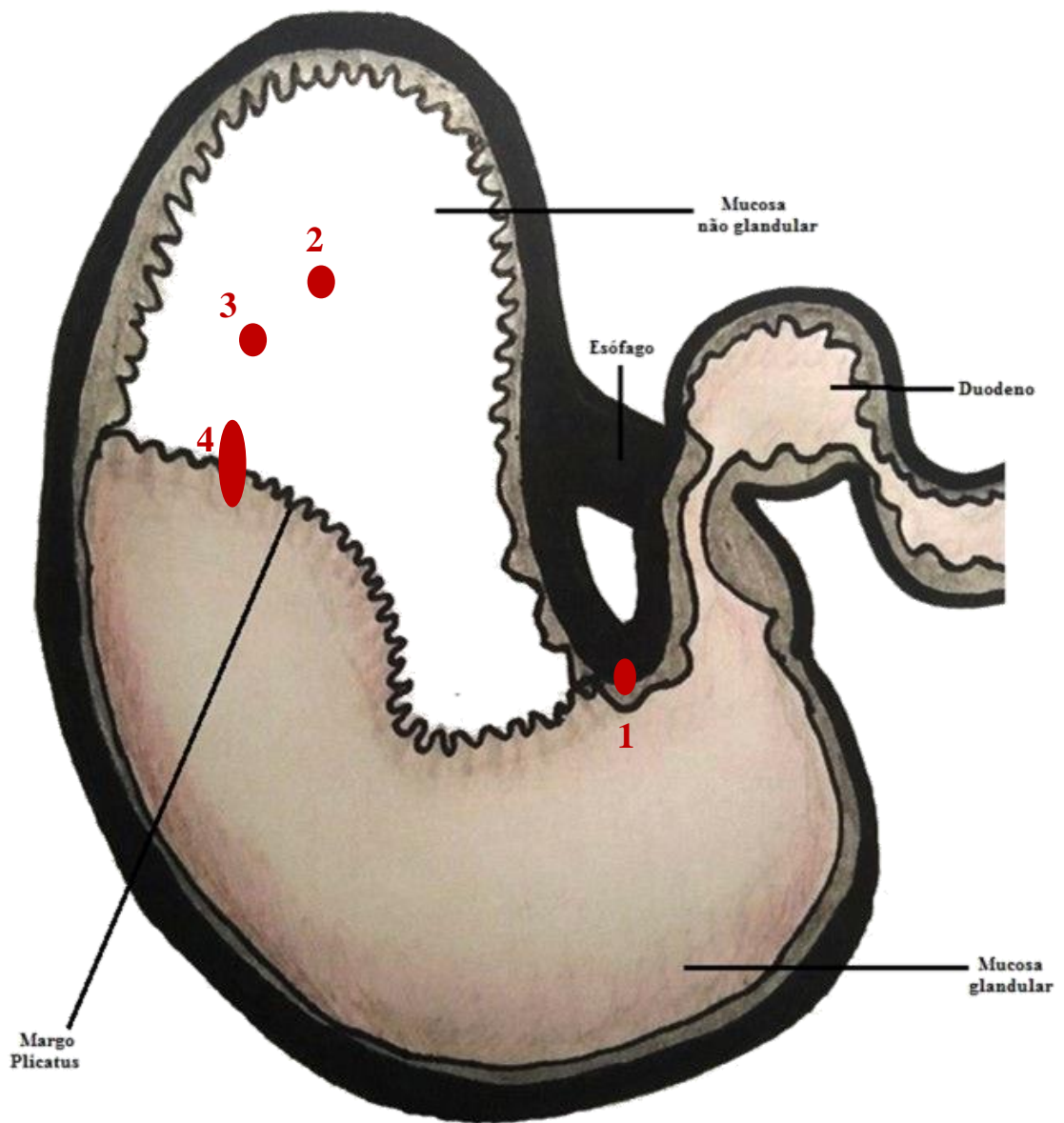


ANEXO VIII - Imagens dos exames gastroscópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Cavalo 7 do grupo de tratamento.

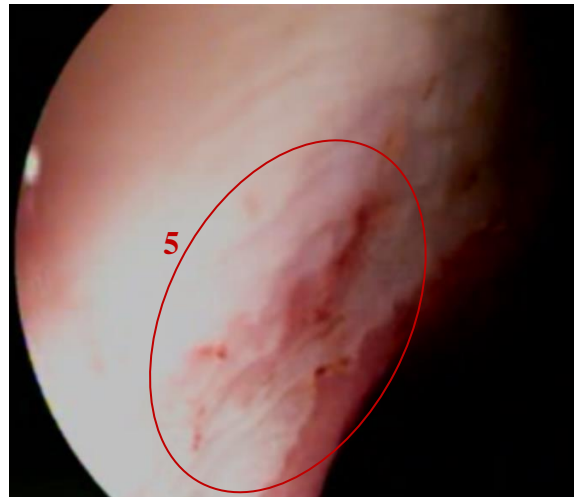
CAVALO 7 - Dia 0



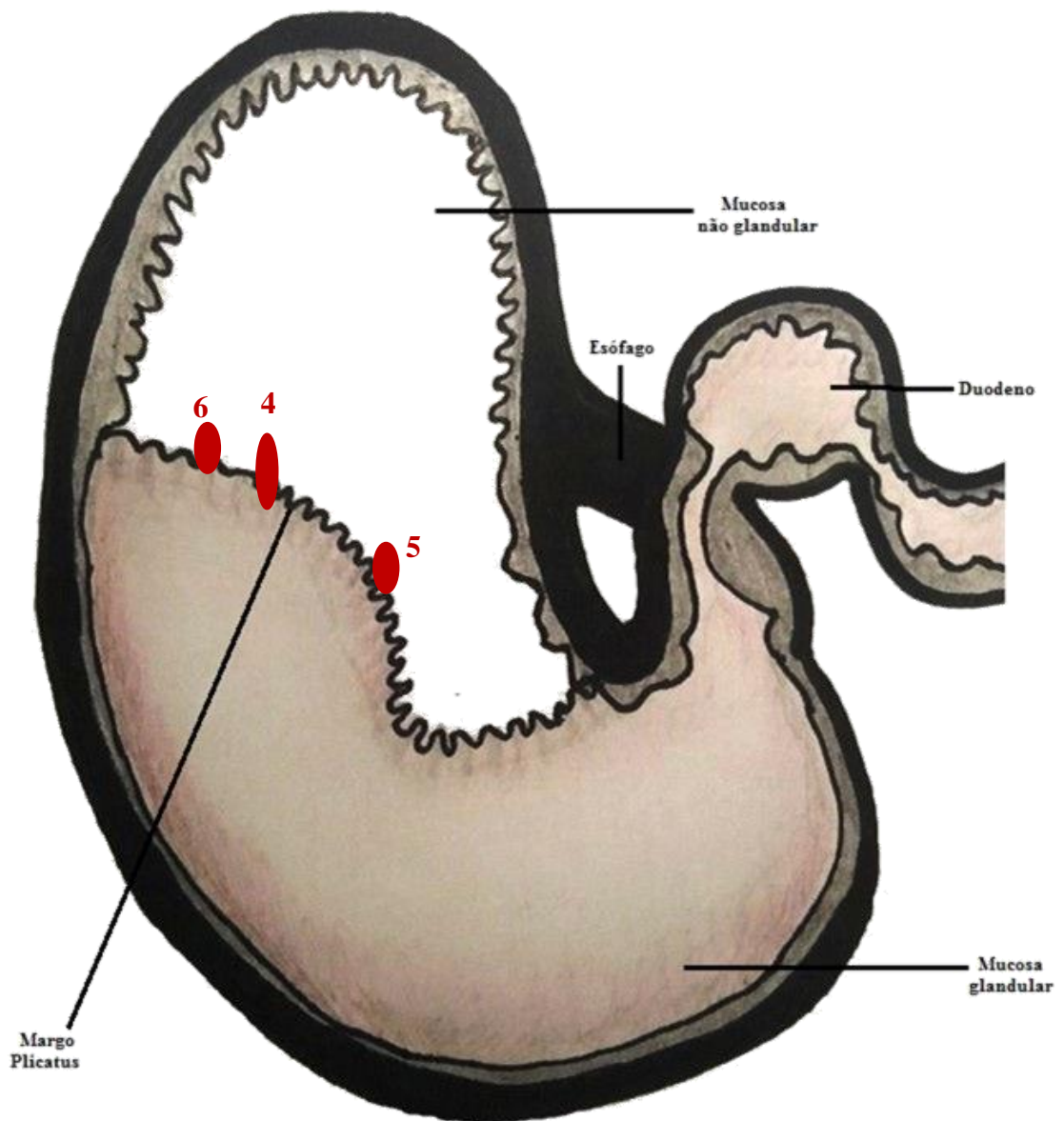
CAVALO 7 – Dia 0



CAVALO 7 – Dia 28



CAVALO 7 – Dia 28

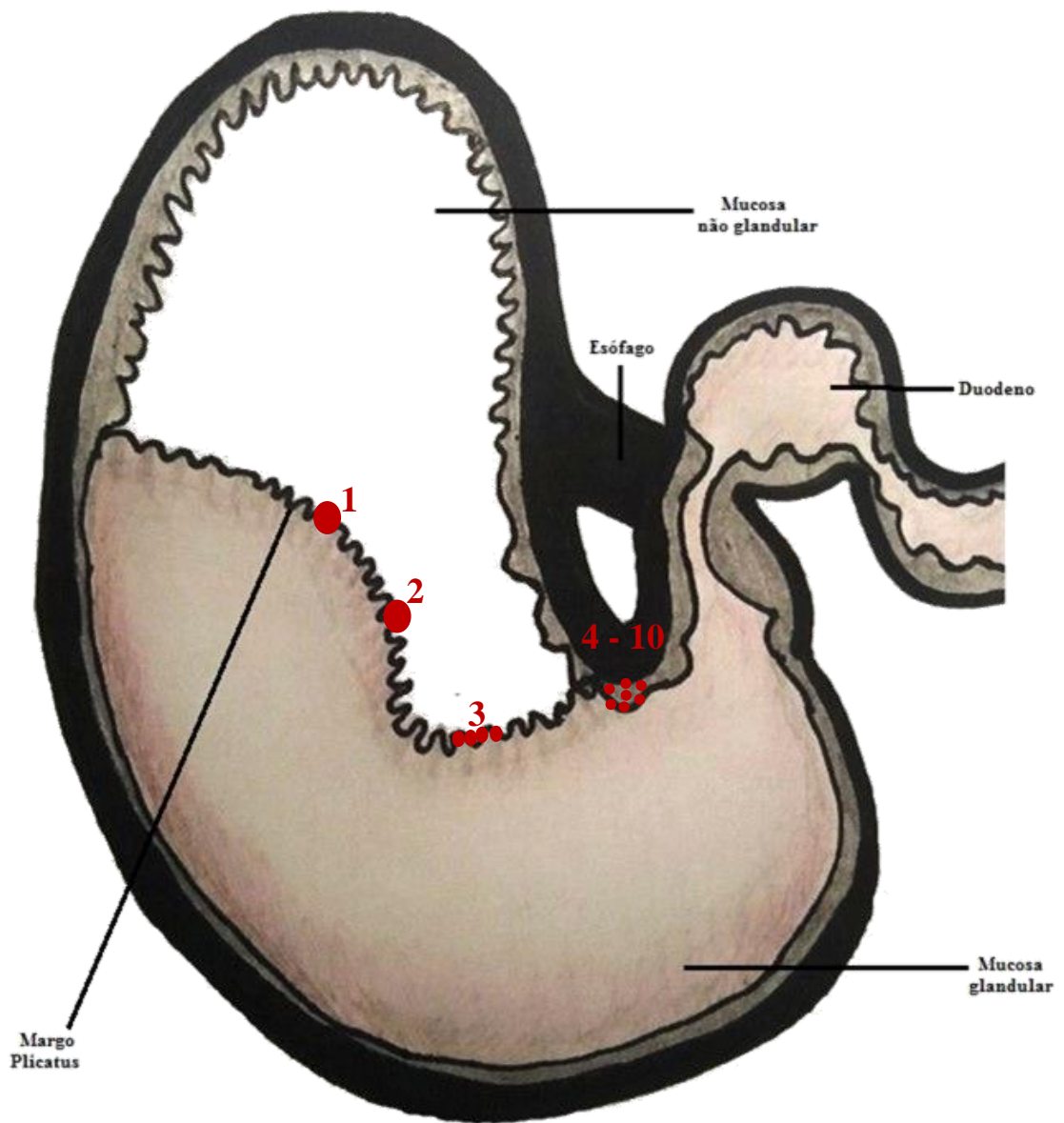


ANEXO IX - Imagens dos exames gastroscópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Controlo 1 do grupo de cavalos de controlo.

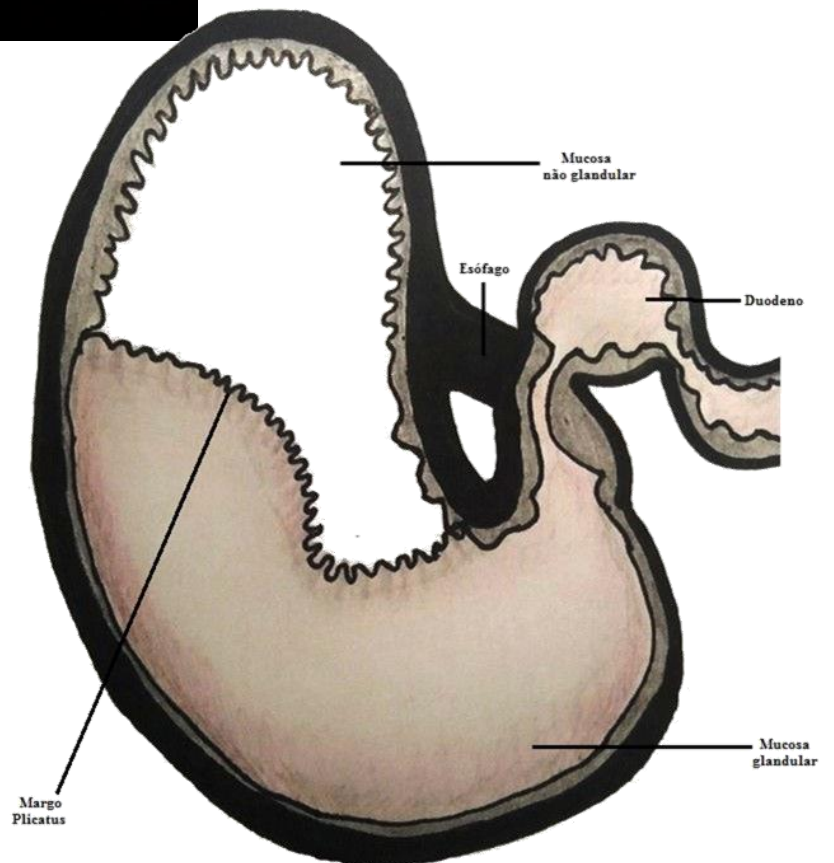
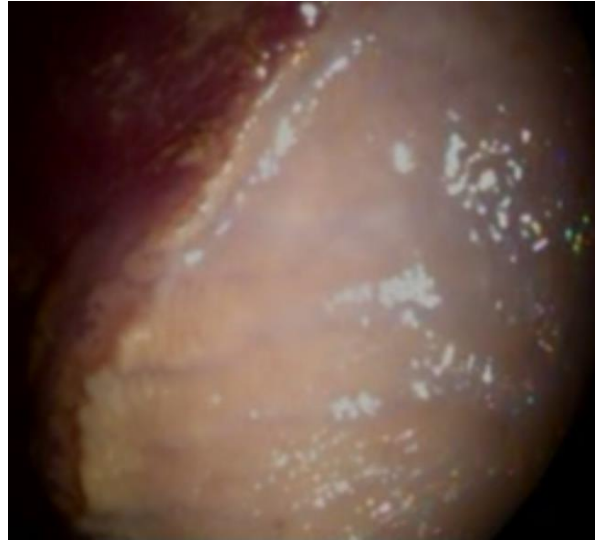
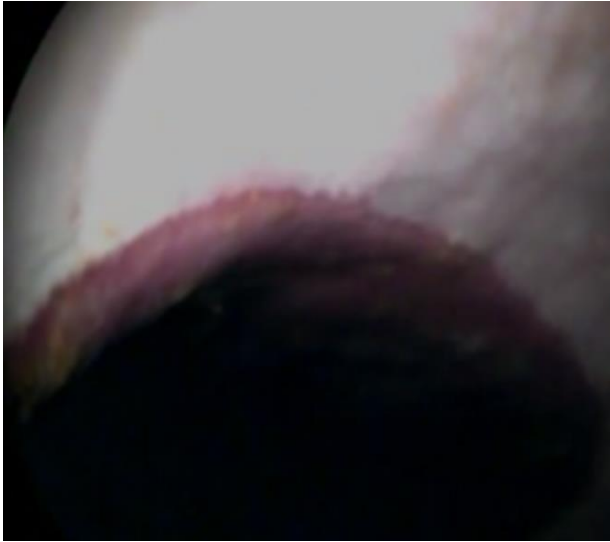
CONTROLO 1 – Dia 0



CONTROLO 1 – Dia 0

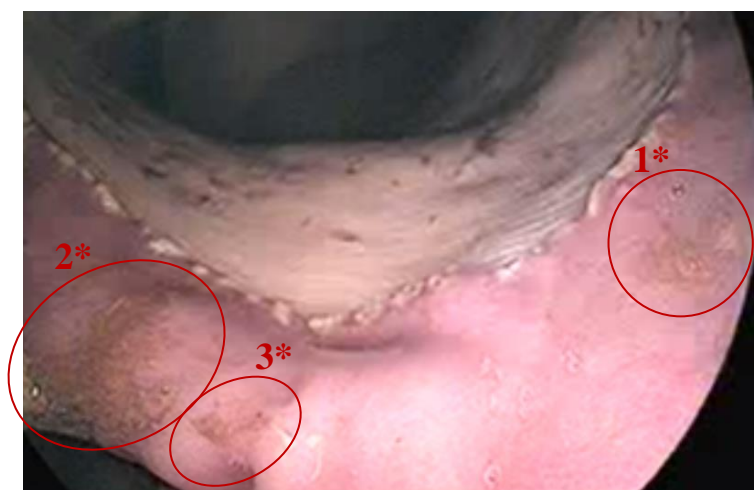


CONTROLO 1 – Dia 28

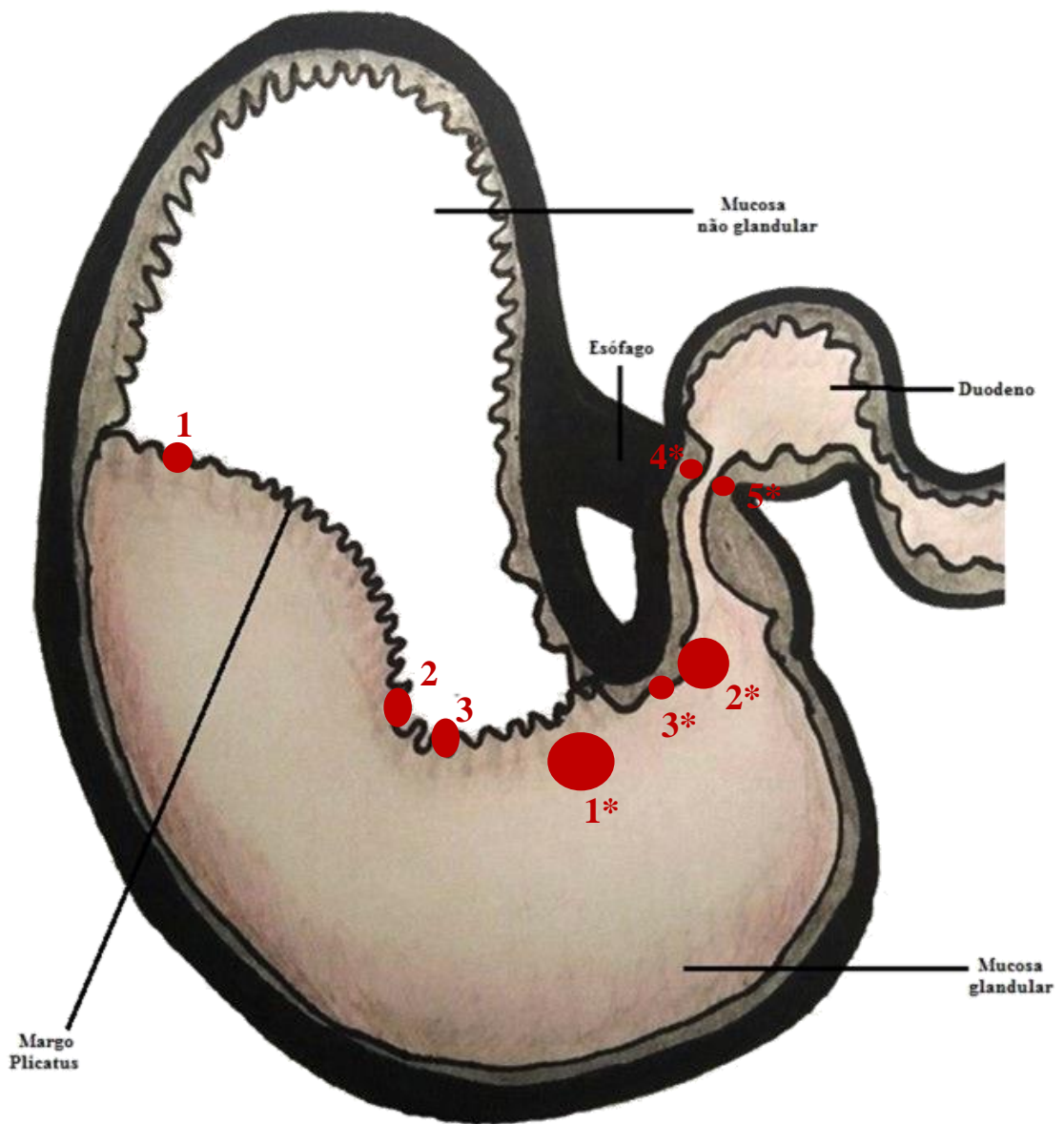


ANEXO X - Imagens dos exames gastroscópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Controlo 2 do grupo de cavalos de controlo.

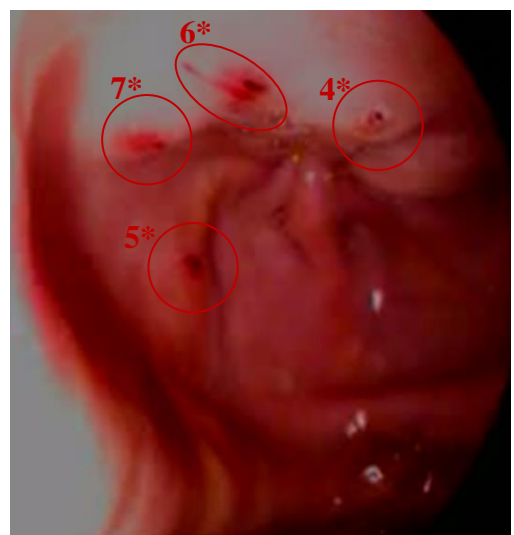
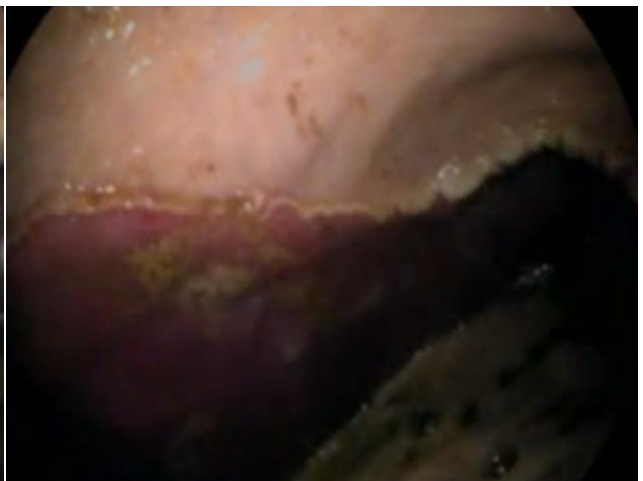
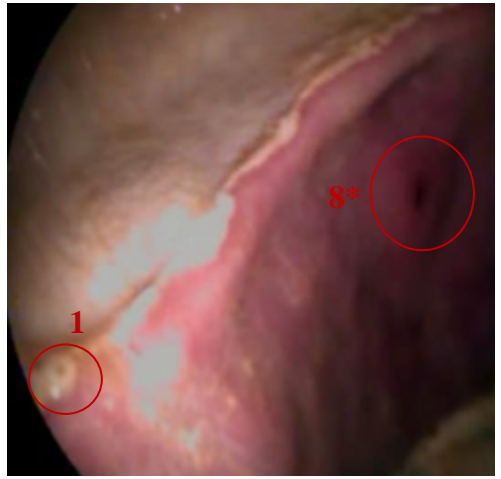
CONTROLO 2 – Dia 0



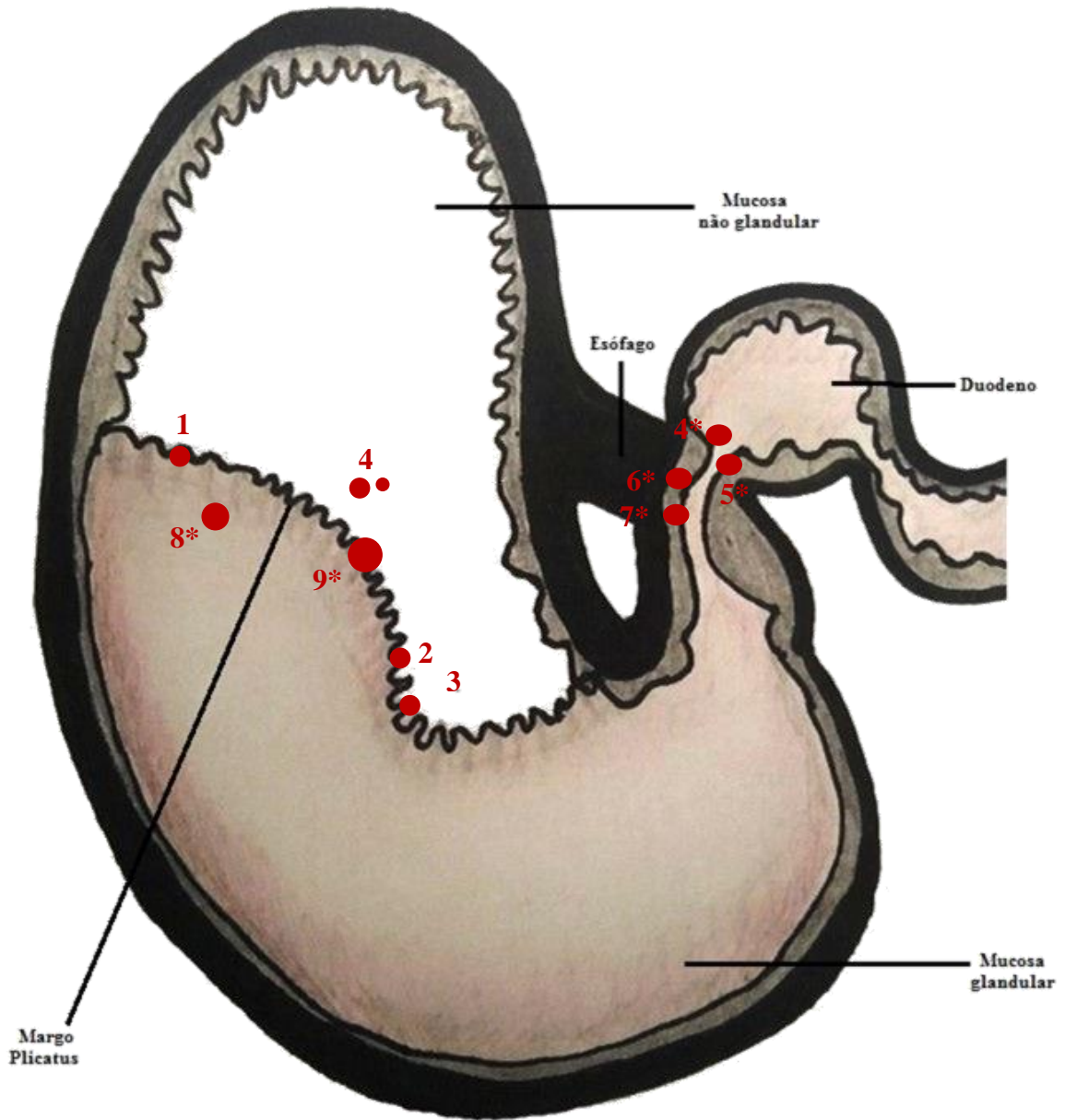
CONTROLO 2 – Dia 0



CONTROLO 2 – Dia 28

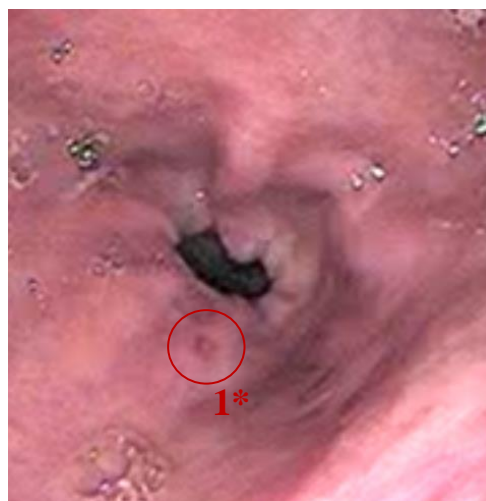
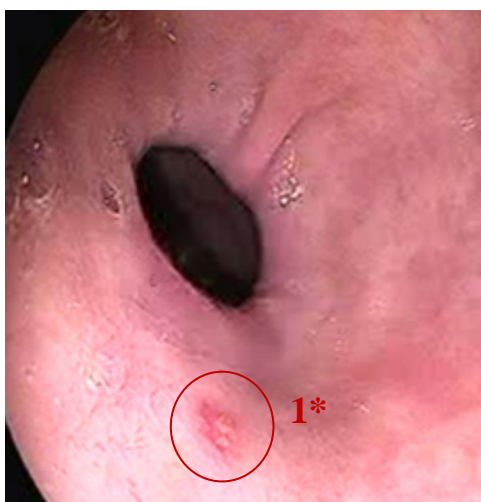
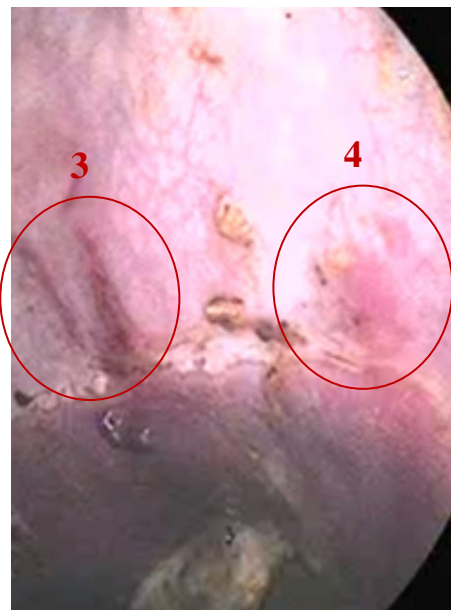


CONTROLO 2 – Dia 28

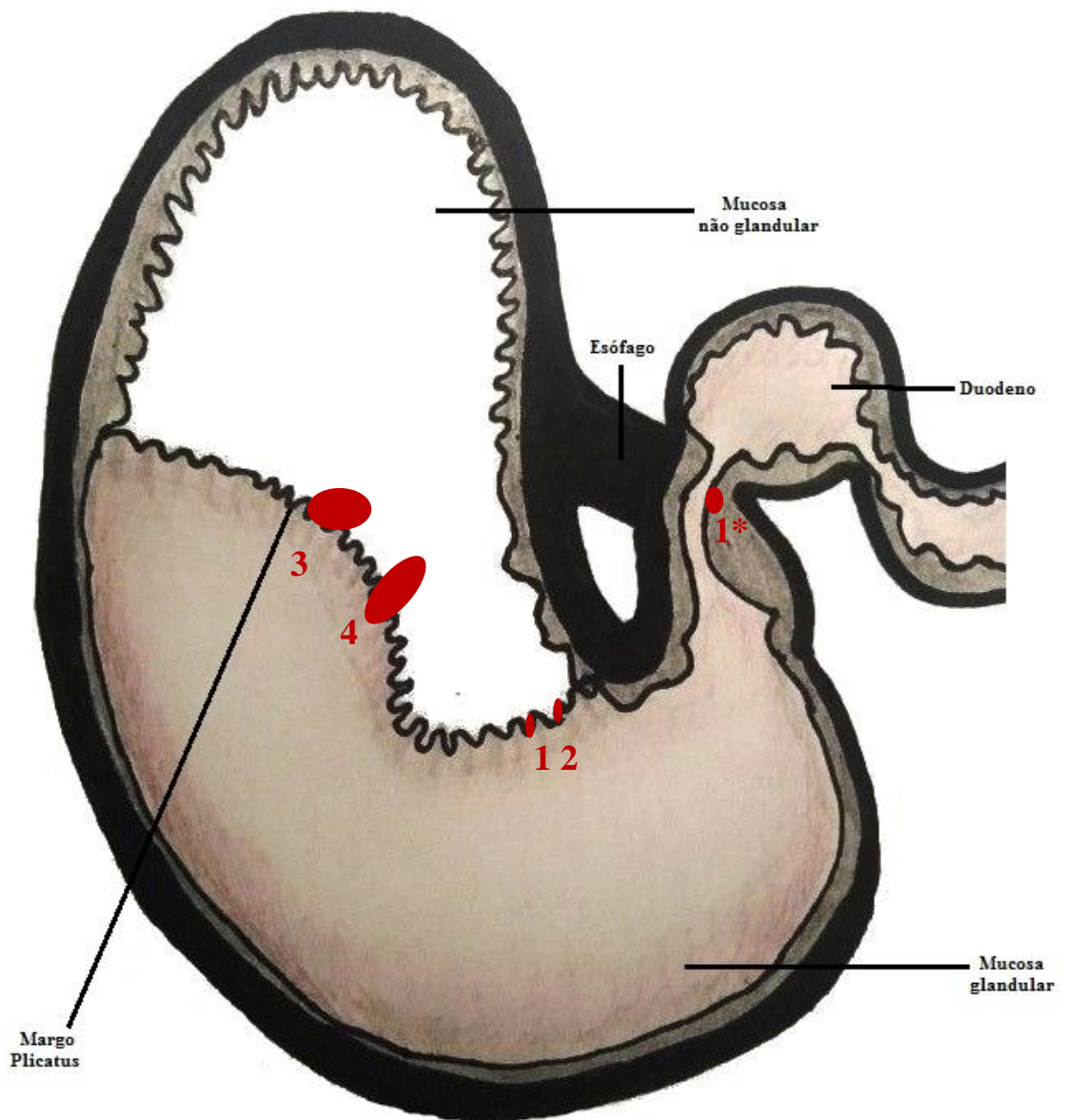


ANEXO XI - Imagens dos exames gastroscópicos do dia 0 e 28 e a sua localização esquemática, do Controlo 3 do grupo de cavalos de controlo.

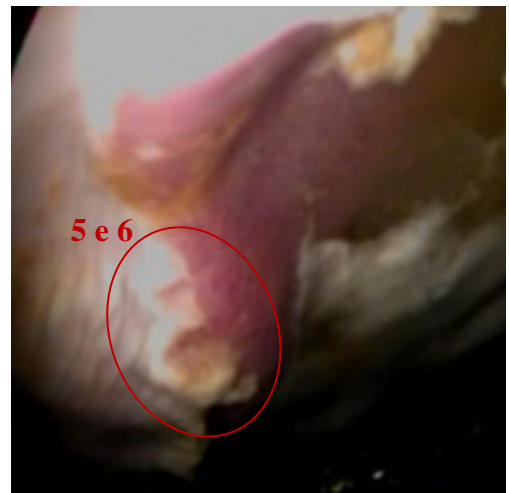
CONTROLO 3 – Dia 0



CONTROLO 3 – Dia 0



CONTROLO 3 – Dia 28



CONTROLO 3 – Dia 28

