



## Hematologia, bioquímica e cortisol de gatos tratados com prednisolona

[Hematology, biochemistry and cortisol of cats treated with prednisolone]

### "Artigo Científico/Scientific Article"

JNM Monteiro<sup>1</sup>, WG Santos<sup>1</sup>, DC Oliveira<sup>1</sup>, DC Borlini<sup>1</sup>, LAVS Costa<sup>1</sup>, LA Fonseca<sup>1</sup>, LC Porfírio<sup>2</sup>, FS Costa<sup>3(\*)</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agrárias, UFES, Alegre, Espírito Santo, Brasil.

<sup>2</sup> Centro Universitário Vila Velha (UVV), Vila Velha, Espírito Santo, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Veterinária/UFRPE, Recife, PE, Brasil.

#### Resumo

A utilização de glicocorticóides pode desencadear diversas alterações em animais, entretanto, a espécie felina é citada como menos susceptível aos efeitos colaterais deste fármaco. Este ensaio clínico teve como objetivo verificar as possíveis alterações em gatos tratados com corticóides através da avaliação do hemograma, bioquímica sérica e urinária e cortisolemia. Foram utilizados oito gatos, os quais receberam 6mg/kg de prednisolona pelo período de 14 dias consecutivos. No hemograma verificou-se aumento significativo no volume corpuscular médio (VCM), plaquetas e diminuição dos linfócitos entre o momento inicial (M1) e final (M2), mas os resultados estavam dentro dos limites fisiológicos. Os monócitos apresentavam-se acima dos valores de normalidade antes e após o tratamento. Na avaliação bioquímica sérica e urinária houve significativa elevação entre os dois momentos avaliados para aspartato amino transferase (AST), colesterol (Col), gama-glutamyltransferase urinária ( $\gamma$ -GTur), enquanto que os níveis séricos de potássio e cortisol diminuíram. Pode-se concluir que o uso de prednisolona nas condições desta pesquisa, provoca alterações precoces, em apenas duas semanas de tratamento, que indicam efeitos adversos como linfopenia, redução da produção endógena de cortisol e aumento da excreção de potássio observado nos valores encontrados nos exames laboratoriais. Adicionalmente, pela hipocortisolemia observa-se supressão do eixo pituitário-hipotalâmico-adrenal.

**Palavras-chaves:** Hemograma, bioquímica sérica, glicocorticóides, felino

#### Abstract

The use of glucocorticoids may trigger several changes in animals, however, the feline species is reported as less susceptible to side effects of this drug. This clinical trial aimed to determine possible changes in cats treated with corticosteroids by assessing hemogram, serum biochemistry and urinary and cortisolemia. They used eight cats, which received 6 mg / kg of prednisolone for a period of 14 consecutive days. The complete hemogram showed a significant increase in mean corpuscular volume (MCV), platelet and lymphocyte reduction between the first moment (M1) and late (M2), but the results were within physiological limits. The monocytes were seen to be above normal values before and after treatment. In evaluating serum and urinary biochemistry there was a significant increase between the two periods evaluated for aspartate aminotransferase (AST), cholesterol (Chol), urinary gamma-glutamyltransferase ( $\gamma$ -GTur), while serum cortisol and potassium decreased. It can be concluded that the use of prednisolone in the conditions of this study, causes early changes in just two weeks of treatment, indicate that adverse effects such as lymphopenia, reduction of endogenous production of cortisol and increased potassium excretion observed in the values found in surveys laboratory. Additionally, the hypocortisolemia there is suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

**Keywords:** Hemogram, serum biochemical, glucocorticoid, feline

#### Introdução

Os corticosteróides são sintetizados pelo córtex das glândulas adrenais e classificados em: glicocorticóides,

mineralocorticóides e androgênios. Os glicocorticóides atuam no metabolismo dos carboidratos e provocam acréscimo das reservas de glicogênio. No metabolismo

(\*) Autor para correspondência/Corresponding author: e-mail: fabianosellos@hotmail.com

Recebido em: 01 de março de 2011.

Aceito em: 10 de junho de 2011.

proteico aumentam o catabolismo e inibem o anabolismo, enquanto no metabolismo lipídico aumentam o catabolismo (SPINOSA et al., 2002).

A biodisponibilidade da prednisolona é de 100% em gatos quando administrado por via oral, enquanto a metilprednisolona é de 93% (LOWE et al., 2008a), no entanto permanece por mais tempo no organismo (SPINOSA et al., 2002). A via oral é considerada mais segura para administração em longo prazo, por permitir o controle da dose, uma vez que a maioria dos medicamentos esteroides orais têm efeitos intermediários, podendo o tratamento ser interrompido, assim que os efeitos colaterais aparecerem (ANDRADE et al., 2002).

A utilização prolongada de glicocorticoide pode desencadear desordem da adrenal, e resultar no hiperadrenocorticismos iatrogênico (NELSON e COUTO, 2006). Os corticosteróides também podem induzir desequilíbrios hidroeletrólíticos através da retenção de fluido causado pelo efeito mineralocorticóide (PLOYNGAM et al., 2006).

Os efeitos colaterais de uma mesma dose de corticosteróide são heterogêneos entre os indivíduos de uma população; os motivos para essa heterogeneidade são, provavelmente, decorrentes de diferenças em sua ligação específica com receptores celulares e/ou em sua farmacocinética (FREITAS e SOUZA, 2007).

Quando a terapia com glicocorticoide é interrompida abruptamente, o eixo pituitário-hipotalâmico-adrenal não responde eficientemente à deficiência do hormônio corticotrófico (ACTH) podendo desencadear o hipoadrenocorticismos. O tempo necessário para normalizar os níveis de glicocorticoide no sangue depende do grau de atrofia dos componentes anatômicos do eixo pituitário-hipotalâmico-adrenal. Animais que tenham recebido tratamento por muitos meses, com altas doses dessas substâncias, podem levar de seis a nove meses para restaurar a função normal da adrenal (PINEDA, 2003). Lien et

al. (2006) reportam que a retirada gradual dos corticosteróides é recomendada para animais, no entanto, em felinos, os efeitos clínicos da suspensão abrupta ainda permanecem obscuros.

Schaer e Ginn (1999) observaram em uma gata, após uso de triancinolona durante quatro meses, moderada anemia e presença de queratócitos, acantócitos e esquizócitos. Scott et al. (1979) após administração de metilprednisolona em gatos durante um mês verificaram alterações no eritograma, no entanto, todos os valores mantiveram-se na faixa de normalidade. Ployngam et al. (2006) administrando metilprednisolona em 12 gatos por seis dias, observaram redução na contagem das hemácias, hematócrito e hemoglobina, e todos resultados apresentaram-se dentro dos valores de normalidade para a espécie.

A detecção na urina de  $\gamma$ -GT tem sido apontada como um bom método diagnóstico para lesão ou disfunção tubular renal, se comparada às determinações séricas de uréia ou creatinina (MELCHERT et al., 2007). Devido à limitada sensibilidade dos métodos disponíveis para o controle e detecção dos danos renais agudos, a enzima urinária  $\gamma$ -GT foi estudada e avaliada como marcador precoce de nefrotoxicidade. As enzimas urinárias têm sido utilizadas em estudos de nefrotoxicidade, pois a variação no estado clínico é observada mais tardiamente (HANNEMANN et al., 1997).

Os gatos são considerados mais resistentes à terapia com estes medicamentos, sendo os mecanismos desta resistência pouco esclarecidos. Uma das possibilidades é a menor quantidade de receptores no fígado para transportar estes fármacos até o núcleo celular para ocorrer sua adequada metabolização (VAN DEN BROEK e STAFFORD, 1992). O objetivo deste trabalho foi descrever as alterações hematológicas, bioquímicas séricas, urinárias e do cortisol sérico, decorrentes do uso de prednisolona pelo período de 14 dias de administração.

## Material e Métodos

Oito gatos domésticos adultos, sem distinção de sexo e raça, não castrados e não gestantes provenientes do Centro de Controle de Zoonoses foram mantidos em gatis por 30 dias para a adaptação, com acesso ao sol, água e alimentação à vontade. Após avaliação clínica e laboratorial, somente os considerados hígidos participaram do estudo. Como critério de inclusão neste estudo, os animais deveriam estar hígidos, sem alterações clínica ou laboratorial que interferissem na pesquisa, cujos resultados foram considerados os valores do para o momento inicial (M1), imediatamente antes da administração de prednisolona.

Após o período de adaptação foi administrado prednisolona na dose de 6mg/kg durante 14 dias consecutivos, por via oral, manipulados em cápsulas, com quantidade de princípio ativo conforme o peso de cada animal.

Na avaliação hematológica, os animais foram mantidos em jejum de 12 horas, as amostras de sangue obtidas foram armazenadas em tubos contendo solução anticoagulante de EDTA a 10% e processadas imediatamente. Avaliaram-se os seguintes parâmetros: volume globular (VG) pelo método de microhematócrito; proteína plasmática total, pela técnica de refratometria; hematimetria, hemoglobimetria e leucometria global, por meio da contagem eletrônica no aparelho<sup>1</sup>, e confirmação manual da contagem de leucócitos totais com a câmara de Neubauer. Contagem indireta das plaquetas em lâmina corada pelo método de Fonio. O diferencial dos leucócitos foi realizado através do esfregaço sanguíneo corado pelo *kit* Panótico rápido. O volume corpuscular médio (VCM) foi calculado através da fórmula: hematócrito x 10/hemácias, e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), pela fórmula: hemoglobina x 100/hematócrito.

As amostras no momento inicial (M1), imediatamente antes da administração

de prednisolona e momento final (M2) após 14 dias consecutivos de administração do fármaco foram utilizadas para dosagem de cortisol e dos parâmetros bioquímicos séricos, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama glutamiltransferase ( $\gamma$ -GT), colesterol (Col), triglicerídios (Tri), uréia (Ur), creatinina (Cr), sódio (Na<sup>+</sup>), potássio (K<sup>+</sup>) e cloreto (Cl<sup>-</sup>), foram obtidas em tubos sem anticoagulantes, centrifugadas a 3000rpm por 10 minutos, separando-se os soros, que foram armazenados, refrigerados e processados no mesmo dia.

A mensuração do cortisol foi pela técnica de quimioluminescência. A urina foi obtida por cistocentese, para análise da gama glutamiltransferase ( $\gamma$ -GT) urinária com utilização de kit comercial específico  $\gamma$ -GT liquiform da Labtest.

A estatística foi realizada de acordo com BioStat pelo teste paramétrico T pareado. Foram obtidos valores médios e respectivos desvio padrão de cada variável (Tabela 1), e comparados com os valores de referência para a espécie felina (SCHALM et al., 1981; KANEKO et al., 1997; FELDMAN et al., 2000; FÓSCOLO, 2007/2008).

## Resultados e Discussão

Os valores médios dos parâmetros hematológicos do grupo experimental estão demonstrados na Tabela 1. Somente o volume corpuscular médio (VCM) apresentou elevação significativa, sugerindo aumento no tamanho das hemácias como sugere Thrall et al. (2007) para cães quando afirmam haver regeneração eritróide, pela presença de hemácias nucleadas com uso de glicocorticóides. Pode estar ocorrendo a mesma consideração em gatos, visto que as deficiências de vitamina B12 e ácido fólico estavam adequada na ração fornecida aos animais e não havia sinais clínico ou laboratorial de anemia para considerar hemólise.

Em relação aos valores plaquetários, houve diferença significativa entre os momentos analisados, indicando que o uso de

prednisolona pode aumentar o número de plaquetas circulantes, o mesmo ocorrendo na descrição de Ferasin (2001) em estudo com gatos tratados com glicocorticóides.

Ao final do experimento nenhum gato apresentou leucograma de estresse caracterizado por leucocitose com neutrofilia,

linfopenia e eosinopenia, concordando com Feldman e Nelson (1994) e Nelson e Couto (2006), os quais afirmam que o desenvolvimento do leucograma de estresse não é achado laboratorial decorrente do uso de glicocorticoides em gatos.

**Tabela 1.** Valores médios dos parâmetros hematológicos e cortisolemia de oito gatos, antes e após 14 dias de administração de prednisolona

Parâmetros	M1	M2	p	Referência
Hemácias ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	7,5 $\pm$ 1,1a	7,3 $\pm$ 1,2a	0,43	5,0 a 10,0 <sup>1</sup>
Hemoglobina (g%)	12,0 $\pm$ 1,4a	12,2 $\pm$ 2,7 <sup>a</sup>	0,76	8,0 a 15,0 <sup>1</sup>
Hematócrito (%)	35,8 $\pm$ 4,5a	39,1 $\pm$ 8,1 <sup>a</sup>	0,18	24,0 a 45,0 <sup>1</sup>
VCM (fl)	47,1 $\pm$ 2,6a	52,7 $\pm$ 1,8b	0,00	39,0-55,0 <sup>2</sup>
CHCM (%)	33,5 $\pm$ 2,0a	31,9 $\pm$ 2,3 <sup>a</sup>	0,28	30,0-36,0 <sup>2</sup>
PPT (g%)	7,1 $\pm$ 0,4 a	7,4 $\pm$ 0,3 <sup>a</sup>	0,15	6,0-8,0 <sup>1</sup>
L.Totais ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	19,3 $\pm$ 8,0a	16,5 $\pm$ 4,6 <sup>a</sup>	0,26	5,5-19,5 <sup>1</sup>
Bastonetes ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0,0 $\pm$ 0,0a	657,8 $\pm$ 874,0a	0,07	0,0-300,0 <sup>1</sup>
Neutrófilos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	12,50 $\pm$ 5,5a	10,90 $\pm$ 11,8 <sup>a</sup>	0,52	2,5-12,5 <sup>2</sup>
Linfócitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	5,34 $\pm$ 2.572,6 a	2,51 $\pm$ 2.233,8 b	0,02	1,5-7,0 <sup>1</sup>
Monócitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0,87 $\pm$ 594,2a	1,94 $\pm$ 1.458,5b	0,02	0,0-0,85 <sup>1</sup>
Eosinófilos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0,81 $\pm$ 328,2a	0,41 $\pm$ 412,1 <sup>a</sup>	0,11	0,0-1,5 <sup>1</sup>
Basófilos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0,0 $\pm$ 0,0a	0,72 $\pm$ 103,7 <sup>a</sup>	0,08	Raros <sup>1</sup>
Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	295,1 $\pm$ 37,2a	519,3 $\pm$ 228,2 b	0,02	300-800 <sup>1</sup>
Cortisol mcg/dL	3,0 $\pm$ 1,9 a	0,2 $\pm$ 0,2 b	0,02	1,0-4,5 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Feldman et al., 2000; <sup>2</sup>Schalm et al., 1981; <sup>3</sup>Fóscolo, 2007/2008

VCM - volume corpuscular médio.

CHCM - concentração de hemoglobina corpuscular média.

PPT - proteína plasmática total.

Médias seguidas por letras iguais na mesma linha não diferem entre si a 5% de probabilidade pelo teste T pareado.

Nos animais deste experimento, observou-se redução significativa dos linfócitos, permanecendo com os valores na faixa de normalidade para a espécie felina, esta redução ocorre, pois os glicocorticóides tem a propriedade de causar linfólise (THRALL et al., 2007).

Os gatos do grupo experimental apresentaram monocitose ( $p < 0,05$ ), como também relatado por Lien et al. (2006) e Lowe et al. (2008b). Este fenômeno ocorre porque os glicocorticóides inibem a capacidade de resposta dos macrófagos

teciduais às citocinas e evitam quimiotaxia normal conforme Maxwell et al. (1994).

Os valores séricos de cortisol demonstram que a prednisolona promoveu supressão adrenocortical, pois os níveis desse hormônio, após 24 horas da última administração apresentaram-se com valores extremamente baixos, no entanto, os animais não apresentaram manifestação clínica, como por exemplo, hipotricose, fragilidade muscular ou mesmo Diabete Mellitus.

As transaminases são comumente mensuradas, pois seu aumento pode indicar

lesão hepática (CENTER, 2007). Ferasin (2001) na avaliação da bioquímica sérica em uma gata que recebeu administração prolongada de metilprednisolona relata aumento da atividade sérica de ALT, AST, FA e  $\gamma$ -GT. No presente estudo não houve alteração de FA e  $\gamma$ -GT, possivelmente pelo fato de gatos não produzirem valores

elevados de FA e  $\gamma$ -GT, por indução de esteróides (FENNER, 2003; THRALL et al., 2007). Portanto, em gatos, discretos aumentos na atividade sérica podem ter relevância clínico-laboratorial, uma vez que a meia-vida sérica da FA felina é menor que a de origem hepática de cães (NELSON e COUTO, 2006; LOWE et al., 2008b).

**Tabela 2.** Valores médios da bioquímica sérica de oito gatos antes (M1) e após (M2) a administração de 6mg/ Kg de peso, de prednisolona, via oral, por 14 dias

Parâmetros	M1	M2	P	Referência <sup>1</sup>
ALT (UI)	78,87±20,71 <sup>a</sup>	86,37±60,69a	1,00	6-83 (UI)
AST (UI)	20,37±6,07 <sup>a</sup>	44,5±16,78b	0,01	26-43 (UI)
$\gamma$ -GT sérica (UI)	2,84±1,03 <sup>a</sup>	4,41±2,87a	0,26	1,3-5,1 (UI)
$\gamma$ -GT urinária (UI)	22,96±14,47 <sup>a</sup>	296,83±449,26b	0,01	21-60 (UI)
Colesterol (mg/dL)	11,35±4,16 <sup>a</sup>	86,22±29,75b	0,01	95-130 (mg/dL)
Triglicerídeos (mg/dL)	17,49±18,41 <sup>a</sup>	86,56±85,59a	0,11	10-114 (mg/dL)
FA (UI)	6,98±1,84 <sup>a</sup>	8,95±4,45a	0,26	25-93 (UI)
Uréia (mg/dL)	48,77±8,20 <sup>a</sup>	36,84±16,79a	0,09	42-64 (mg/dL)
Creatinina (mg/dL)	1,31±0,23 <sup>a</sup>	1,04±0,26a	0,07	0,8-1,8 (mg/dL)
Sódio (mEq/dL)	162,65±6,13 <sup>a</sup>	157,86±5,98a	0,25	147-156 (mEq/dL)
Potássio (mEq/dL)	5,39±0,50 <sup>a</sup>	4,98±0,53b	0,04	4-4,5 (mEq/dL)
Cloreto (mEq/dL)	126,12±3,83 <sup>a</sup>	118,86±7,22a	0,05	117-123 (mEq/dL)

<sup>1</sup> Kaneko et al., 1997.

Alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama glutamiltransferase ( $\gamma$ -GT). Médias seguidas por letras iguais na mesma linha não diferem entre si a 5% de probabilidade.