

EFEITO DA GABAPENTINA SOBRE OS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICO DE FELINOS SAUDÁVEIS - RESULTADOS PARCIAIS

EFFECT OF GABAPENTIN ON HEMATOLOGIC AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF HEALTHY CATS – PARTIAL RESULTS

¹CARMO, Thais Torres; ¹SILVA, Myleny Barrieli; ¹ALMEIDA, Breno Fernando Martins; ¹MARTINS, Tainara de Oliveira; ¹MENDONÇA, Mariana Orlandini; ¹BOSCULO, Maria Rachel Melo; ¹VIEIRA, Susana Eduarda; ¹JANÉ, Daniela Ribas; ¹SAPELLI, Giovana; ¹PEREIRA, Geisa Fernandes; ¹DOMINGOS, Beatriz; ¹MARQUES, Marcel Gambin

¹Curso De Medicina Veterinária – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos- Unifo/FEMM

RESUMO

O manejo da espécie felina durante as consultas veterinárias é um grande desafio. Ao sair da sua área de conforto, os felinos podem apresentar alterações comportamentais secundárias à excitação, medo ou ansiedade, que dificultam a obtenção de amostras e podem alterar os exames hematológicos e bioquímicos. Com o propósito de evitar tais intercorrências, a gabapentina tem sido utilizada para reduzir a ansiedade e o medo dos gatos durante as consultas. Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da gabapentina sobre os parâmetros hemetológicos e bioquímicos em felinos saudáveis, bem como determinação o grau de colaboração para colheita de sangue. Serão utilizados 15 gatos adultos saudáveis que serão avaliados em duas visitas, com intervalo de 7 dias. Duas horas antes de cada visita, o animal receberá 100 mg de gabapentina ou uma dose de placebo, de forma randomizada e cega. Cerca de 5 ml de sangue serão obtidos por punção jugular e para avaliação do hemograma e demais determinações bioquímicas. O perfil bioquímico será determinado em fotocolorímetro semi-automatizado utilizando conjuntos de reagentes comerciais. Além disso, os animais serão avaliados de acordo com um escore de colaboração para colheita de sangue. Com pontuação de 0 a 3, em que o escore 3 representa um comportamento com extrema resistência à manipulação. As variáveis serão testadas quanto a normalidade e as diferenças entre os tratamentos, serão verificadas pelos testes t pareado ou Wilcoxon. Todas as análises estatísticas serão efetuadas em programa computacional (GraphPad Prism, v.6.00 para Windows, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA, www.graphpad.com), sendo considerados significantes quando $p < 0,05$.

Palavras-chave: Gatos; Hemograma; Bioquímico; Exames Laboratoriais

ABSTRACT

The feline species management during veterinary appointments is a great challenge. When leaving their comfort zone, felines may show behavioral changes secondary to excitement, fear or anxiety, which make it difficult to obtain samples and may alter hematological and biochemical tests. In order to avoid such complications, gabapentin has been used to reduce anxiety and fear in cats during consultations. Therefore, this study aims to evaluate the effects of gabapentin on hemetological and biochemical parameters in healthy cats, as well as determining the degree of collaboration for blood collection. Fifteen healthy adult cats will be used, which will be evaluated in two visits, with an interval of 7 days. Two hours before each visit, the animal will receive 100 mg of gabapentin or a dose of placebo, in a randomized and blinded manner. About 5 ml of blood will be obtained by jugular puncture and for evaluation of the blood count and other biochemical determinations. The biochemical profile will be determined in a semi-automated photocolormeter using commercial reagent sets. In addition, animals will be evaluated according to a collaboration score for blood collection. With a score from 0 to 3, with a score of 3 representing a behavior with extreme resistance to manipulation. Variables will be tested for normality and differences between treatments will be verified by paired t or Wilcoxon tests. All statistical analyzes will be performed in a computer program (GraphPad Prism, v.6.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA, www.graphpad.com), being considered significant when $p < 0.05$.

Keywords: Cats; Hemogram; Biochemical; Laboratory Tests

INTRODUÇÃO

A colheita de sangue na espécie felina é, na maioria das vezes, um grande desafio, principalmente naqueles gatos pouco acostumados com o contato humano e que eventualmente são levados para consultas veterinárias. Esses podem expressar comportamentos característicos de medo ou estresse agudo durante as avaliações clínicas, especialmente durante a colheita de sangue.

Gatos amedrontados ou estressados apresentam postura agachada, vocalização e tentativa de fuga mediante a aproximações ou contenção. Além disso, o estresse agudo pode provocar alterações significativas de parâmetros fisiológicos, fenômeno conhecido na medicina humana como “síndrome do jaleco branco” e que também é observado nos gatos. Durante as consultas veterinárias, os gatos podem apresentar aumentos significativos da pressão arterial, frequências cardíacas e respiratórias, podendo ocorrer inclusive alterações hematológicas e bioquímicas, como leucograma de excitação, Policitemia, trombocitose e hiperglicemia (WILLEMSE et al., 1993; RAND et al., 2002; NIBBLETT et al., 2015, HUDEC; GRIFFIN, 2019). Sendo assim, tais alterações comportamentais dificultam sobremaneira a colheita de sangue e a interpretação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos.

Portanto, a busca por um fármaco que possa reduzir as manifestações de medo e estresse agudo aumentará o bem-estar do paciente e poderá facilitar a colheita de sangue e interpretação dos exames hematológicos e bioquímicos, desde que não induza alterações significativas nesses parâmetros.

MATERIAL E MÉTODOS

Até o momento foram selecionados 9 gatos domiciliados, sem acesso à rua, com idade média de $3,1 \pm 1,6$ anos, com peso médio de $3,8 \pm 1$ kg, sendo 4 machos e 5 fêmeas. Todos os animais incluídos foram considerados saudáveis já que não apresentaram alterações no exame físico geral, hemograma e bioquímicos (albumina, proteína total, ALT, GGT, creatinina e ureia) e avaliação cardiológica (ecocardiograma e eletrocardiograma).

A gabapentina (Gabapentina 300 mg, Lab. EMS S/A) utilizada no experimento foi remanipulada em farmácia de manipulação para obter-se a dose de 100 mg/cápsula.

Cada um dos gatos passou por dois tratamentos experimentais em ordem aleatória. Por meio de sorteio, os gatos receberam por via oral 100 mg de gabapentina (TG) ou de placebo (TP) 2 horas antes da coleta de sangue. Após um intervalo de 7 dias, a cápsula oposta foi administrada. Os avaliadores envolvidos em qualquer segmento do experimento desconheciam os tratamentos empregados. Para tanto, as cápsulas de gabapentina e de placebo foram idênticas e armazenadas em recipientes próprios rotulados como “droga A” e “droga B”. O farmacêutico responsável pelas manipulações não estava envolvido no experimento. Um pesquisador, que não estava envolvido nas avaliações, conheceu os tratamentos empregados a cada animal e foi o responsável por entregar as cápsulas aos proprietários. A dose e o momento de administração da gabapentina foram instituídos de acordo com estudos prévios, os quais demonstraram que 100 mg de gabapentina 2 horas antes das avaliações reduziram os comportamentos de medo e ansiedade durante as avaliações clínicas (VAN HAAFTEN et al., 2017; PANKRATZ et al., 2017).

Ao chegar ao Hospital Veterinário, 2 horas após a administração da medicação, os proprietários foram instruídos a permanecerem com os gatos na caixa de transporte no local de realização do exame para ambientação. A equipe envolvida no experimento foi composta sempre pelas mesmas pessoas. A caixa de transporte foi colocada em cima da mesa de exame e sua porta foi aberta para permitir que o gato saísse, preferencialmente, de forma voluntária. Quando isso não ocorria os animais eram gentilmente retirados do transportador por um dos membros da equipe. Durante a coleta de sangue os animais foram gentilmente contidos, posicionados primeiramente em decúbito lateral esquerdo. Caso necessário, o decúbito do paciente foi alterado para lateral direito. O padrão de contenção foi seguido para todos os animais, independentemente do comportamento. Não foi permitida contenção excessiva ou que provocasse algum tipo de estímulo alérgico. As avaliações foram interrompidas se os gatos tentassem morder ou arranhar, sendo retomadas após a tranquilização do mesmo.

O tempo de execução da coleta de sangue foi cronometrado. O cronômetro foi iniciado a partir do posicionamento do animal na mesa de coleta, ainda em estação. O cronômetro foi finalizado após a retirada da agulha da pele do animal.

As coletas de sangue foram realizadas e analisadas sempre pelo mesmo indivíduo, sendo que este desconhecia os tratamentos empregados. Foi colhido cerca de 5 ml de sangue, por punção jugular e acondicionado em tubos com K2EDTA (BD Vacutainer®, Becton-Dickson, New Jersey, USA) para realização do hemograma, com 5 fluoreto de sódio (Injex Vácuo, Injex Indústrias Cirúrgicas, Ourinhos, SP, Brasil) para determinação bioquímica de glicose e em tubo com ativador de coágulo (BD Vacutainer®, Becton-Dickson, New Jersey, USA) para obtenção de soro para demais análise. O sangue fluoretado foi imediatamente centrifugado (3.000 rpm por 10 min) e o tubo destinado à obtenção de soro permaneceu em banho-maria a 37°C por 15 min até sua centrifugação para obtenção de soro. As amostras de soro foram armazenadas a -20°C sob proteção da luz até o momento das determinações bioquímicas por um período máximo de 15 dias.

Para realização do hemograma, as contagens de hemácias, leucócitos, plaquetas e determinação de hemoglobina, realizado em contador automatizado de células veterinário (ABX Micros ESV 60, Paris, França). O volume globular foi determinado pelo método do microcapilar de Strumia (11.400 rpm por 5 minutos) e a contagem diferencial de leucócitos juntamente com avaliação morfológica de hemácias, leucócitos e plaquetas, realizando em esfregaço sanguíneo corado com corante hematológico comercial (InstantProv, Newprov, Pinhais, PR, Brasil), seguindo-se recomendações de Jain (1986). Alternativamente, a contagem de plaquetas também foi realizada em hemocitômetro conforme metodologia previamente descrita (JAIN, 1986; PASTOR et al., 1997)

As determinações bioquímicas foram realizadas em fotocolorímetro semiautomatizado (BIO 2000, BioPlus, Barueri, SP, Brasil) utilizando conjunto de reativos comerciais (Labtest Diagnóstica SA, Lagoa Santa, MG, Brasil) de acordo com as recomendações do fabricante. As determinações bioquímicas foram realizadas em duplicata a 37°C após calibração com calibrador (Calibra H, Labtest Diagnóstica SA, Lagoa Santa, MG, Brasil) e verificação com controles comerciais níveis I (Qualitrol 1H, Labtest Diagnóstica SA, Lagoa Santa, MG, Brasil) e II (Qualitrol 2H, Labtest Diagnóstica SA, Lagoa Santa, MG, Brasil). Os teores de

colesterol HDL foram determinados após precipitação com ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio com posterior determinação de colesterol. Os níveis de colesterol total e triglicerídeos são determinados por métodos enzimáticos-Trinder, glicose pelo método glicose oxidase Trinder, ALT por metodologia cinética ultravioleta (UV), albumina por método colorimétrico com verde de bromocresol, creatinina por método colorimétrico do picrato alcalino – Jaffé, GGT pelo método de Szasz modificado, proteínas totais pelo método colorimétrico do biureto e ureia segundo metodologia enzimática UV. O teor de globulinas foi obtido a partir da subtração de albumina das proteínas totais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Até o momento foram incluídos 9 gatos no estudo sendo que os resultados dos exames hematológicos e bioquímicos estão representados na Tabela 1. Os resultados do escore de colaboração durante a coleta de sangue bem como o tempo decorrido das coletas para cada animal, estão representados na Tabela 2 e nas Figuras 1 e 2.

Tabela 1 - Parâmetros hematológicos e bioquímicos (média \pm desvio-padrão) em gatos tratados com 100 mg de gabapentina (TG) ou placebo (TP).

Parâmetro	Hematologia		Referência
	TP	TG	
Volume globular (%)	46 \pm 4,59	43 \pm 5,34	24-45
Hemácias (%)	10 \pm 1,09	9,89 \pm 1,05	5,0-10,0
Hemoglobina (g/dL)	14 \pm 1,66	14,22 \pm 1,78	8,0-15,0
VCM (fL)	42 \pm 2,23	44 \pm 1,88	39-55
CHCM (%)	32 \pm 1,69	32 \pm 2,38	31-35
RDW (%)	18 \pm 0,91	19 \pm 1,19	17 - 22
Leucócitos totais (x10 ⁹ /L)	6,81 \pm 2,06	6,06 \pm 1,98	5,5-19,5
Neutrófilos bastonetes (x10 ⁶ /L)	0	0	0-300
Neutrófilos segmentados (x10 ⁶ /L)	3645 \pm 1102	3295 \pm 1311	2500-12500
Linfócitos (x10 ⁶ /L)	2397 \pm 1115	1971 \pm 603	1500-7000
Monócitos (x10 ⁶ /L)	161 \pm 145	131 \pm 132	0-850
Eosinófilos (x10 ⁶ /L)	659 \pm 400	490 \pm 438	0-1500
Basófilos (x10 ⁶ /L)	16 \pm 34	63 \pm 129	raos
PPT (g/dL)	7 \pm 0,43	7,33 \pm 0,42	6,0 - 8,0
IIC (U)	2 \pm 0	2 \pm 0	2,0 - 5,0
Plaquetas (10 ⁹ /L)	396 \pm 135,23	431 \pm 108,02	300 - 800
VPM	17 \pm 8,41	18,11 \pm 5,06	6,5 - 15

Parâmetro	Bioquímicos		Referência
	T _P	T _G	
Albumina (g/dL)	3,2 ± 0,24	3,2 ± 0,33	2,1 – 3,3
ALT (UI/L)	51 ± 36,05	55 ± 55,60	6 – 83
AST (UI/L)	33 ± 11,68	32 ± 26,89	26 – 43
Cálcio (mg/dL)	12,5 ± 1,14	12,7 ± 0,69	6,2 – 10,2
Colesterol HDL (mg/dL)	81 ± 35,09	72 ± 27,84	40 – 86
Colesterol total (mg/dL)	129 ± 34,38	142 ± 51,55	95 – 130
Creatinina (mg/dL)	1,87 ± 0,48	1,59 ± 0,49	0,8 – 1,8
FA (UI/L)	42 ± 8,74	41 ± 12,72	25 – 93
Fósforo (mg/dL)	7,10 ± 1,14	7,25 ± 0,98	4,5 – 8,1
Frutosamina (µmol/L)	243 ± 20,40	250 ± 28,10	146 – 271
GGT (UI/L)	1,13 ± 1	1,59 ± 0,90	1,3 – 5,1
Glicose (mg/dL)	104 ± 19,45	133 ± 67,56	73 – 134
Globulina (g/dL)	4,72 ± 0,76	4,79 ± 1,24	2,6 – 5,1
Proteína total (g/dL)	7,94 ± 0,73	8,02 ± 1,13	5,4 – 7,8
Triglicerídeos (mg/dL)	99 ± 81,19	159 ± 263,60	10 – 114
Ureia (mg/dL)	67,62 ± 10,96	63,21 ± 11,69	42,46 – 64,14

Figura 1 - Escore de colaboração durante coleta de sangue de 9 gatos tratados com 100 mg de gabapentina (T_G) ou placebo (T_P).

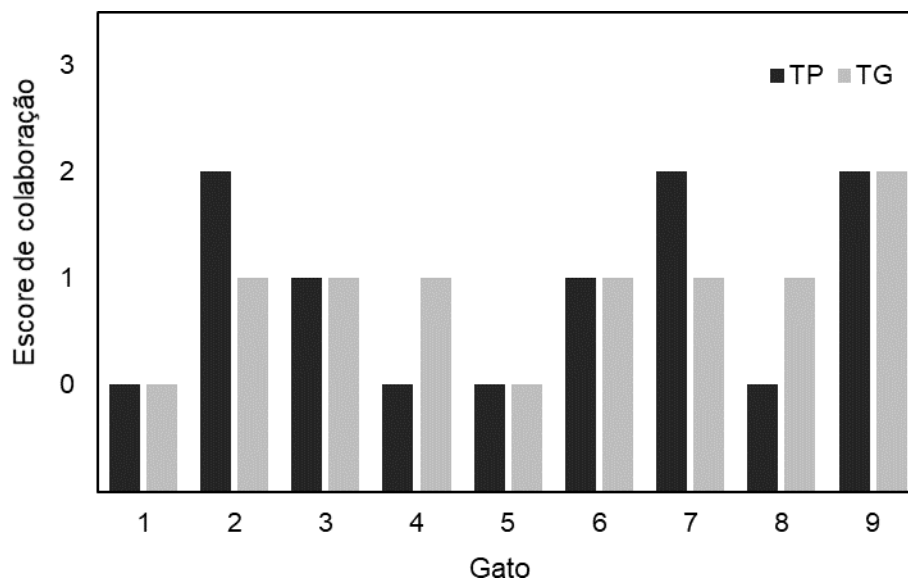
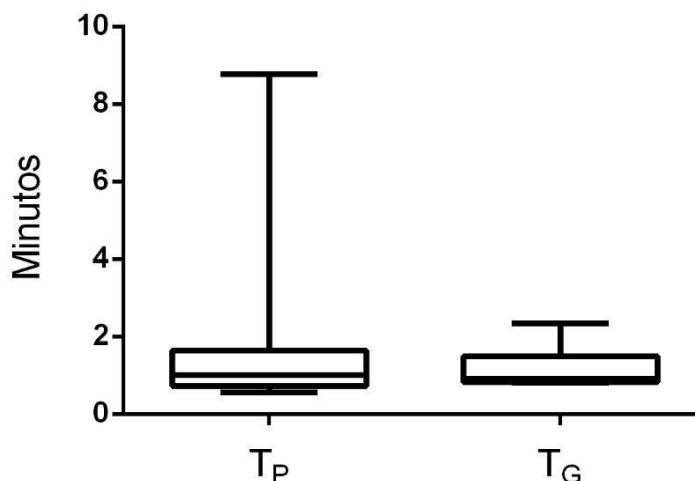


Tabela 2 – Escore de colaboração e tempo de execução durante a coleta de sangue em 9 felinos tratados com 100 mg de gabapentina (T_G) ou placebo (T_P).

Variável	Grupo	Animais								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Escore de colaboração	T _P	0	2	1	0	0	1	2	0	2
	T _G	0	1	1	1	0	1	1	1	2
Tempo de execução	T _P	8'47"	33"	48"	55"	1'49"	39"	1'06"	1'24"	6'28"
	T _G	49"	50"	1'13"	1'10"	52"	50"	55"	1'47"	2'21"

Figura 2 – Tempo de execução da coleta de sangue em minutos quando comparados os tratamentos (TP e TG).



O presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da gabapentina sobre os parâmetros hematológicos e bioquímicos em felinos saudáveis, bem como determinar o grau de colaboração para coleta de sangue em gatos tratados com o fármaco. Até o momento foram incluídos 09 animais no estudo, os quais foram submetidos ao protocolo experimental e tiveram suas amostras sanguíneas. Ressalta-se que todas as discussões geradas, baseiam-se na análise descritiva e na interpretação dos resultados por parte dos pesquisadores responsáveis. Todavia, assim que o número amostral for concluído serão realizados os testes estatísticos devidos e, portanto, a discussão será pautada em tais resultados associada ao que existe na literatura até o momento.

A análise descritiva dos resultados parciais mostra que a gabapentina não alterou o escore de colaboração para coleta de sangue. Alguns animais por aceitarem a manipulação permaneceram com o escore 0 ou 1 em ambos os tratamentos (Figura 1). Em contrapartida, nos gatos pouco colaborativos a manipulação dificilmente é tolerada e o efeito ansiolítico da gabapentina, até o momento, não alterou o escore de colaboração durante a coleta de sangue. Dessa forma, os animais que já se mostravam pouco colaborativos (escore 2 ou 3) no tratamento placebo, mantiveram com o mesmo escore no tratamento com gabapentina (Figura 1).

No tocante ao tempo de coleta, notou-se um tempo maior de coleta no TP nos animais 1 (8'47'') e 9 (6'28'') (Tabela 2). Entretanto, o escore de colaboração desses animais foi o mesmo tanto no TP quanto no TG. Portanto, esses resultados não estão relacionados a colaboração dos animais, mas ao fato que no TP houve tentativas sucessivas de punção venosa aumentando o tempo de coleta.

CONCLUSÃO

A análise descritiva dos resultados mostra que houve pequenas variações em alguns parâmetros hematológicos e bioquímicos. As hemácias, o volume globular, os leucócitos totais, os neutrófilos e os linfócitos apresentaram discreta diminuição no TG quando comparado ao TP. Entretanto, tais alterações não apresentam relevância clínica, já que é esperada uma variação mínima desses parâmetros e, além disso, os valores encontram-se dentro do intervalo de referência para espécie felina.

Com relação aos parâmetros bioquímicos observou-se um pequeno aumento da glicemia e dos triglicerídeos no TG quando comparado ao TP. Entretanto, esses aumentos não possuem relevância clínica, já que se encontram dentro do intervalo de confiança para a espécie felina. Esperava-se que a gabapentina fosse capaz de diminuir o estresse e a ansiedade dos felinos no momento da colheita de exame, reduzindo as interferências nos parâmetros hematológicos e bioquímicos causados pelo medo e excitação. No entanto, como até o momento não houve diferença entre os grupos no escore de colaboração para coleta, do mesmo modo, não foi observada diferença importante nos parâmetros hematológicos e bioquímicos estudados.

REFERÊNCIAS

HUDEK, C. P. & GRIFFIN, C. E. Changes in the stress markers cortisol and glucose before and during intradermal testing in cats after single administration of pre-appointment gabapentin, **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 2019.

JAIN, N. C. In: JAIN, N. C. Philadelphia: Lea & Febiger. Hematologic Techniques. **Schalm's Veterinary Hematology**. v. 2, p. 20-86, 1986.

NIBBLETT, B.M.; KETZIS, J.K.; GRIGG, E.K. Comparison of stress exhibited by cats examined in the clinic versus a home setting. **Appl Anim Behav Sci**. v. 173, p.68-75, 2015.

PANKRATZ, K. E.; FERRIS, K. K.; GRIFFITH, E. H.; et al. Use of single-dose oral gabapentin to attenuate fear responses in cage-trap confined community cats: a doubleblind, placebo-controlled field trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 20, n. 6, p. 535–543. 2017.

PASTOR, J.; CUENCA, R.; VELARDE, R.; VIÑAS, L.; LAVIN, S. Evaluation of a Hematology Analyzer with Canine and Feline Blood. **Veterinary Clinical Pathology**. v. 26, n. 3, p.138–147, 1997.

RAND, J.S.; KINNAIRD, E.; BAGLIONI, A.; BLACKSHAW, J.; PRIEST, J. Acute stress hyperglucemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. **J Vet Intern Med**. v. 16, p. 123-32, 2002.

VAN HAAFTEN, K. A.; FORSYTHE, L. R. E.; STELOW, E. A.; BAIN, M. J. Effects of a single pre appointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 251, p. 1175–1181, 2017.

WILLEMSE, T.; VROOM, M.W.; MOL, J.A., et al. Changes in plasma cortisol, corticotropin, and alpha melanocyte-stimulating hormone concentrations in cats before and after physical restraint and intradermal testing. **Am J Vet Res** v. 54, p.69–72. 1993.