

ESTUDO DO LEUCOGRAMA COMO MONITOR DO 2-1 FOSFATO DISSÓDICO DE BETAMETASONA E DO FOSFATO DISSÓDICO/ACETATO DE DEXAMETASONA, EM CÃES QUE RECEBERAM TRANSPLANTES COM CÓRNEAS DE SUÍNOS ¹

Nilo Sérgio Troncoso Chaves², Paulo Sérgio de Moraes Barros³, Apóstolo Ferreira Martins², Eugênio Gonçalves de Araújo², Larissa Franco de Araújo⁴, Duvaldo Eurides⁵ e Clausmir Zanetti Jacomini⁶

ABSTRACT

White Blood Count as a 2-1 Betamethasone Dissodic Fosfate and Dexamethasone Dissodic Fosfate/Acetate Monitor in Swine Cornea Transplanted Dogs

Ten mixed breed dogs, with a 10 kg average weight were selected at Centro de Zoonoses de Goiânia. After being examined and considered healthy, the dogs were enumerated from 11 to 20 on their collars. Each animal had swine cornea implanted into the left eye. The swine cornea was obtained at Casa de Banha Caçula, a slaughterhouse, and conserved in humid chamber during a maximum 6 hour period. Each animal received 4 mg dissodic fosfate/acetate dexamethasone IM and was instilled one drop of gentamycin sulphate/betamethasone dissodic fosfate, mantaining ocular medication 4 times/day and intramuscular medication once a week until euthanasia. Each animal had blood sample collected on day 0, before surgery, and on day 14 and 28 to analyse white blood count as a monitor of corticosteroids, imunocellular supressor drugs. From ten blood samples collected on day 0, 80% didn't present any alterations, 10% presented leukocytosis with neutrophilia and 10% weren't submitted to analysis. Due to the fact that three animals had ben euthanized between days 14 and 21, these samples (40%), were analized and compared with these collected on day 0. Five animals (50%) had their samples examined on day 28. On both days 14 and 28, there were 100% neutrophilia, 100% eosinophilia and 44,4% lymphocytopenia, indicating imunocellular supression.

KEY WORDS: Corticosteroids, xenotransplants, cornea, canine and swine.

1 - Entregue para publicação em outubro de 1996. Trabalho parcial de tese.

2 - Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás, Cx. Postal 131, CEP 74001-970 - Goiânia-GO.

3 - Departamento de Cirurgia/FMZ/USP-SP.

4 - Bolsista da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás.

5 - Universidade Federal de Uberlândia.

6 - Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás.

RESUMO

Foram utilizados dez cães, sem raça definida, com peso médio de 10kg, selecionados no Centro de Zoonoses de Goiânia. Após serem examinados e considerados sadios, foram numerados de 11 a 20 na respectiva coleira. Cada animal, a seu tempo, teve implantada no olho esquerdo córnea de suíno, este abatido no frigorífico Casa de Banha Caçula. A córnea foi conservada em câmara úmida pelo período máximo de seis horas. Cada cão recebeu, antes da cirurgia, 4mg por via intramuscular de fosfato dissódico/acetato de dexametasona e uma gota de sulfato de gentamicina/fosfato dissódico de betametasona. Foi conservado o uso da medicação ocular 4 vezes/dia e a intramuscular semanalmente, até o sacrifício do cão. Cada animal teve uma amostra de sangue colhida no dia 0, antes da cirurgia, uma no 14° e outra no 28° dia, para o estudo do leucograma, como monitor dos corticosteróides. Nas dez amostras colhidas no dia 0, 80% não apresentaram alterações, já 10% apresentaram leucocitose com neutrofilia e 10% não foram analisadas. Como três animais foram sacrificados no intervalo do 14° ao 21° dia, estas amostras (40%), foram analisadas e comparadas com aquelas do tempo 0. Cinco animais (50%) tiveram suas amostras examinadas no 28° dia. Tanto no 14° como no 28° dia encontraram-se 100% de neutrofilia, 100% de eosinopenia e 44,4% de linfocitopenia, num sinal clássico de supressão imunocelular. PALAVRAS-CHAVE: Corticosteróides, xenotransplantes, córnea, canino e suíno.

INTRODUÇÃO

Os corticóides são classicamente usados no pós-operatório dos transplantes de córnea, como supressores imunocelulares, em forma de colírios ou associados por via interna ou externa, agindo como inibidores dos linfócitos T da córtex dos linfonodos; porém os corticóides de depósito são preteridos para os animais. Na tentativa de observar a ação destes nos xenotransplantes de córnea nos cães e monitorá-los através do hemograma, realizou-se este trabalho.

Rocha *et al.* (1975), após realizarem testes *in vitro* de inibição de linfócitos com prednisolona, concluíram que esta droga inibe apenas uma pequena parcela de linfócitos T, procedentes da cortical dos linfonodos, preservando íntegros os linfócitos T córtico-resistentes da medula e os linfócitos B. Os autores responsabilizaram os linfócitos T córtico-resistentes pela imunidade celular, inclusive a reação (receptor x enxerto).

Jasper & Jain (1965), Miller (1982), Ettinger (1992), Booth & Macdonald (1993), Nelson & Couto (1994) afirmaram que o uso de corticosteróides como depressores celulares causam neutrofilia, linfocitopenia, eosinopenia e monocitose. O aumento do número de leucócitos se dá devido à liberação de neutrófilos maduros da reserva da medula óssea e por redução da migração dos mesmos para os tecidos, bem

como a migração do compartimento marginal para o compartimento central dos vasos, o que acarreta um falso aumento do número total de leucócitos. Os corticóides podem induzir o desaparecimento dos linfócitos da corrente sanguínea, devido a sua redistribuição para a medula óssea e para outros locais. Prejudicam a produção dessas células na medula, no timo e no centro germinativo, afetam também a linfopoiese e provocam atrofia linfóide. Os linfócitos de vida curta são mais sensíveis que os de vida longa. Os corticóides reduzem numericamente os eosinófilos devido à inibição da histamina liberada pelos mastócitos nas regiões lesadas, minimizando a atração dos eosinófilos para o foco. Os corticosteróides diminuem a migração dos monócitos para os tecidos nos processos inflamatórios e parecem interferir no reconhecimento do antígeno pelo macrófago, bem como a fagocitose.

Jasper & Jain (1965) relataram que outra forma de leucocitose pode acontecer nos cães, quando hospitalizados ou confinados. Isto acontece devido ao incremento de vários tipos de leucócitos, mascarando uma doença ou as situações de *stress*.

Jain (1994) justificou que a monocitose pode ocorrer ocasionalmente em resposta aos corticóides exógenos. Os monócitos de uma forma geral desaparecem da corrente sanguínea em doenças inflamatórias agudas dos animais, mas é uma característica do uso do corticóide no cão.

Nelson & Couto (1994) afirmaram que a dexametasona é sete a oito vezes mais potente que a prednisona. Para a supressão imunocelular, a dose de prednisona é de 2 a 4 mg/kg, de sete a dez dias, quando associada a outras drogas. Os efeitos colaterais do tratamento com esta droga incluem hiperadrenocorticismos iatrogênico, ulceração gastrointestinal, infecções recidivantes e pancreatites. Já Ettinger, em 1992, afirmou que as únicas justificativas racionais para o uso dos corticóides de lenta liberação seriam a falta de cooperação do dono ou paciente irascível. Estas drogas, quando administradas por via intramuscular, necessitariam de 45 dias para que 86% fossem eliminadas; ainda assim a supressão benéfica dos sintomas de inflamação somente persistiriam de uma a três semanas. Descreveu ainda polifagia, poliúria, polidipsia, obesidade, alopecia, acne, fraqueza e atrofia muscular, diarreia, edema, dificuldade de cicatrização, convulsões e perfurações do colo como sintomas associados ao hiperadrenocorticismos iatrogênico.

MATERIAL E MÉTODOS

Após serem submetidos às ceratoplastias xenógenas, cada um dos 10 (dez) cães recebeu, durante o pós-operatório, uma gota de 2-1 fosfato dissódico de betametasona/sulfato de gentamicina colírio no olho operado, quatro vezes por dia, até o sacrifício. Cada animal recebeu também, antes da cirurgia e depois semanalmente até o sacrifício, 4 mg por via intramuscular de fosfato dissódico/acetato de dexametasona. Foram colhidas amostras de sangue (3 ml+1 gota de EDTA) para o hemograma no dia 0, antes

da cirurgia e suas interpretações foram comparadas àquelas colhidas no dia do sacrifício de cada animal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das amostras de sangue colhidas no tempo 0, 80% não apresentaram alterações, 10% apresentaram leucocitose com neutrofilia absoluta e 10% não foram analisadas. Três animais foram sacrificados no 14° dia, com amostras (44,44%) analisadas e comparadas àquelas do tempo 0. Já cinco animais terminaram vivos o experimento e tiveram suas amostras no 28° dia analisadas e comparadas às do tempo 0. Independente do dia da coleta das amostras finais de sangue, encontraram-se as seguintes alterações leucocitárias: neutrofilia (100%), eosinopenia (100%), linfocitopenia (44,44%), conforme Tabela 1. Encontraram-se ainda sinais de hiperadrenorticismismo secundário, representados por alopecia (2 cães), diarreia com sangue (3 cães), perda de peso (10 cães), fraqueza muscular (10 cães) e necrose de gengiva (3 cães) (Figuras 1, 2 e 3).

As alterações encontradas no quadro leucocitário nas amostras de sangue dos cães, colhidas no dia de seus sacrifícios, corroboram com Jasper & Jain (1965), Rocha *et al.* (1975), Miller (1982), Ettinger (1992), Booth & Macdonald (1993), Nelson & Couto (1994), que também descreveram estas alterações e concordam que, embora os corticóides sejam inibidores de linfócitos T procedentes da cortical dos linfonodos, eles não deprimem aqueles córtico-resistentes da medula e os linfócitos B. Portanto, nem sempre ter-se-á linfocitopenia com o uso destas drogas. Entretanto a monocitose, descrita pelos mesmos autores, não foi encontrada em nenhuma amostra.

A leucocitose com neutrofilia, ocorrida em 11,11% das amostras analisadas no tempo 0, coincide com a afirmação de Jasper & Jain (1965), que descrevem esta alteração em decorrência de hospitalização ou enjaulamento, mascarando doenças ou situações de *stress*.

A dose do corticóide de depósito usada nos cães foi baseada na relação de 1 para 8 da dexametasona para a prednisona, conforme informação de Nelson & Couto (1994). Como a média de peso dos cães era de 10 kg, foi usado de 4 a 5 mg/animal/semana. Embora Ettinger (1994) limite o uso do corticóide de lenta liberação, optou-se por esta alternativa pela praticidade e pela certeza do uso da dose preconizada. Mesmo que a dose do corticóide tenha sido criteriosamente definida, a partir da segunda semana de uso, os animais apresentaram sinais de hiperadrenocorticismismo iatrogênico, fatos estes que coincidem parcialmente com aqueles descritos por Ettinger (1992), Nelson & Couto (1994). Acredita-se que a iatrogenia deveu-se à potencialização da dose, em função do uso prolongado da droga em forma de colírio, desprezada para efeito de cálculo.

Tabela 1. Interpretações do leucograma aos 0, 14° e 28° dias, nas amostras de sangue dos cães xenotransplantados com córneas de suínos e tratados com sulfato de gentamicina/2-1 fosfato dissódico de betametasona colírio e fosfato de dexametasona/acetato de dexametasona via intramuscular, em junho de 1995, Goiânia-GO.

CÃES	INTERPRETAÇÃO		
	0	14°	28°
11	–	–	Neutrofilia; eosinopenia
12	–	–	Neutrofilia; eosinopenia
13	Leucocitose; neutrofilia; eosinofilia; monocitose	–	Neutrofilia; eosinopenia
14	–	Leucocitose; eosinopenia neutrofilia	–
15	–	–	Neutrofilia; eosinopenia; linfocitopenia
16	–	Neutrofilia; eosinopenia; linfocitopenia	–
17	–	Neutrofilia; eosinopenia; linfocitopenia	–
18	–	Neutrofilia; eosinopenia	–
19	S/C	S/C	–
20	–	–	Neutrofilia; eosinopenia; linfocitopenia



Figura 1 - Alopecia

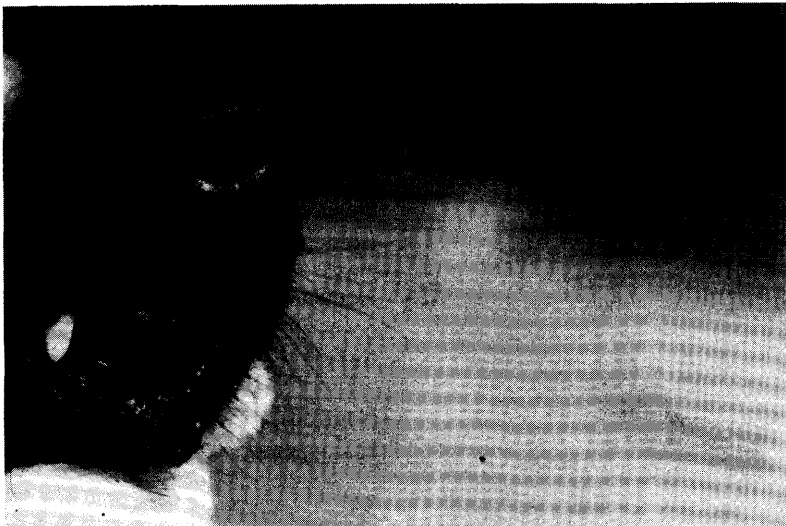


Figura 2 - Necrose de gengiva e lábio inferior



Figura 3 - Emagrecimento progressivo

CONCLUSÕES

O uso do fosfato dissódico/acetato de dexametasona na dose de 4 mg/animal/semana, por via intramuscular, e do 2-1 fosfato dissódico de betametasona/sulfato de gentamicina colírio, no final do experimento, provocou neutrofilia (100%), eosinopenia (100%) e linfocitopenia (44,44%), num sinal claro de supressão imunocelular.

O uso do fosfato dissódico/acetato de dexametasona na dose de 4 mg/animal/semana, por via intramuscular, e do 2-1 fosfato dissódico de betametasona/sulfato de gentamicina colírio, já na segunda semana, provocou sinais de hiperadrenocorticismismo iatrogênico, representado por alopecia, diarreia com sangue, perda de peso, fraqueza e atrofia muscular, necrose de pele e necrose de gengiva, sinais estes responsáveis pelo sacrifício abreviado de três unidades experimentais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Booth, N. H. & E. L. Macdonald. 1992. Farmacologia e terapêutica veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Koogan. 997 p.

- Ettinger, J. S. 1992.** Tratado de medicina interna veterinária - Moléstia do cão e do gato. 3. ed. California: Ed. Manole Ltda. 573 p.
- Jain, C. N. 1993.** Essentials of veterinary haematology. Philadelphia: Lea & Fibeger. 417 p.
- Jasper, D, E. & C. N. Jain. 1965.** The influence of adrenocorticotrophic hormone and prednisolone upon marrow and circulation leucocytes in the dog, Am. J. Ophthalm, 26:844.
- Miller, O.1982.** Farmacologia clínica e terapêutica. 13 ed. São Paulo, Liv: Ateneu Ltda. 796 p.
- Nelson, R. W. & C. G. Couto. 1994.** Fundamento de medicina interna de pequenos animais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 737 p.
- Rocha, H. R., L.J. Antunes & P. G. Galvão. 1975.** Corticothérapie oeil, lymphocyt T e B. Bull Mém. Soc. Fr. Ophthalmol, 87 : 50-7.