

HEMATOLOGIA E BIOQUÍMICA SÉRICA DE ÉGUAS SUBMETIDAS A TRATAMENTO COM DOXICICLINA NO ÚLTIMO MÊS DE GESTAÇÃO

FERNANDA TIMBÓ D'EL REY DANTAS¹; LORENA SOARES FEIJÓ²; AUGUSTO LUIZ POSTAL DALCIN³; TATIANE LEITE ALMEIDA⁴; URIEL SECCO LONDERO⁵; BRUNA DA ROSA CURCIO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – nandadelrey@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – feijo.lorena.s@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – augustopostal@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – tatianeleitealmeida@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – uriel_londero@hotmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – curciobruna@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

As tetraciclinas foram os primeiros antibacterianos de amplo espectro descritos (BRYSKIER, 2005). É a classe de antibacterianos mais utilizada na medicina veterinária, sendo rotineiramente empregada na produção animal. O uso em equinos e animais de companhia é crescente nos últimos anos, especialmente pelo espectro de ação, baixo custo e fácil acesso a esses fármacos (CASTILLO, 2013).

A doxiciclina caracteriza-se por maior biodisponibilidade oral, maior caráter lipofílico e penetração tecidual, melhor atividade contra gram-positivos e maior ligação a proteínas, em relação a outras tetraciclinas (BRYSKIER, 2005). Essas características fazem com que seja muito utilizada no tratamento de bactérias intracelulares que acometem os equinos, como *Lawsonia intracellularis*, *Anaplasma phagocytophilum* e *Neorickettsia risticii* (CASTILLO, 2013; MAGDESIAN, 2015).

Apesar das tetraciclinas serem consideradas teratogênicas, na medicina humana há evidências que a doxiciclina pode ser utilizada com segurança em mulheres gestantes e seus neonatos (CROSS et al., 2016). Em equinos, existem poucos estudos avaliando o uso de antibacterianos durante a gestação (MACPHERSON et al., 2012; MACPHERSON et al., 2017; MURCHIE et al., 2006). Com relação à doxiciclina, bem como qualquer outra tetraciclina, não existem dados na literatura sobre seu uso em éguas gestantes.

A necessidade de tratamentos prolongados com fármacos podem gerar efeitos colaterais, como alteração de enzimas renais e hepáticas que caracterizam danos a estes órgãos. O objetivo do presente estudo foi avaliar os parâmetros hematológicos e bioquímicos de éguas gestantes submetidas a administração de doxiciclina durante o último mês de gestação.

2. METODOLOGIA

Foram utilizadas sete éguas gestantes saudáveis do plantel do Centro de Ensino e Experimentação em Equinocultura da Palma (CEEEP/UFPEL). Aos 320 dias de gestação foi iniciado tratamento com doxiciclina na dose de 10 mg/kg, a cada 12hs, por via oral. Esse tratamento foi mantido até o momento do parto, sendo as éguas avaliadas clinicamente todos os dias antes da administração da doxiciclina.

Para avaliação hematológica e bioquímica foram coletadas amostras de sangue em tubos com EDTA (sangue total) e sem anticoagulante (soro) nos

seguintes momentos: antes da administração da primeira dose de doxiciclina, 7 e 14 dias após o início do tratamento e 7 dias após o parto. As amostras de sangue total foram encaminhadas imediatamente ao laboratório de análises clínicas do hospital veterinário para processamento do hemograma. Os tubos sem anticoagulante foram centrifugados a 10000RPM por 10 minutos e o soro foi armazenado em freezer a -20°C para posterior análise bioquímica, realizada no analisador bioquímico automático Labmax Plenno (Labtest, Belo Horizonte, Brasil). Foram dosadas as principais enzimas e metabólitos de avaliação renal e hepática em equinos, sendo estas: aspartato aminotransferase (AST), gamaglutamil transferase (GGT), ureia, creatinina e bilirrubinas direta, indireta e total.

Os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para avaliação da normalidade. Análise de variância simples foi aplicada às variáveis paramétricas e, quando houve diferença estatística ($P < 0,05$), suas médias foram comparadas utilizando Teste de Tukey. Transformação logarítmica foi empregada às variáveis não-paramétricas (proteína plasmática total e bilirrubina indireta), para que pudessem ser analisadas. Todas essas avaliações foram realizadas no software Statistix 10.0 (Analytical Software, Tallahassee, FL, USA). Os valores estão expressos em média \pm erro padrão (EP).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Não foram observadas alterações clínicas nas éguas tratadas, assim como não foram observadas alterações na maior parte dos parâmetros bioquímicos séricos das éguas gestantes (Tabela 1). O único parâmetro em que foi observada diferença entre os momentos foi a creatinina. A creatinina é um subproduto do metabolismo muscular, sendo filtrada da circulação quase que completamente pelos rins e excretada na urina (KANEKO, 2008). No presente estudo, houve diminuição no valor da creatinina sete dias após o parto em relação aos outros momentos de coleta. Diversos autores encontraram resultados semelhantes em éguas gestantes saudáveis, relacionando os valores mais altos pré-parto à produção de creatinina pela unidade feto-placentária (HURA et al., 2017; MARIELLA et al., 2014). Deve-se ressaltar ainda que os valores encontrados nos momentos pré-parto no presente trabalho estão dentro do fisiológico da espécie (1,2 – 1,9mg/dL) (KANEKO, 2008), bem como a média pós-parto é similar aos valores encontrados por Hura et al., 2017 (0,89mg/dL). Valores de creatinina sérica abaixo da referência não apresentam significado clínico.

O teor sérico de ureia é influenciado por alterações das suas taxas de excreção (renal e extra-renal) e de produção hepática (KANEKO, 2008). Seus valores de referência tendem a variar entre populações estudadas especialmente por diferenças na alimentação dos animais. No presente estudo, os valores encontrados foram semelhantes aos observados por Cancelier (2017) em estudo com éguas gestantes da raça crioula, não demonstrando qualquer alteração em relação ao fisiológico para a espécie.

Baseado nos valores de AST, GGT e bilirrubinas entre os momentos estudados, pode-se afirmar que não ocorreu dano hepático. Demonstrando, assim, a segurança da doxiciclina na posologia utilizada.

Os valores hematológicos encontrados no presente trabalho estão dentro do fisiológico para a espécie equina e não foi observada diferença entre momentos (Tabela 2). Mariella et al., 2014 obteve dados semelhantes em estudo com éguas gestantes sadias.

Tabela 1. Média±EP dos valores das enzimas hepáticas e renais de éguas com 320, 327 e 334 dias de gestação e 7 dias pós-parto.

Bioquímica sérica	Tempo gestacional			Pós-parto
	320 dias (n=7)	327 dias (n=6)	334 dias (n=4)	7 dias (n=6)
Creatinina (mg/dL)	1,36±0,08 ^A	1,55±0,08 ^A	1,58±0,10 ^A	0,97±0,09 ^B
Ureia (mg/dL)	49±2	47±2	45±3	42±2
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,64±0,07	0,74±0,08	0,74±0,09	0,59±0,08
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,83±0,14	0,90±0,16	1,08±0,19	0,54±0,16
Bilirrubina total (mg/dL)	1,47±0,20	1,64±0,22	1,82±0,26	1,13±0,22
GGT (U/L)	17±1	14±1	13±1	16±1
AST (U/L)	235±10	237±11	246±14	277±11

EP: erro padrão da média; Letras maiúsculas diferentes indicam diferença estatística entre momentos (P<0,05).

Tabela 2. Média±EP dos parâmetros hematológicos de éguas com 320, 327 e 334 dias de gestação e 7 dias pós-parto.

Hematologia	Éguas			
	320 dias (n=6)	327 dias (n=5)	334 dias (n=3)	7 dias pós- parto (n=6)
Hemácias (x10 ⁶ /μL)	6,54±0,28	7,01±0,31	7,51±0,40	6,88±0,28
Hemoglobina (g/dL)	10,93±0,35	11,66±0,38	11,67±0,50	10,93±0,35
Hematócrito (%)	32,18±0,84	33,00±0,93	34,43±1,20	31,05±0,84
Concentração de Hemoglobina Globular Média (%)	34,00±0,48	35,30±0,53	33,88±0,67	34,37±0,48
Proteína Plasmática Total (g/dL)	8,04±0,47	8,16±0,47	7,67±0,61	7,88±0,47
Plaquetas (x10 ³ /μL)	146±30,34	176±33,23	260±42,90	149±30,34
Leucócitos Totais (x10 ³ /μL)	10.453±602	11.180±659	11.400±851	10.578±602
Neutrófilos Segmentados (x10 ³ /μL)	6.995±634	7.064±694	6.435±897	6.733±634
Linfócitos (x10 ³ /μL)	2.992±312	3.383±342	4.215±442	2.982±312

EP: erro padrão da média

4. CONCLUSÕES

Baseado nos resultados do presente trabalho pode-se concluir que a administração de doxiciclina no último mês de gestação, a cada 12 horas, não

promoveu alterações hematológicas ou nas enzimas renais e hepáticas das éguas estudadas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRYSKIER, A. Tetracyclines. In: BRYSKIER, M.D.A. **Antimicrobial agents: Antibacterials and Antifungals**. Washington, DC:ASM Press, 2005. Cap. 24, p. 642-646.

CANCELIER, C. D. de L. **Hematologia, bioquímica e metabolismo oxidativo em éguas gestantes da raça crioula**. 2017. 64f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Curso de Pós Graduação em Ciência Animal, Universidade do Estado de Santa Catarina.

CASTILLO, J.R.E. del. Tetracyclines. In: GIGUÈRE, S.; PRESCOTT, J.F.; DOWLING, P.M. **Antimicrobial therapy in veterinary medicine**. Hoboken: WileyBlackwell, 2013. Cap. 15, p. 257-268.

CROSS, R.; LING, C.; DAY, N.P.J.; et al. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? **Expert opinion on drug safety**, v.15, n.3, p.367-382, 2016.

HURA, V.; NOVOTNÝ, F.; VALOCKÝ, I.; BOLDIŽÁR, M.; BÍLEK, J.; HORŇÁKOVÁ, P.; VILHANOVÁ, Z.; HORŇÁK, S.; PETROVIČ, V. Changes of biochemical environment and body weight in healthy periparturient Lipizzan mares. **Acta Veterinaria Brno**, v.86, p.67-74, 2017.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry Of Domestic Animals**. San Diego: Academic Press Inc, 2008.

MACPHERSON, M.L.; GIGUERE, S.; HATZEL, J.N. et al. Disposition of desfuroylceftiofur acetamide in serum, placental tissue, fetal fluids, and fetal tissues after administration of ceftiofur crystalline free acid (CCFA) to pony mares with placentitis. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.36, n.1, p.59-67, 2012.

MACPHERSON, M.L.; GIGUERE, S.; POZOR, M.A. et al. Pharmacokinetics of ceftiofur sodium in equine pregnancy. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.40, n.6, p.1-7, 2017.

MAGDESIAN, K.G. Update on antimicrobial selection and use. In: SPRAYBERRY, K.A.; ROBINSON, N.E. **Robinson's current therapy in equine medicine**. St. Louis, MO: Elsevier Saunders, 2015. Cap. 33, p. 144-149.

MARIELLA, J.; PIRRONE, A.; GENTILINI, F.; CASTAGNETTI, C. Hematological and biochemical profiles in Standardbred mares during peripartum. **Theriogenology**, v.81, p.526-534, 2014.

MURCHIE, T.A.; MACPHERSON, M.L.; LEBLANC, M.M. et al. Continuous monitoring of penicillin G and gentamicin in allantoic fluid of pregnant pony mares by in vivo microdialysis. **Equine Veterinary Journal**, v.38, n.6, p.520-525, 2006.