EDILSON ISIDIO DA SILVA JUNIOR

Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino

SÃO PAULO

2020

EDILSON ISIDIO DA SILVA JUNIOR

Efeito da Gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Prof. Dr. Archivaldo Reche Junior

São Paulo

2020

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 3932
FMVZ

Silva Junior, Edilson Isidio da
Efeito da Gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino / Edilson Isidio da Silva Junior. – 2020.
99 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2020.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.
Área de concentração: Clínica Veterinária.
Orientador: Prof. Dr. Archivaldo Reche Junior.

1. Gato. 2. Ansiedade. 3. Sedação. 4. Medo. Medicação. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Maria Aparecida Laet, CRB 5673-8, da FMVZ/USP.

ERRATA

SILVA JUNIOR, E. I. **Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino**. [Gabapentin effect in a single dose on stress parameters in the feline patient]. 2020. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020..

Página	Onde se lê	Leia-se
Resumo	SILVA JUNIOR, E. I**. Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino**. [Gabapentin effect in a single dose on stress parameters in the feline patient]. 2020. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020..	SILVA JUNIOR, E. I. **Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino**. [Gabapentin effect in a single dose on stress parameters in the feline patient]. 2020. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.
Abstract	SILVA JUNIOR, E. I. **Gabapentin effect in a single dose on stress parameters in the feline patient**. [Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino]. 2020. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.	SILVA JUNIOR, E. I. **Gabapentin effect in a single dose on stress parameters in the feline patient**. [Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino]. 2020. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse do paciente felino.", protocolada sob o CEUA nº 3823100719 (ID 006902), sob a responsabilidade de **Archivaldo Reche Junior** *e equipe; Edilson Isidio da Silva Junior* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 14/08/2019.

We certify that the proposal "Gabapentin effect in a single dose on stress parameters in the feline patient.", utilizing 40 Cats (males and females), protocol number CEUA 3823100719 (ID 006902), under the responsibility of **Archivaldo Reche Junior** *and team; Edilson Isidio da Silva Junior* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 08/14/2019.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 06/2019 a 12/2019 Área: Clínica Médica Veterinária

Origem: Animais de proprietários
Espécie: Gatos sexo: Machos e Fêmeas idade: 1 a 8 anos N: 40
Linhagem: Qualquer Peso: 2 a 8 kg

Local do experimento: FMVZ - USP e Centro veterinário Butantã

São Paulo, 26 de fevereiro de 2020

Prof. Dr. Marcelo Bahia Labruna
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Camilla Mota Mendes
Vice-Coordenador
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: SILVA JUNIOR, Edilson Isidio

Título: **Efeito da Gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Data: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me proporcionado as oportunidades que tive; e a minha família, que sempre me apoiou e incentivou. Faço um agradecimento especial a minha mãe, Maria Marly Duarte, que sempre foi e será meu exemplo de esforço e trabalho.

Um agradecimento especial ao meu orientador Archivaldo Reche Junior, que sempre foi e será um exemplo de profissional na medicina veterinária, por ter aceitado me orientar e ter demonstrado imensa paciência e atenção em todos os momentos.

Agradeço aos colegas, estagiários e médicos veterinários e docentes, Raquel Fukumori, Vanessa Matsumoto, Guilherme Gomes, Arthur Alonso, Yoná Flor, Augusto Nunes, Francisco Pereira, Katia Pimenta, Marcia Barreto, Renata Savarino, Marjorye Sales, Maina Marcelhas, Elidia Zotelli, Andressa Kotleski, Adriana Cortez, Paula Castro, Juliana Nhanharelli, Juliana Lindor, Pedro Hiroshi, Vanessa Uemura, Rodrigo Cruz, Carolina Ghirelli, que de alguma forma colaboraram com esse projeto. Agradeço à professora Viviani De Marco por ter sido uma das minhas inspirações de profissional docente, e por ter me apresentado ao meu orientador. E ao professor Rafael Agopian, por ter sido apoiador e incentivador de todas as fases da minha carreira.

Agradeço à Thais Monteiro e Valdirene Sousa por terem sido minhas auxiliares em diversos momentos de coleta e transporte dos animais.

Agradeço à FMVZ – USP por ter me dado a oportunidade de aprender e crescer como profissional e pessoa, ao longo desses dois anos de mestrado, onde tive o prazer de conhecer e rever pós-graduandos que me ajudaram e me deram apoio e orientação em momentos difíceis. À Isabela Gasparello, Amanda Gomes, Fabio Alves, Caio Duarte, Ricardo Duarte, Ludimila Irina e Mauricio Oliveira.

Ao Centro Veterinário Butantã por me ter cedido espaço para a realização do meu projeto. Ao centro diagnóstico Vet Vision e ao médico veterinário Thiago Osório, que realizou as 160 análises de hemogramas do meu projeto.

Aos colegas Daniel Magalhães e Aluísio Filho, por toda ajuda com o delineamento e análise estatística do projeto.

À CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio ao meu departamento.

A todos os tutores e gatos que participaram desse projeto. Sem vocês nada teria sido possível.

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos.”

ISAAC NEWTON

RESUMO

SILVA JUNIOR, E. I. **Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino**. [Gabapentin effect in a single dose on stress parameters in the feline patient]. 2020. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

O estresse em gatos é um dos entraves da ida desses pacientes ao médico veterinário. Esse problema está relacionado à ocorrência de alterações clínicas e laboratoriais que podem atrapalhar a avaliação do médico veterinário. O presente estudo objetivou analisar a redução de parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados ao estresse durante o transporte e avaliação veterinária, com uso de duas diferentes doses de gabapentina prévias aos procedimentos. Foi realizado um estudo clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controle com 40 gatos hígidos, que foram avaliados clinicamente semanalmente, por quatro semanas, sendo T0 uma avalição domiciliar sem medicação e nas demais etapas os pacientes foram transportados até um ambiente clínico recebendo, 90 minutos antes, uma cápsula que poderia conter placebo, gabapentina 50 mg ou 100 mg. Avaliou-se também parâmetros laboratoriais como glicemia e leucograma. Foram observados efeitos sedativos e adversos após a administração da medicação. Os resultados demonstraram redução de parâmetros nos pacientes medicados, quando comparados ao uso do placebo, como na frequência respiratória ($p < 0,0001$) com valor de diferença média entre 12,35 e 16,9 movimentos respiratórios por minuto e temperatura ($p < 0,001$) com diferença média variando de 0,5 a 0,65°C. Não houve evidências de alterações em pressão arterial sistólica e dosagem de glicemia. Foi observado um maior índice de sedação em pacientes que receberam cápsulas contendo 100 mg de gabapentina. O efeito adverso mais observado durante o estudo foi a ocorrência de quadros eméticos com uso da gabapentina. Foi observado um efeito dose-resposta no que se refere ao efeito sedativo da medicação. Mesmo utilizando doses maiores do que as preconizadas usualmente, os efeitos adversos ocorreram em baixa frequência e sem impactar clinicamente nos pacientes, demonstrando a segurança na utilização da medicação para a finalidade proposta.

Palavras-chave: gato, ansiedade, sedação, medo, medicação.

ABSTRACT

SILVA JUNIOR, E. I. **Gabapentin effect in a single dose on stress parameters in the feline patient.** [Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino]. 2020. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

The stress in cats is one of the obstacles to these patients going to the veterinarian. This problem is related to the occurrence of clinical and laboratory changes that can hinder the veterinarian assessment. This study aimed to analyze the reduction of clinical and laboratory parameters related to stress during transportation and veterinary evaluation, using two different doses of gabapentin prior to the procedures. A prospective, randomized, double-blind, placebo-control clinical trial was conducted with 40 healthy cats, which were clinically evaluated weekly for four weeks, T0 being a home evaluation without medication and in the remaining steps the patients were transported to a clinical environment receiving, 90 minutes before, a capsule that could contain placebo, gabapentin 50 mg or 100 mg. Laboratory parameters such as glycemia and leukogram were also evaluated. Sedative and adverse effects were observed after medication administration. The results showed a reduction of parameters in the patients who were medicated, when compared to the use of the placebo, such as respiratory rate ($p < 0,0001$) with a mean difference between 12,35 and 16,9 respiratory movements per minute and temperature ($p < 0,001$) with a mean difference ranging from 0,5 to 0,65°C. There was no evidence of changes in systolic blood pressure and blood glucose levels. A higher sedation rate was observed in patients who received capsules containing 100 mg of gabapentin. The most adverse effect observed during the study was the occurrence of emetic conditions using gabapentin. A dose-response effect was observed with respect to the sedative effect of medication. Even using higher doses than usually recommended, the adverse effects occurred at a low frequency and without clinical impact on patients, demonstrating the safety in the use of medication for the proposed purpose.

Keywords: cat, anxiety, sedation, fear, medication.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema representativo da migração dos neutrófilos em respostas a excitação decorrente de um fator estressor 17
Figura 2 - Classificação da hipertensão em cães e gatos baseada no risco de lesão em órgão-alvo 18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis observadas nos gatos em ambiente domiciliar (T0) 35
Tabela 2 - Variáveis observadas nos gatos após a administração de placebo ...36
Tabela 3 - Variáveis observadas nos gatos após administração de 50 mg de gabapentina.....37
Tabela 4 - Variáveis observadas nos gatos após administração de 100 mg de gabapentina.....38
Tabela 5 - Análise estatística das variáveis de acordo com cada grupo 39
Tabela 6 - Resultados das análises da frequência cardíaca 40
Tabela 7 - Resultados das análises da frequência respiratória 42
Tabela 8 - Resultados das análises da temperatura 43
Tabela 9 - Resultados das análises da pressão arterial sistólica 45
Tabela 10 - Resultados das análises da glicemia 46
Tabela 11 - Análise estatística do leucograma de acordo com cada grupo 52
Tabela 12 - Resultados das contagens de neutrófilos segmentados 53
Tabela 13 - Resultados das contagens de linfócitos 55
Tabela 14- Resultados das contagens de eosinófilos 56
Tabela 15 - Resultados das contagens de monócitos.....58

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Frequência cardíaca.....41
Gráfico 2 - Frequência respiratória 42
Gráfico 3 - Temperatura.....44
Gráfico 4 - Pressão arterial sistólica 45
Gráfico 5 - Glicemia 47
Gráfico 6 - Facilidade de realização dos procedimentos.....48
Gráfico 7 - Sedação 49
Gráfico 8 - Leucócitos totais.....51
Gráfico 9 - Neutrófilos segmentados.....54
Gráfico 10 - Linfócitos 55
Gráfico 11 - Eosinófilos.....57
Gráfico 12 - Monócitos.....58

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 15

2 REVISÃO DE LITERATURA 16

2.1 DEFINIÇÃO DO ESTRESSE 16

3 HIPÓTESE 28

4 OBJETIVOS 29

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL 29

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS 29

5 MATERIAIS E MÉTODOS 30

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO 30

5.2 ANIMAIS 30

5.3 PROCEDIMENTOS 30

5.4 ANÁLISE ESTÁTISTICA 307

6 RESULTADOS 34

6.1 ANIMAIS 34

6.2 PARÂMETROS CLÍNICOS 35

6.2.1 FREQUÊNCIA CARDÍACA 37

6.2.2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA 42

6.2.3 TEMPERATURA 44

6.2.4 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA 45

6.2.5 GLICEMIA 47

6.2.6 FACILIDADE DE REALIZAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS 48

6.2.7 SEDAÇÃO 49

6.3 LEUCOGRAMA 51

6.3.1 LEUCÓCITOS TOTAIS 51

6.3.2 NEUTRÓFILOS SEGMENTADOS 54

6.3.2 LINFÓCITOS 55

6.3.2 EOSINÓFILOS 57

6.3.2 MONÓCITOS 58

6.4 EFEITOS ADVERSOS 60

7 DISCUSSÃO 61

8 CONCLUSÕES 66

REFERÊNCIAS 67

APÊNDICES 72

ANEXOS 80

1 INTRODUÇÃO

Os felinos são animais de companhia que estão presentes em grande parte dos domicílios brasileiros. Dados do IBGE apontam que 17,7% dos domicílios possuem pelo menos um gato. A pesquisa ainda estima que em 2013 a população de gatos em território nacional seria cerca de 22,1 milhões (IBGE, 2015).

Dados demostram a importância que a população de felinos representa no mercado pet não somente no Brasil, mas a nível global. Diante disso os cuidados com esses pacientes têm crescido progressivamente. Todavia, um dos principais empecilhos relatados pelos tutores, que resistem a procura por atendimento veterinário, se relaciona ao estresse do transporte e durante o atendimento (HOYUMPA VOGT et al., 2010).

Medidas que impactem em um melhor manejo e atenção ao paciente, como mudanças de rotina e treinamento de equipe, podem contribuir para um maior bem-estar do animal e redução do estresse (RODAN et al., 2011).

A gabapentina é um fármaco anticonvulsivante, utilizado no tratamento de dor neuropática e distúrbio bipolar em seres humanos (MOORE et al., 2011).

Um estudo recente demonstrou que doses únicas de gabapentina administradas antes do transporte podem auxiliar na redução do estresse, porém mais estudos são necessários para se identificar doses eficazes e seguras para esses pacientes (VAN HAAFTEN et al., 2017).

Apesar das análises da farmacocinética da gabapentina em gatos, o valor de concentração plasmática efetiva no tratamento dos pacientes continua a ser desconhecido. As doses usuais de até 10mg/kg não demonstram atingir níveis adequados para eficácia da droga. Portanto investigações da eficácia com doses diferentes se fazem necessárias (ADRIAN et al., 2018).

Por meio desse estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controle, objetivou-se averiguar se a utilização de duas diferentes doses de gabapentina administradas previamente à realização da consulta ou coleta de exames laboratoriais de gatos minimiza o estresse durante o manejo do paciente e consequentemente reduz alterações clínicas e laboratoriais provenientes do transporte e contenção.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO DO ESTRESSE

O estresse pode ser definido como uma resposta adaptativa a estímulos nocivos, levando a uma quebra do estado de homeostase. Este é subdividido em fases, sendo a primeira delas a fase de alerta, onde ocorre uma reação fisiológica desencadeada pela atividade da medula adrenal e resposta da hipófise adrenocortical, uma segunda fase denominada fase de resistência na qual o corpo se prepara para responder a um estressor, e uma última fase chamada de exaustão, que ocorre devido a uma incapacidade do organismo em responder a um estímulo estressor excessivo, também chamado de estresse crônico (SELYE, 1956).

O estresse é um fenômeno extremamente complexo, que pode ser avaliado de diversas formas e pontos de vista, perspectivas biológicas ou sociais, verificando elementos individuais, tais como, fator estressor, relação cognitiva ou as consequências e alterações que o mesmo gera no funcionamento do organismo (PEREIRA, 2013).

Um animal pode ser colocado em condição de estresse devido a condições ambientais, como por exemplo, fatores climáticos, nutricionais, sociais e devido a mudanças fisiológicas. Observando-se por esse ponto de vista, tal condição denota que o indivíduo que sofre estresse é considerado anormal e que tal acontecimento é indesejado (HAFEZ, 1968).

Diversos mediadores são liberados em resposta a um fator estressor como neurotransmissores, neuropeptídios e hormônios esteroides. Esses podem influenciar áreas neuronais específicas e até mesmo se sobrepor em relação a receptores celulares (BARAM; JOELS, 2010).

Podemos organizar a ocorrência do quadro de estresse em duas respostas hormonais principais, que explicam as principais alterações endócrinas que ocorrem em tal situação: a resposta relacionada às catecolaminas, como norepinefrina e epinefrina, e a mediada por glicocorticoides (MICHAEL et al., 2007). A reposta relacionada às catecolaminas, também chamada de resposta de luta ou fuga, resulta em uma série de efeitos imediatos que mantêm o animal em um estado de alerta. Fisiologicamente, o que ocorre é uma descarga de norepinefrina e epinefrina pela área medular da glândula adrenal, que se ligam a receptores celulares específicos gerando

efeitos como o aumento da capacidade visual, redução da atividade visceral, maior fluxo sanguíneo cerebral e pulmonar, efeito catabólico sobre as reservas de glicogênio, vasodilatação muscular, aumento da frequência cardíaca, vasoconstrição periférica e piloereção. Tais acontecimentos no organismo estão relacionados À capacidade do indivíduo em responder de maneira imediata a uma ameaça iminente que venha a ocorrer (MICHAEL et al., 2007).

Dentre os principais glicocorticoides liberados estão o cortisol e a corticosterona. A cascata de liberação hormonal é iniciada com a estimulação do núcleo paraventricular hipotalâmico, que envolve dentre os principais hormônios o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a arginina vasopressina (AVP). Esses hormônios, seguem até a hipófise onde se ligam a receptores estimulando o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que irá estimular a liberação de glicocorticoides pela zona fasciculada localizada na cortical adrenal (HERMAN, 2011).

Os glicocorticoides possuem diferentes funções, atuando na transcrição gênica de proteínas, no aumento das concentrações de glicose sanguínea, acarretando alterações comportamentais, inibindo o crescimento e a reprodução, e gerando efeito de modulação sobre o sistema imunológico do indivíduo (ROMERO, 2004).

Apesar de ocorrer uma liberação de glicocorticoides e catecolaminas em eventos estressantes, a maneira como esses hormônios são liberados pode variar de acordo com diversos fatores, como o agente estressor, o estado de saúde do indivíduo, o nível de excitabilidade e o comportamento individual (GOLDSTEIN; KOPIN, 2007).

2.2 ALTERAÇÕES CLÍNICAS PROVENIENTES DO ESTRESSE

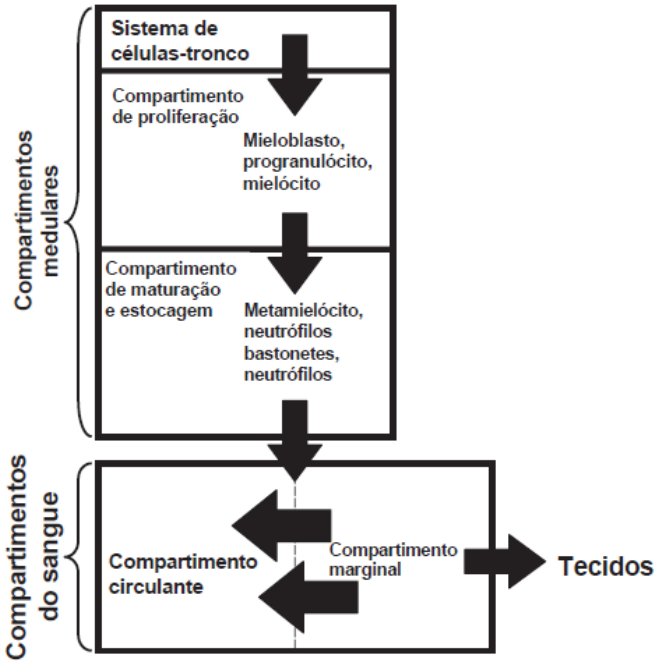
2.2.1 HEMOGRAMA

Sabe-se que o estresse é causador de diversas alterações no organismo dos gatos, muitas vezes levando à ocorrência de achados laboratoriais como o leucograma de estresse, que ocorre em consequência de um processo de excitação induzida normalmente por fatores como o transporte ou a contenção do paciente para a coleta de sangue (THRALL et al., 2012).

A alteração mais comum está relacionada à liberação de epinefrina, também conhecida como leucocitose fisiológica ou resposta de luta ou fuga. A liberação dessa

catecolamina culmina em alterações cardiovasculares e em consequente desvio dos leucócitos do compartimento marginal para o circulatório (figura 1). Visualizamos então no exame de leucograma um aumento evidente no número de leucócitos, principalmente neutrófilos e linfócitos (THRALL et al., 2012).

Figura 1. Esquema representativo da migração dos neutrófilos em resposta à excitação decorrente de um fator estressor



Fonte: THRALL et al. (2012).

Outra alteração comumente observada em gatos é a pseudo-trombocitopenia, sendo reportada em cerca de 68% das amostras da espécie. Muitas vezes a contagem do número de plaquetas pode ser alterada devido à presença de agregados plaquetários na amostra, que por sua vez levam a uma contagem incorreta no número de células por equipamentos automáticos. A ocorrência de trombocitopenia verdadeira em gatos é rara e sua diferenciação com alterações pré-analíticas que podem ser geradas por dificuldades na coleta, muitas vezes associada ao estresse e à contenção do paciente devem ser um diferencial na interpretação do exame (NORMAN et al., 2001; WILLIAMS; ARCHER, 2016).

Os valores de referência são fator importante para a interpretação dos exames hematológicos. Para uma correta interpretação clínica, os resultados devem ser

analisados detalhadamente, para se inferir a ocorrência de alterações decorrentes do estresse (THRALL et al., 2012).

2.2.2 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

A mensuração da pressão arterial sistêmica é outro parâmetro que pode sofrer interferência de alterações autonômicas influenciadas por medo, estresse ou excitação, fator difícil de controlar em ambiente clínico, o que pode dificultar a obtenção de resultados fidedignos (SPARKES et al., 1999).

A hipertensão arterial decorrente de fatores relacionados a alterações no sistema nervoso autônomo como as provenientes do estresse ou de quadros de ansiedade são denominadas de hipertensão situacional. São quadros não persistentes em condições tranquilas ao paciente, ou seja, não requerem de tratamento, porém devem ser avaliados com cautela já que podem induzir a um equívoco quanto ao diagnóstico de um quadro patológico (CUSPIDI et al., 2016).

Os valores de referência da pressão arterial foram revistos em um último consenso, além do valor obtido nas mensurações, foi levada em consideração a redução do risco de lesões em órgãos-alvo (figura 2) (ACIERNO et al., 2018).

Figura 2. Classificação da hipertensão em cães e gatos baseada no risco de lesão em órgão-alvo

Normotenso (risco mínimo)	**PAS < 140 mm Hg**
Pré-hipertenso (risco baixo)	PAS 140 – 159 mm Hg
Hipertenso (risco moderado)	PAS 160 – 179 mm Hg
Hipertensão severa (risco alto)	PAS ≥ 180 mm Hg

Fonte: Adaptado de ACIERNO et al. (2008).

As principais técnicas utilizadas na mensuração da pressão arterial são o método doppler e o método oscilométrico. O método doppler mostra-se mais preciso, porém necessita da colaboração do gato para ser realizado. Enquanto o método oscilométrico é mais indicado aos animais mais agressivos e menos tolerantes ao manuseio, porém demonstra menor precisão nas mensurações (STEPIEN, 2011).

A correta avaliação da pressão arterial através de método oscilométrico, ou Doppler, depende da escolha correta do manguito no momento da mensuração. Para determinação da mesma, é utilizada a mensuração da circunferência do membro que será avaliado; o manguito será aquele que apresentar 40% da mensuração obtida. A utilização de um manguito de tamanho incorreto poderá implicar em erros diagnósticos (STEPIEN, 2011).

Para que ocorra redução da ansiedade, o melhor método de mensuração deverá ser escolhido, assim como manter o gato em uma posição confortável, sendo que a maioria dos pacientes tem preferência pelo decúbito esternal ou sentados. A mensuração deverá ser repetida pelo menos cinco vezes para a realização de uma média (SANSOM, 1998).

2.2.3 GLICEMIA

O processo de excitação está relacionado à liberação de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina), além de estímulos para a liberação de hormônio do crescimento (GH), inibição da secreção de insulina e estímulo da glicogenólise, corroborando a um quadro de hiperglicemia transitória. A ocorrência de estresse, pode estar relacionada com procedimentos como coleta de sangue, e gerar níveis séricos de glicose de 300 mg/dL ou mais, em alguns casos podendo haver persistência desses valores por horas (RAND et al., 2002).

O valor de referência para glicemia de gatos utilizando aparelhos portáteis é de 117mg/dL, porém é considerado que valores de até 288mg/dL possam estar relacionados ao estresse. Os valores podem perdurar acima do valor de referência por até 3 horas após o estímulo estressor (GOTTLIEB et al., 2015; GOTTLIEB; RAND, 2018).

Um estudo experimental em gatos sugere que a mensuração de lactato somada a avaliação da glicemia, minutos após a ocorrência de um fator estressor, poderia auxiliar a confirmação de um quadro de hiperglicemia induzida por estresse, já que em determinadas situações são necessárias outras ferramentas para a confirmação de tal ocorrência. Nesse estudo ocorreu um aumento do lactato proporcional a hiperglicemia, correlacionando a presença de ambos ao estresse. A visualização do paciente e o reconhecimento de sinais de estresse se fazem cruciais para tal diferenciação (RAND et al., 2002).

2.2.4 TEMPERATURA

Estudos conduzidos em animais de laboratório, como ratos e coelhos, verificaram a ocorrência de aumento de temperatura em animais que sofreram estresse induzido. Foi notada nesses animais uma correlação com aumento dos níveis de noradrenalina no *locus coeruleus* causando uma produção de prostaglandinas na área pré-óptica do hipotálamo, interferindo no centro da termorregulação (OKA; HORI, 2001).

2.2.5 FREQUÊNCIA CARDÍACA E RESPIRATÓRIA

O estresse pode influenciar parâmetros fisiológicos como as frequências cardíaca e respiratória, relacionados ao medo, ansiedade ou até mesmo a condições de hiperatividade (BOWEN; HEATH, 2005).

A ocorrência de alterações fisiológicas está relacionada à liberação de adrenalina que age sobre as reservas de energia no organismo, acelerando as frequências cardíaca e respiratória, aumentando a pressão arterial, mobilizando glicose e gerando a inibição de funções de menor importância, como reprodução e digestão (BOWEN; HEATH, 2005).

Um estudo em gatos, demostrou um aumento significativo na avaliação das frequências cardíaca, respiratória e da pressão arterial, nas mensurações obtidas em ambiente domiciliar comparadas aos parâmetros coletados em ambiente hospitalar (QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011).

2.3 ESTRESSE NO PACIENTE FELINO

O estresse em animais pode estar relacionado a diferentes fatores, podendo envolver coisas simples como cheiros e sons. Em muitas situações os pacientes são transportados até uma clínica veterinária onde experimentará uma série de novidades sensoriais que poderão acarretar em um comportamento anormal (DYBDALL; STRASSER; KATZ, 2007).

Situações simples, como a separação do paciente de seu tutor podem causar estresse extremo, mesmo que isso não seja notado imediatamente (DYBDALL; STRASSER; KATZ, 2007).

O estresse pode estar associado ao medo, que pode ser definido como uma resposta que ocorre como medida de proteção ao organismo quando há algum tipo de perigo. A ocorrência de tal comportamento é adaptativa e essencial para a sobrevivência. Já quadros de fobia, podem limitar o comportamento do indivíduo, podendo persistir mesmo que o quadro de risco desapareça. As reações relacionadas a esses quadros podem ser imensamente desproporcionais à intensidade do estímulo (BOWEN; HEATH, 2005).

Os quadros de ansiedade podem ser definidos como uma resposta antecipada a uma ameaça, e estão comumente relacionados a situações desconhecidas ou experiências aversivas anteriores (BOWEN; HEATH, 2005).

Pacientes que vivenciam medo ou ansiedade podem apresentar alterações fisiológicas como aumento da frequência cardíaca e liberação de cortisol, podendo isso estar associado a sensações negativas (GREGORY, 2004).

Um estudo demonstrou que experiências vivenciadas durante os primeiros meses de vida de um filhote, como as primeiras visitas ao médico veterinário, poderão causar impacto no comportamento desses animais quando adultos (GODBOUT; FRANK, 2011).

A agressividade em gatos é um comportamento que pode estar relacionado a diversos fatores, como: quadros álgicos secundários à osteoatrose em pacientes idosos ou doença periodontal, hipertireoidismo, alterações neurodegenerativas (disfunção cognitiva). A realização do exame físico completo se faz necessária para a identificação de manifestações clínicas que possam estar associadas a alterações comportamentais (OVERALL et al., 2005).

Essa série de alterações vivenciadas reflete diretamente na dificuldade e relutância dos tutores em levarem-no até o atendimento médico veterinário, uma vez que o estresse e o medo associados ao transporte e ao atendimento desses animais geram experiências ruins para ambos(HOYUMPA VOGT et al., 2010).

Trabalhos vêm avaliando o nível de estresse de gatos, assim como a facilidade de manuseio e realização do exame clínico, afim de reduzir experiências ruins a esses pacientes e facilitar o seu manejo (KESSLER; TURNER, 1997; QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011; RODAN et al., 2011).

2.4 REDUÇÃO DO ESTRESSE NO PACIENTE FELINO

2.4.1 PRÁTICAS "*CAT FRIENDLY*"

As práticas "*cat friendly*" estão relacionadas a uma série de atitudes por parte da equipe veterinária, a partir do estudo do comportamento dos gatos, que visam reduzir o estresse desde a aproximação do tutor ao gato no domicílio, transporte até a clínica e atendimento médico veterinário (RODAN et al., 2011).

Medidas simples no manejo do paciente, que vão desde o transporte até a clínica, como mudanças estruturais e treinamentos, podem contribuir para um maior bem-estar do paciente e redução do estresse. Mudanças assim podem contribuir para que o paciente se sinta mais confortável, e o tutor, mais satisfeito (RODAN et al., 2011).

2.4.2 ATENDIMENTO DOMICILIAR

Uma das causas do não comparecimento de alguns gatos nos consultórios veterinários é o transporte e o estresse gerado nos pacientes; por conta disso, muitos tutores deixam de realizar visitas periódicas ou exames de rotina em seus animais (QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011).

Quando verificadas amostras de cortisol de gatos que foram examinados em ambiente hospitalar, observou-se maiores níveis hormonais em relação a de gatos que receberam cuidados em casa. Tal fato pode estar associado à previsibilidade ou familiaridade com pessoas e o local, reduzindo assim a chance de ocorrência de qualquer tipo de ansiedade que poderia interferir nos níveis hormonais (NIBBLETT; KETZIS; GRIGG, 2015).

Um outro estudo detectou diferença estatística em parâmetros como pressão arterial e frequências cardíaca e respiratória quando comparadas a avalições em casa e no hospital veterinário (QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011).

2.4.3 FEROMÔNIO FACIAL SINTÉTICO

Os feromônios são substâncias liberadas no ambiente por áreas como face, região perianal e até mesmo pela via gênito-urinária. Estes são captados pelo órgão

vomero-nasal e estão associados a padrões comportamentais, reprodutivos e territoriais nos gatos (PAGEAT, 1996).

Dentre as opções na redução do estresse dos pacientes felinos, uma delas é a utilização da fração F3 de um feromônio facial sintético. Um estudo realizado na prática veterinária demonstrou que a utilização do produto é capaz de auxiliar na redução do estresse durante o momento da consulta. Além disso, não possui efeitos negativos, e pode auxiliar na redução de alterações do exame físico decorrentes da ansiedade, assim como prevenir que experiências ruins ocorram com o paciente (PEREIRA et al., 2015).

Estudos demonstram que a utilização de feromônio atua no sistema límbico desses pacientes e interferem na redução dos níveis de cortisol, atuando diretamente sobre a ansiedade gerada por locais desconhecidos (PEREIRA et al., 2015; SILVA et al., 2017).

2.4.4 MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Algumas alterações comportamentais podem exigir o uso de medicações para auxiliar na redução de manifestações clínicas. Como exemplo temos os antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina e os inibidores da recaptação de serotonina como a fluoxetina. O uso das medicações é paliativo, pois a gestão de mudanças que atuam no comportamento do paciente é essencial para a melhora clínica e retirada da medicação. É importante que alterações clínicas sejam descartadas, pois essas podem ser fatores desencadeantes das alterações comportamentais (OVERALL et al., 2005).

Em algumas condições específicas, a contenção química pode contribuir na redução do estresse do paciente, caso o procedimento a ser realizado se torne mais longo sem o uso de uma medicação, em situações em que há risco à segurança da equipe e nos casos em que apenas o uso de analgésicos não for suficiente (RODAN et al., 2011).

Algumas das drogas utilizadas citadas em literatura são dexmedetomidina e morfina que possuem reversores caso seja necessário. Dentre outras opções estão a utilização de benzodiazepínicos como o diazepam, a acepromazina, a cetamina e o butorfanol (MOFFAT, 2008; RODAN et al., 2011).

A gabapentina também vem sendo estudada na redução do estresse de gatos que são levados ao atendimento veterinário (VAN HAAFTEN et al., 2017).

2.4.5 GABAPENTINA

A gabapentina é um medicamento anticonvulsivo análogo do neuro-transmissor ácido γ-aminobutírico (GABA), utilizado na rotina médica humana para tratamento de dor neuropática (MOORE et al., 2011).

A ação da gabapentina está associada à ativação seletiva de GABA, o que pode estar associado a um aumento na atividade da descarboxilase do ácido glutâmico ou em maior liberação não vesicular de GABA. A droga exerce então um efeito inibitório no processo de excitação glutamatérgica no corno dorsal presente na substância cinzenta da medula espinhal, responsável pela condução de informações sensoriais. Além disso, há indícios de que exista relação com um aumento da interação com receptores de N-metil D-Aspartato (NMDA) em interneurônios gabaérgicos. Supõe-se que haja ação na modulação de canais de cálcio, com a função de estabilizar a membrana neuronal (SHIMOYAMA; SHIMOYAMA; HORI, 2000; CHENG; CHIOU, 2006; PAPICH, 2009).

Estudos em humanos demonstraram que há interação de algumas substâncias com a gabapentina, dentre elas são citadas morfina, losartan, fenitoína, cafeína, cimetidina, ácido etacrínico, mefloquina, óxido de magnésio e naproxeno (QUINTERO, 2017).

Os antiácidos podem interagir com a gabapentina, reduzindo sua absorção quando administrados por via oral (PAPICH, 2009).

O uso da droga em dose única pré-operatória, atuou no auxílio de dor e redução de doses de outros analgésicos. Verificou-se uma relação dose-resposta na redução de opioides nos pós-operatórios de humanos, ou seja, nos casos em que a dose utilizada foi maior verificou-se um maior efeito analgésico consequentemente relacionado a menores doses de outros analgésicos (HU et al., 2018).

O metabolismo da droga é praticamente insignificante quando estudado em ratos e humanos. Quanto à excreção da gabapentina, essa ocorre por via tubular renal, e estima-se que a meia-vida de eliminação da droga seja de 5 a 7 horas (BOCKBRADER et al., 2010).

A meia-vida da droga em gatos, quando administrada por via oral em dose única, é, em média, de 3,5 horas, podendo chegar à média de 3,9 horas quando administrada continuamente (ADRIAN et al., 2018).

Dentre as fórmulas farmacêuticas utilizadas em animais, a forma de gel transdérmica apresenta baixa biodisponibilidade (ADRIAN et al., 2018).

A droga começou a ser utilizada em humanos como anticonvulsivante aprovada pela *United States Food and Drug Administration* (FDA) desde 1993. Em cães e gatos seu uso se iniciou com a mesma indicação e posteriormente foi recomendada também por sua ação analgésica, principalmente em quadros álgicos de origem neuropática (LAMONT, 2008).

As doses anticonvulsivantes e analgésicas em gatos variam de 2,5 a 10 mg/kg administradas a cada 8 ou 12 horas, por via oral (LAMONT, 2008; PAPICH, 2009).

O principal efeito colateral notado com o uso da gabapentina é a ocorrência de sedação e sonolência. Além disso, observa-se efeito na redução da ansiedade em humanos e ratos (BUSNELLO et al., 2000; ANNA et al., 2003).

A droga passou então a ser testada em dose única com o objetivo de redução da ansiedade no paciente felino, em situações como transporte e procedimentos clínico-veterinários e na redução do medo quando expostos a estímulos estressores (PANKRATZ et al., 2017; VAN HAAFTEN et al., 2017).

Foi efetuada uma avaliação hemodinâmica e ecocardiográfica em gatos saudáveis que fizeram uso da gabapentina em dose única. Os achados demostraram ausência de diferença significativa entre um momento T0, onde houve uma avaliação sem administração de nenhum medicamento, placebo ou doses de 100 a 150 mg de gabapentina (100 mg para pacientes com peso entre 3,0 e 4,0 kg e 150 mg para pacientes entre 4,1 e 7,0 kg), para frequência cardíaca, frequência respiratória ou pressão arterial sistólica. Houve diminuição discreta em parâmetros da função sistólica, como redução da fração de encurtamento, diâmetro ventricular e volume atrial esquerdos mostraram-se aumentados nos gatos que fizeram uso da gabapentina. Mesmo diante de tais achados, as diferenças notadas foram clinicamente insignificantes (ALLEN; LEBLANC, 2019).

A farmacocinética da gabapentina em gatos foi avaliada por um estudo, que concluiu que doses de 10 mg/kg, duas vezes ao dia, utilizada usualmente mostrava-se ineficiente no que tange a atingir concentrações plasmáticas ideais para os efeitos analgésicos esperados em outras espécies. A concentração plasmática ideal não está

descrita, porém sugere-se que valores entre 5,4 µg/mL e 16,7 µg/mL sejam os mais recomendados baseados em estudos com ratos e em seres humanos, culminando em uma dose mínima de 8 mg/kg a cada 6 horas (ADRIAN et al., 2018).

Um estudo que avaliou o efeito da gabapentina sobre o limiar térmico de gatos não verificou significância estatística nesta variável, porém verificou os níveis plasmáticos atingidos com doses de 5, 10 e 30 mg/kg, sendo que os intervalos medianos até atingir a maior concentração plasmática foram com cerca de 60, 90 e 120 minutos, respectivamente, diminuindo significativamente ao longo de 8 horas em todas as doses administradas. As concentrações plasmáticas com as doses citadas foram, respectivamente, 6,337 ± 1,334 ng/mL, 10,834 ± 2,839 ng/mL, e 25,464 ± 8,634 ng/mL (PYPENDOP; SIAO; ILKIW, 2010).

A gabapentina em dose única foi utilizada em um estudo em gatos, com administração via oral, utilizando 25 a 30,5 mg/kg da medicação 2 horas antes da avaliação, e não verificou-se diferenças nas dosagens de cortisol e glicemia de gatos avaliados com e sem a utilização da droga, porém foi observado evidente efeito sedativo nos animais que receberam a gabapentina (HUDEC; GRIFFIN, 2019).

Um estudo que verificou prováveis reações adversas relacionadas ao uso de gabapentinoides em humanos, observou a ocorrência de alterações hematológicas como neutropenia, trombocitopenia em casos onde foi utilizada a pré-gabalina, além de alterações hepáticas com uso de gabapentina (SERRES et al., 2013).

Há um relato de caso que cita a ocorrência de um quadro de neutropenia importante em um paciente oncológico que iniciou tratamento com gabapentina, e após descontinuar a medicação retomou níveis hematológicos normais (DERBYSHIRE; MARTIN, 2004). Estudos revelam que cerca de 1% dos pacientes humanos possam desenvolver quadros de leucopenia com o uso de gabapentina (OYESANMI et al., 1999).

Não foram notados efeitos colaterais importantes com a utilização de doses de 50 e 100 mg por gato utilizadas em dois estudos. Dentre os efeitos observados notaram-se a ocorrência de salivação, fasciculação muscular, êmese, anisocoria, ataxia e sedação (PANKRATZ et al., 2017; VAN HAAFTEN et al., 2017).

3 HIPÓTESE

O transporte e manejo de gatos na clínica médica de pequenos animais é capaz de gerar ansiedade no paciente e no seu tutor, muitas vezes trazendo à tona experiências ruins que desestimulam uma avaliação profilática nesses animais. A utilização de técnicas e ferramentas para minimizar a ocorrência do estresse pode alterar o curso da qualidade de vida de muitos deles.

A hipótese do presente estudo, é que a utilização de duas diferentes doses, 50 e 100 mg de gabapentina administradas por via oral, em gatos, 90 minutos antes da realização da consulta ou coleta de exames laboratoriais de gatos, minimizem o estresse durante o manejo do paciente e consequentemente reduzam alterações clínicas e laboratoriais, tais como: frequências cardíaca e respiratória, glicemia, pressão arterial sistólica, temperatura e leucograma.

Supõe-se também que maiores doses, estejam relacionadas a mais efeitos colaterais como ocorrência de quadros eméticos e maior sedação.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a capacidade da gabapentina em reduzir o nível de estresse no paciente felino durante seu transporte e na realização de procedimentos clínicos. Tais indicadores foram avaliados por meio da realização de exames clínicos e laboratoriais específicos (pressão arterial, glicemia, frequências cardíaca e respiratória e leucograma) de pacientes que receberam doses de 50 e 100 mg de gabapentina previamente aos procedimentos especificados e comparar tais dados com os mesmos parâmetros com uso de placebo.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a realização dos procedimentos por meio de parâmetros comportamentais estabelecidos em uma escala de avaliação de comportamento.

Avaliar os efeitos da gabapentina sobre os pacientes, verificando a existência de efeitos colaterais, ocorrência de efeitos sedativos, assim como correlacionar tais achados com a idade e dose administrada nos pacientes avaliados.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo em questão foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ – USP), apresentando os princípios éticos de experimentação animal. Os tutores que optaram por participar do estudo o fizeram de livre e espontânea vontade, sendo previamente informados dos objetivos em questão, tendo assinado termo de consentimento livre e esclarecido, conforme modelo disponível (Apêndice A).

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controle.

5.2 ANIMAIS

Foram selecionados para o estudo, 40 animais da espécie felina, machos e fêmeas, de qualquer raça. Utilizou-se como fator de inclusão a condição de saúde do paciente, devendo ele se encontrar visualmente hígido, pesando entre 2 e 8 quilogramas e com idade entre 1 a 8 anos de idade.

Os critérios de exclusão utilizados, foram gatos que apresentassem histórico clínico ou manifestações clínicas atuais de morbidades, e pesos ou idades fora dos critérios iniciais.

5.3 PROCEDIMENTOS

Todos os gatos utilizados no projeto, passaram pelas quatro diferentes etapas: em domicílio, após administração de placebo, 50mg e 100mg de gabapentina. Na etapa 1, as avaliações e coletas foram realizadas no domicílio do paciente, a fim de averiguar a condição clínica com o mínimo estresse. Nas três demais etapas, os procedimentos ocorreram em um consultório veterinário (Apêndice B).

Noventa minutos antes do transporte ao consultório o paciente recebeu, de maneira aleatória, uma cápsula de medicação, podendo conter um placebo, gabapentina 50 mg ou gabapentina 100 mg. Esse procedimento foi realizado com o objetivo de se comparar o efeito entre a não realização de medicação e as duas

diferentes doses. A utilização de tais doses de gabapentina foram anteriormente descritas em estudos clínicos(PANKRATZ et al., 2017; VAN HAAFTEN et al., 2017).

As cápsulas foram separadas em embalagens plásticas com vedação por outro pesquisador do estudo, e cada paciente recebeu um número ordinal de 1 a 40 e as cápsulas continham numeração de 1 a 3, sendo direcionadas para cada uma das visitas ao consultório. A randomização foi realizada pelo aplicativo randomizer.org (Apêndice C).

Ao chegar ao consultório os pacientes eram imediatamente acompanhados do tutor até uma sala de atendimento ainda, em sua caixa de transporte para que não houvesse interferência de espera ou outros estressores em ambiente de recepção, como circulação de pessoas ou de outros animais.

Ao início do procedimento a caixa de transporte foi aberta e o paciente pôde sair naturalmente, caso o mesmo não ocorresse após 1 minuto, o paciente era removido gentilmente da caixa pelo médico veterinário.

Os pacientes foram avaliados por um único observador, que não teve acesso aos princípios administrados aos gatos. Nas avaliações de exame físico foram coletados, os seguintes parâmetros: hidratação, frequência cardíaca, frequência respiratória, escore de condição corporal, mensuração da temperatura retal com termômetro digital, observação das mucosas e linfonodos e mensuração de pressão arterial através de método doppler.

A mensuração da pressão arterial sistólica foi realizada com o paciente preferencialmente em decúbito esternal com o relógio em altura próxima ao coração; o manguito foi selecionado de acordo com a medida da circunferência do membro torácico, sendo escolhido aquele que representasse 40% do valor, após escolhido o manguito neonatal específico o mesmo foi acoplado ao membro e então iniciada a mensuração com o uso de doppler vascular. Foram obtidas 5 mensurações e após realizou-se a média entre elas. (STEPIEN, 2011).

Foi realizada a coleta de sangue venoso através de punção de veia jugular, cefálica ou femoral para a realização de exames de glicemia em aparelho portátil e leucograma. Nas quatro etapas anteriormente citadas, a preferência da via de coleta foi a veia cefálica já que é a que oferece maior conforto e menor estresse ao paciente. Após colhida a amostra mínima de 0,5 mL de sangue venoso para a realização de hemograma, foi imediatamente realizada a glicemia em aparelho portátil (Abbot – Freestyle – Precision Neo).

Posteriormente, foi realizada a classificação em relação ao comportamento do paciente, uma delas em relação à facilidade de realização dos procedimentos sendo atribuído um índice a cada indivíduo (0 para pacientes que demonstrassem total colaboração, 1 para paciente que demonstrassem resistência leve; 2 aos que demonstrassem intensa resistência; e 3 aos que se mostrassem agressivos ou apresentassem micção ou defecação durante a realização (KESSLER; TURNER, 1997).

Foi avaliada também a sedação de cada paciente, sendo 0 para pacientes sem sedação; 1 para os que conseguiam se manter de pé com dificuldade; 2 aos que se apresentassem em decúbito esternal; 3 aos que levantassem somente a cabeça; e 4 aos que adormecessem ou não respondessem a estímulos sonoros (STEAGALL et al., 2019).

Os hemogramas tiveram sua leitura realizada logo após a finalização do procedimento com o paciente, em aparelho automático Abx Micros 60 – Horiba e posteriormente ocorreu leitura manual por um único patologista clínico avaliador, a fim de confirmar as alterações verificadas pelo aparelho e realização de exame diferencial do leucograma.

Antes da análise estatística ser aplicada os animais foram subdivididos em blocos de acordo com a sua idade, recebendo a classificação de *Junior* (1 a 2 anos); *Prime* (3 a 6 anos); e *Mature* (7 a 8 anos) (HOYUMPA VOGT et al., 2010).

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O objetivo foi avaliar se ocorreria diferença média nas medidas observadas de acordo com o nível de administração de gabapentina nos animais selecionados para o estudo. Os valores observados estão presentes nas tabelas 1, 2, 3 e 4. As análises estatísticas são encontradas nas tabelas 5 e 6.

Para as análises estatísticas, todas as variáveis foram testadas para homogeneidade das variâncias utilizando-se o teste de Bartlett. O teste segue a seguinte premissa:

H0: As variâncias são iguais.

H1: As variâncias são diferentes.

Dessa forma, as variáveis que possuíam variâncias iguais foram analisadas por meio do teste estatístico ANOVA, que assume que as variâncias das variáveis

avaliadas são iguais. Após a avaliação pelo ANOVA, foi realizada a análise post-hoc das variáveis pelo teste de Tukey, para identificar em quais grupos ocorriam a diferença entre as médias.

Quando as variâncias não foram iguais, foi utilizado o ANOVA de Welch que é um teste não-paramétrico que assume variâncias diferentes, juntamente com o teste post-hoc de Games-Howell para identificar em quais grupos ocorriam as diferenças.

Quando a variável resposta era do tipo ordinal, era então realizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis juntamente com o teste dois a dois de Wilcoxon com a correção de Bonferroni para identificar em quais grupos ocorriam as diferenças.

Todos os testes foram avaliados a um nível de significância de 5%.

Os grupos foram divididos de acordo com o sexo para realização de avaliação do efeito da gabapentina nos parâmetros mensurados, e se ocorria diferença entre machos e fêmeas. Foi realizado o teste de t de Student para comparar as diferenças médias entre os sexos.

6 RESULTADOS

6.1 ANIMAIS

Um total de 40 gatos (20 fêmeas e 20 machos esterilizados) participaram do estudo. Todos os pacientes do estudo não possuíam raça definida. A idade variou de 1 a 8 anos (média ± DP 1,83 ± 6,87 anos; mediana, 4 anos). O peso corporal variou de 2,95 a 6,45 kg (média ± DP 3,71 ± 5,53 kg; mediana, 4,5 kg). As doses de gabapentina variaram de 7,75 a 16,94 mg/kg com a utilização da cápsula de 50 mg(média ± DP 8,96 ± 13,50 mg/kg; mediana, 11,11 mg/kg) e de 15,50 a 33,89 mg/kg com a utilização da cápsula de 100 mg (média ± DP 17,92 ± 27,01 mg/kg; mediana, 22,22 mg/kg). A ordem de administração das doses pode ser visualizada no apêndice C. O transporte dos pacientes foi realizado pelo pesquisador ou pelos próprios tutores com tempo variando de 15 a 60 minutos.

Os grupos foram divididos de acordo com o sexo para realização de avaliação do efeito da gabapentina nos parâmetros mensurados, e se ocorria diferença entre machos e fêmeas. Foi realizado o teste de t de Student para comparar as diferenças médias entre os sexos de cada par dos grupos avaliados (Anexo A) e não foi possível encontrar diferença estatística nos parâmetros clínicos avaliados.

As variáveis “Facilidade de realização dos procedimentos” e “Sedação” são consideradas qualitativas ordinais, portanto, sua avaliação foi realizada com o teste de Kruskal-Wallis para identificar se havia diferença entre os escores nos grupos por dose e separados por sexo. Na variável “Facilidade” não foi verificada diferença ($p=0,12$), já na variável “Sedação” foi encontrada diferença ($p<0.01$). A realização do teste post-hoc de Wilcoxon com a correção de Bonferroni se deu com o intuito de se identificar em quais grupos ocorrem essa diferença, porém, devido à correção e ao reduzido número de indivíduos por grupo, o poder do teste foi prejudicado e não foi possível identificar em quais grupos ocorreu diferença.

Os grupos foram divididos de acordo com a idade para ser feita a avaliação do efeito da gabapentina nos parâmetros mensurados e se ocorria diferença entre as idades. Os grupos desse estudo foram definidos como *Junior* (animais de 1 a 2 anos), *Prime* (animais de 3 a 6 anos) e *Mature* (animais de 7 a 8 anos).

Foi realizado o teste de ANOVA para comparar as diferenças médias entre as idades de cada grupo de parâmetros avaliado (Anexo B). Não houve influência da idade nos parâmetros clínicos avaliados.

As variáveis “Facilidade de realização dos procedimentos” e “Sedação” foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis para identificar se havia diferença entre os escores nos grupos por dose e separados por idade. Não houve diferença na variável “Facilidade” ($p=0.47$), porém na variável sedação notou-se diferença ($p<0.01$). A realização do teste post-hoc de Wilcoxon com a correção de Bonferroni foi necessária para identificar em quais grupos ocorrem essa diferença, porém, devido à correção e o número de indivíduos por grupo, o poder do teste ficou prejudicado e não foi possível identificar em quais grupos ocorreu diferença.

6.2 PARÂMETROS CLÍNICOS

Foram realizadas 160 avaliações, em quatro etapas diferentes: em domicílio, após administração de placebo, com 50 mg e 100 mg de gabapentina.

As variáveis observadas foram: frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, pressão sanguínea, glicemia, facilidade de realização dos procedimentos, sedação e variáveis do leucograma. Os pacientes receberam uma cápsula contendo aleatoriamente placebo ou gabapentina nas diferentes dosagens citadas, 90 minutos antes de serem retirados de sua residência e transportados até a clínica para avaliação.

As avaliações estão descritas nas tabelas abaixo, demonstrando os dados coletados nos momentos T0, utilização de placebo, Gabapentina 50 mg e 100 mg (Tabelas 1-4). Os resultados das análises estatísticas estão descritos na tabela 5.

Tabela 1. Variáveis observadas nos gatos em ambiente domiciliar (T0).

Gatos	Frequência Cardíaca (bpm)	Frequência Respiratória (mrpm)	Temperatura (em °C)	Pressão Arterial (mm Hg)	Glicemia (mg/dL)	Facilidade	Sedação
1	180	72	39,0	211	55	3	0
2	140	64	37,8	167	54	2	0
3	160	40	37,4	151	63	1	0
4	124	76	38,4	118	55	1	0
5	176	44	36,0	182	72	0	0
6	240	48	38,7	144	110	1	0
7	144	48	37,8	166	87	1	0
8	276	48	38,8	280	87	0	0
9	120	32	37,1	128	72	0	0
10	188	52	38,4	131	69	1	0
11	160	36	36,2	136	78	1	0
12	152	48	37,5	136	78	2	0
13	184	48	38,5	145	82	1	0
14	184	48	38,0	152	77	1	0
15	184	40	38,1	202	51	1	0
16	192	30	37,9	98	56	0	0
17	168	40	35,7	100	59	0	0
18	176	64	38,2	116	66	0	0
19	140	60	36,7	120	55	0	0
20	200	52	36,4	128	65	0	0
21	140	24	36,5	93	72	0	0
22	220	60	38,6	150	66	0	0
23	188	44	37,1	124	53	2	0
24	220	44	36,0	120	62	2	0
25	200	28	36,2	106	68	0	0
26	208	52	37,9	157	71	1	0
27	240	60	38,4	191	71	2	0
28	160	48	37,5	130	67	1	0
29	180	52	37,5	114	62	0	0
30	188	48	37,4	210	62	1	0
31	220	40	37,8	132	76	0	0
32	164	64	38,1	148	63	1	0
33	180	52	37,0	154	75	0	0
34	220	100	36,1	160	105	0	0
35	180	48	36,0	139	52	1	0
36	160	72	36,0	138	60	1	0
37	169	60	37,8	143	83	1	0
38	200	36	36,2	206	53	0	0
39	140	36	36,6	139	63	0	0
40	180	60	38,5	100	68	0	0

FONTE: SILVA JUNIOR (2020).

Tabela 2. Variáveis observadas nos gatos após a administração de placebo.

Gatos	Frequência Cardíaca (bpm)	Frequência Respiratória (mrpm)	Temperatura (em °C)	Pressão Arterial (mm Hg)	Glicemia (mg/dL)	Facilidade	Sedação
1	180	52	38,8	158	79	1	0
2	152	80	39,4	145	99	0	0
3	216	96	38,9	163	68	0	0
4	216	76	38,2	152	67	1	0
5	180	96	37,2	142	81	0	0
6	224	68	37,5	130	92	0	0
7	192	76	38,8	162	104	1	0
8	224	88	39,3	130	112	0	0
9	184	92	38,6	132	96	0	0
10	176	72	37,8	110	79	0	0
11	196	100	37,5	126	82	0	0
12	156	36	38,3	190	67	3	0
13	220	100	38,0	146,4	94	0	0
14	204	66	37,1	136	74	1	0
15	184	88	37,2	230	58	2	0
16	184	60	36,3	156	71	1	0
17	192	32	37,5	142	65	0	0
18	220	56	38,5	152	96	1	0
19	196	60	37,0	110	57	1	0
20	232	64	39,2	128	61	0	0
21	208	60	38,0	138	130	0	0
22	200	68	38,7	166	71	0	0
23	208	68	39,1	122,4	86	1	0
24	220	70	37,1	175,2	110	3	0
25	200	44	37,6	128	91	1	0
26	272	68	37,4	140	156	0	0
27	240	64	38,4	143,6	150	1	0
28	220	48	37,8	119,6	85	1	0
29	188	56	38,8	124	100	0	0
30	192	40	37,2	144	81	0	0
31	220	64	37,6	126	109	0	0
32	240	68	38,0	158	232	2	0
33	220	48	38,0	172,4	157	1	0
34	200	64	37,5	125,2	193	0	0
35	200	80	38,0	164,4	60	1	0
36	204	64	37,6	121,2	115	1	0
37	216	88	38,9	120	131	0	0
38	204	54	39,0	117,6	97	0	0
39	184	60	37,9	120	73	0	0
40	160	60	38,1	118,4	68	0	0

FONTE: SILVA JUNIOR (2020).

Tabela 3. Variáveis observadas nos gatos após administração de 50 mg de gabapentina

Gatos	Frequência Cardíaca (bpm)	Frequência Respiratória (mrpm)	Temperatura (em °C)	Pressão Arterial (mm Hg)	Glicemia (mg/dL)	Facilidade	Sedação
1	220	36	38,1	220	66	0	0
2	200	56	38,5	134	145	0	0
3	180	60	38,6	130	76	0	1
4	154	68	38,1	166	67	2	0
5	160	72	37,7	141	100	0	0
6	200	76	37,0	156	106	0	0
7	172	80	38,0	126	105	0	0
8	236	64	38,9	198	96	0	0
9	160	48	37,0	138	83	1	0
10	176	44	37,2	139,6	73	0	0
11	188	88	37,9	118	93	0	0
12	196	36	37,9	141	77	0	0
13	148	48	37,1	132	77	1	0
14	192	40	36,7	120	86	0	0
15	192	36	38,1	130	66	1	0
16	208	48	37,8	125	81	0	0
17	200	56	36,8	120,4	78	0	0
18	220	48	37,0	177	95	1	0
19	188	60	37,2	190	72	0	0
20	228	54	39,3	170	63	2	0
21	204	48	38,6	144	174	1	0
22	193	44	37,8	232	61	0	0
23	212	60	38,7	99	122	0	0
24	180	42	36,5	154	186	0	0
25	280	60	38,4	171	91	0	0
26	212	36	38,9	162	148	0	0
27	156	52	38,1	118	105	1	0
28	200	48	38,2	123,2	93	1	0
29	240	60	37,7	100	95	0	0
30	216	44	38,6	149,2	98	0	0
31	200	54	38,2	139,2	134	0	0
32	160	42	38,6	100	81	1	0
33	148	60	37,8	131,6	105	0	0
34	212	80	38,3	170	122	0	0
35	204	48	38,3	120	52	0	0
36	208	60	38,7	157,6	88	1	0
37	164	52	39,4	103,2	95	0	0
38	200	44	38,7	133,2	95	0	0
39	200	72	38,5	118,4	101	0	0
40	180	76	38,2	123,6	64	0	0

FONTE: SILVA JUNIOR (2020).

Tabela 4. Variáveis observadas nos gatos após administração de 100 mg de gabapentina.

Gatos	Frequência Cardíaca (bpm)	Frequência Respiratória (mrpm)	Temperatura (em °C)	Pressão Arterial (mm Hg)	Glicemia (mg/dL)	Facilidade	Sedação
1	168	48	38,6	202	83	2	0
2	152	80	38,8	108	76	1	0
3	200	40	37,9	158	70	1	1
4	216	68	36,8	108	94	1	0
5	160	32	36,2	132	93	0	1
6	200	44	36,7	150	192	0	0
7	140	128	37,6	140	199	0	0
8	260	76	38,7	136,4	119	0	0
9	160	44	36,0	118	89	0	0
10	152	56	37,2	104	74	1	0
11	168	72	37,2	116	87	0	0
12	140	60	36,6	114	61	0	0
13	192	52	38,4	156	86	0	0
14	164	44	37,8	136	84	0	1
15	180	60	37,4	145,6	101	0	0
16	160	48	37,2	122,8	66	0	0
17	180	60	36,2	164	94	0	0
18	212	36	36,3	185,6	133	0	0
19	160	52	37,1	129	64	0	1
20	276	48	38,8	122	64	1	0
21	164	60	37,9	179	108	1	0
22	220	36	38,1	288	106	0	1
23	168	56	36,6	129	114	0	0
24	236	40	36,8	146	86	0	0
25	180	48	37,0	132	77	0	0
26	240	52	37,8	154	97	2	0
27	232	66	38,9	183,2	113	1	0
28	212	40	38,5	188,8	110	0	0
29	160	36	38,2	108,4	129	0	1
30	208	44	37,9	137,6	64	0	0
31	180	48	37,0	119,2	130	0	0
32	160	40	38,1	147,6	68	1	0
33	220	48	37,0	150	188	1	0
34	240	52	37,0	154	167	0	0
35	188	40	38,1	119,6	73	1	0
36	224	56	38,1	147,6	87	0	0
37	160	44	37,5	118,4	118	0	0
38	180	40	38,3	110	83	0	0
39	144	36	36,3	110,4	111	0	2
40	160	88	38,2	110	66	0	0

FONTE: SILVA JUNIOR (2020).

Tabela 5. Análise Estatística das variáveis de acordo com cada grupo.

Grupos	Variáveis																	
	Frequência Cardíaca (bpm) $^{\alpha}$			Frequência Respiratória (mrpm)$^{\alpha}$			Temperatura (°C)$^{\alpha}$			Pressão Sanguínea (mm Hg) $^{\beta}$			Glicemia(mg/dL)$^{\beta}$			Temperamento¥	Facilidade¥	Sedação¥
	Diferença Média	95% IC	p valor	Diferença Média	95% IC	p valor	Diferença Média	95% IC	p valor	Diferença Média	95% IC	p valor	Diferença Média	95% IC	p valor	p valor	p valor	p valor
Etapa 1 – T0	21.97	4.55 – 39.39	0.007	16.90	7.71 – 26.08	<0.0001	0.65	0.17 – 1.12	0.002	-4.40	-23.00 – 14.20	0.92	28.85	12.10 – 45.60	<0.001	1	1	-
Etapa 2 – T0	13.55	-3.87 – 30.97	0.18	4.55	-4.63 – 13.73	0.57	0.63	0.15 – 1.10	0.003	-3.43	-23.62 – 16.76	0.97	26.80	13.27 – 40.33	<0.001	0.68	0.06	1
Etapa 3 – T0	6.77	-10.64 – 24.19	0.74	2.50	-6.68 – 11.68	0.89	0.12	-0.35 – 0.60	0.90	-4.47	-25.69 – 16.76	0.94	32.02	16.16 – 47.89	< 0.001	1	0.11	0.031
Etapa 2 – Etapa 1	-8.42	-25.84 – 8.99	0.59	-12.35	-21.53 – -3.16	0.003	-0.01	-0.49 – 0.45	0.99	0.97	-15.22 – 17.16	0.99	-2.05	-21.87 – 17.77	0.99	1	0.59	1
Etapa 3 – Etapa 1	-15.20	-32.62 – 2.22	0.11	-14.40	-23.58 – -5.21	0.0004	-0.52	-1.00 – -0.04	0.02	-0.06	-17.56 – 17.43	1	3.17	-18.22 – 24.57	0.98	1	0.90	0.031
Etapa 3 – Etapa 2	-6.77	-24.19 – 10.64	0.74	-2.05	-11.23 – 7.13	0.93	-0.50	-0.98 – -0.03	0.03	-1.03	-20.23 – 18.16	0.99	5.22	-13.87 – 24.32	0.88	1	1	0.132

FONTE: SILVA JUNIOR, (2020).

Legenda: α: ANOVA e post-hoc Tukey; β: ANOVA Welch e post-hoc Games-Howell; ¥: Kruskal-Wallis.

6.2.1 FREQUÊNCIA CARDÍACA

O teste de Bartlett para a variável frequência cardíaca foi realizado e resultou em um valor de p = 0.08, logo, não foi possível rejeitar a H0 do teste e foi assumido que os grupos possuíam variâncias iguais. O resultado da análise estatística através do ANOVA resultou em um valor de p = 0.009, identificando-se que havia alguma diferença entre as médias dos grupos e o teste post-hoc de Tukey foi realizado para identificar em qual dos grupos ocorria as diferenças (Tabela 5). A diferença existiu entre o momento T0 e a administração de placebo (p = 0,007).

As apresentações dos resultados da frequência cardíaca estão na tabela e gráfico a seguir.

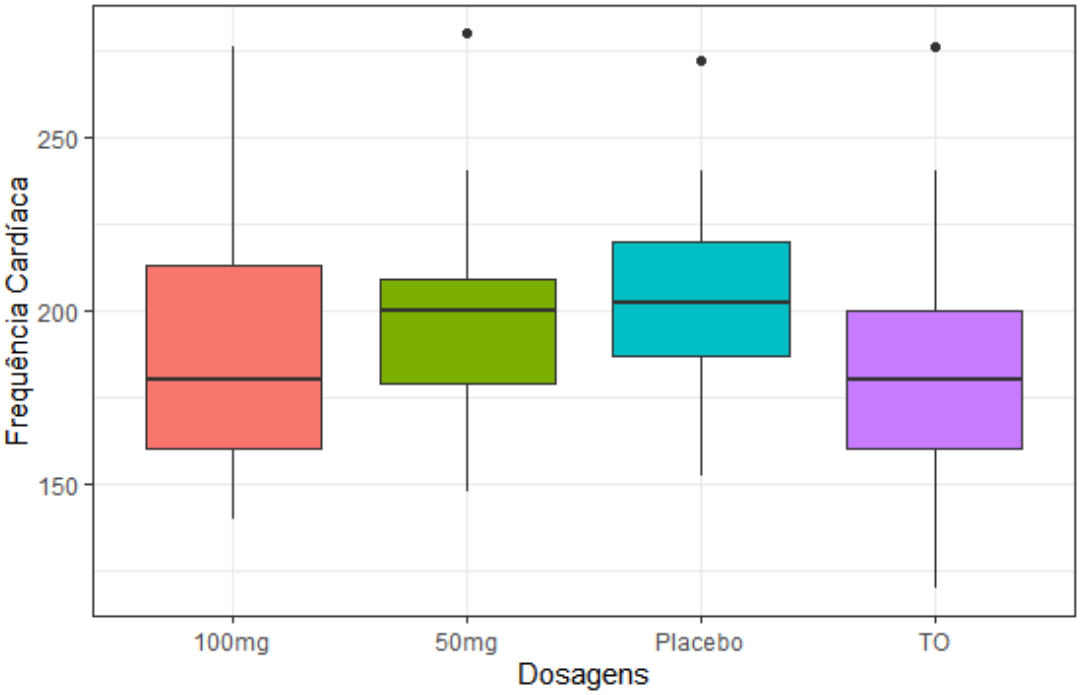
Tabela 6. Resultados das análises da frequência cardíaca

Frequência cardíaca				
	T0	Placebo	50 mg	100 mg
Média	181,13	203,10	194,68	187,90
Desvio padrão	33,01	23,82	27,36	34,58
Mínimo	120	152	148	140
1º quartil	160	187	179	160
Mediana	180	202	200	180
3º quartil	200	220	209	213
Máximo	276	272	280	276
2.5 %	170,89	195,72	186,20	177,18
97.5 %	191,36	210,48	203,15	198,62

Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Valores de média, desvio padrão, frequência cardíaca mínima, 1º quartil, mediana, 3º quartil, frequência cardíaca máxima e intervalo de confiança para os dados obtidos em T0, utilização de placebo, gabapentina 50 mg e gabapentina 100 mg.

Gráfico 1. Frequência cardíaca



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Representação dos dados relativos a frequência cardíaca nos quatro diferentes momentos: gabapentina 100 mg, gabapentina 50 mg, placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar).

6.2.2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

O teste de Bartlett para a variável frequência respiratória foi realizado e resultou em um valor de $p = 0.27$, logo, não foi possível rejeitar a H0 do teste e foi assumido que os grupos possuíam variâncias iguais. O resultado da análise estatística através do ANOVA resultou em um valor de $p < 0.0001$, identificando-se que havia alguma diferença entre as médias dos grupos e o teste post-hoc de Tukey foi realizado para identificar em qual dos grupos ocorria as diferenças (Tabela 5). Os grupos onde houve diferenças estatísticas foram o T0 em relação ao placebo ($p < 0.0001$), entre placebo e 50 mg de gabapentina ($p = 0.003$) e placebo e 100 mg de gabapentina ($p = 0.0004$).

As apresentações dos resultados da frequência respiratória estão na tabela e gráfico seguintes.

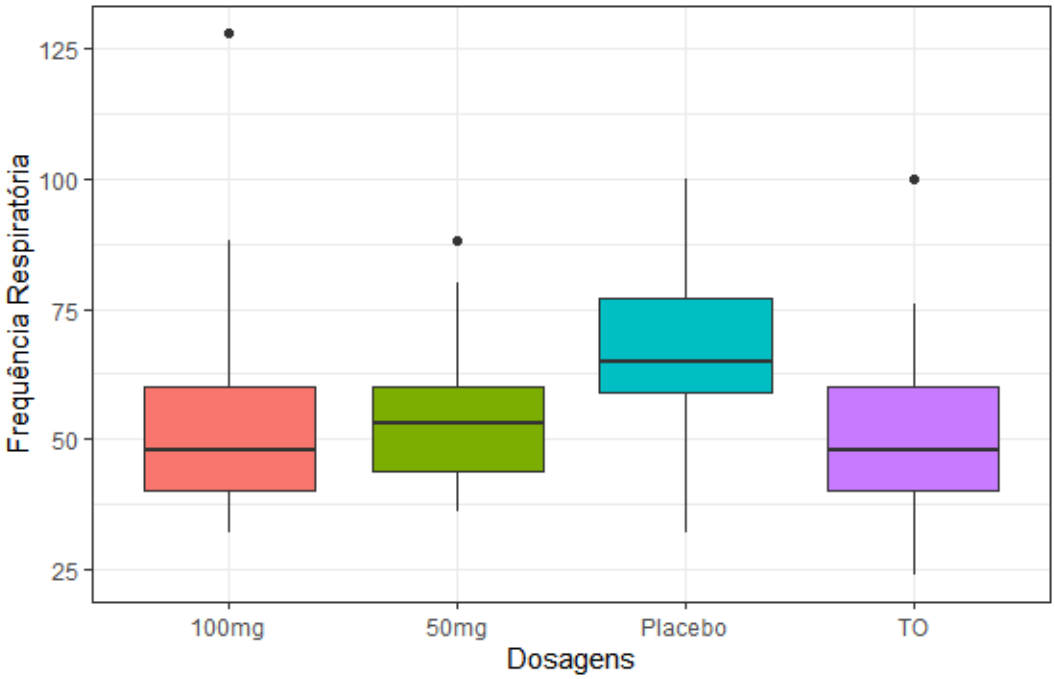
Tabela 7. Resultados das análises da frequência respiratória

Frequência Respiratória				
	T0	Placebo	50 mg	100 mg
Média	50,45	67,35	55	52,95
Desvio padrão	14,55	17,12	13,47	17,73
Mínimo	24	32	36	32
1º quartil	40	59	44	40
Mediana	48	65	53	48
3º quartil	60	77	60	60
Máximo	100	100	88	128
2.5 %	45,94	62,04	50,82	47,46
97.5 %	54,96	72,66	59,18	58,44

Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Valores de média, desvio padrão, frequência respiratória mínima, 1º quartil, mediana, 3º quartil, frequência respiratória máxima e intervalo de confiança para os dados obtidos em T0, utilização de placebo, gabapentina 50 mg e gabapentina 100 mg.

Gráfico 2. Frequência respiratória



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Representação dos dados relativos à frequência respiratória nos quatro diferentes momentos: gabapentina 100 mg, gabapentina 50 mg, placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar).

6.2.3 TEMPERATURA

O teste de Bartlett para a variável temperatura foi realizado e resultou em um valor de p = 0.23, logo, não foi possível rejeitar a H0 do teste e foi assumido que os grupos possuíam variâncias iguais. O resultado da análise estatística através do ANOVA resultou em um valor de p < 0.001, identificando-se que havia alguma diferença entre as médias dos grupos e o teste post-hoc de Tukey foi realizado para identificar em qual dos grupos ocorriam as diferenças (Tabela 5). Os grupos onde houve diferenças estatísticas foram o T0 em relação ao placebo (p = 0.002), entre T0 e 50 mg de gabapentina (p = 0.003), entre placebo e 100 mg de gabapentina (p = 0.02) e entre 50 e 100 mg (p = 0.03).

As apresentações dos resultados da temperatura estão na tabela e gráfico a seguir.

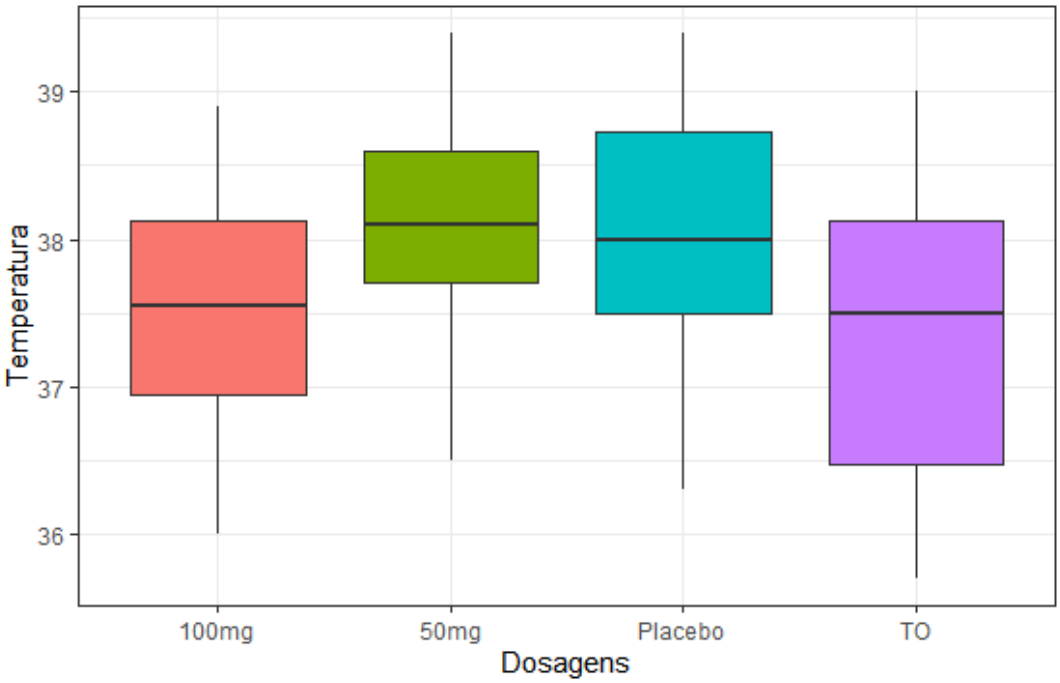
Tabela 8. Resultados das análises da temperatura

	Temperatura			
	T0	Placebo	50 mg	100 mg
Média	37,40	38,05	38,03	37,52
Desvio padrão	0,96	0,74	0,72	0,83
Mínimo	35,7	36,3	36,5	36
1º quartil	36,475	37,5	37,7	36,95
Mediana	37,5	38	38,1	37,55
3º quartil	38,13	38,73	38,60	38,13
Máximo	39	39,4	39,4	38,9
2.5 %	37,10	37,81	37,81	37,26
97.5 %	37,69	38,28	38,25	37,78

Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Valores de média, desvio padrão, temperatura mínima, 1º quartil, mediana, 3º quartil, temperatura máxima e intervalo de confiança para os dados obtidos em T0, utilização de placebo, gabapentina 50 mg e gabapentina 100 mg

Gráfico 3. Temperatura



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Representação dos dados relativos à temperatura nos quatro diferentes momentos: gabapentina 100 mg, gabapentina 50 mg, placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar).

6.2.4 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

O teste de Bartlett para a variável pressão arterial sistólica foi realizado e resultou em um valor de p = 0.04, logo, foi rejeitada a H0 do teste e foi assumido que os grupos não possuíam variâncias iguais. O resultado da análise estatística através do ANOVA de Welch resultou em um valor de p = 0.93, identificando-se que não havia diferença entre as médias dos grupos e o teste post-hoc de Games-Howell foi realizado para analisar cada grupo separadamente (Tabela 5). Não foi observada diferença estatística entre os grupos.

As apresentações dos resultados da pressão sanguínea estão na tabela e gráfico a seguir.

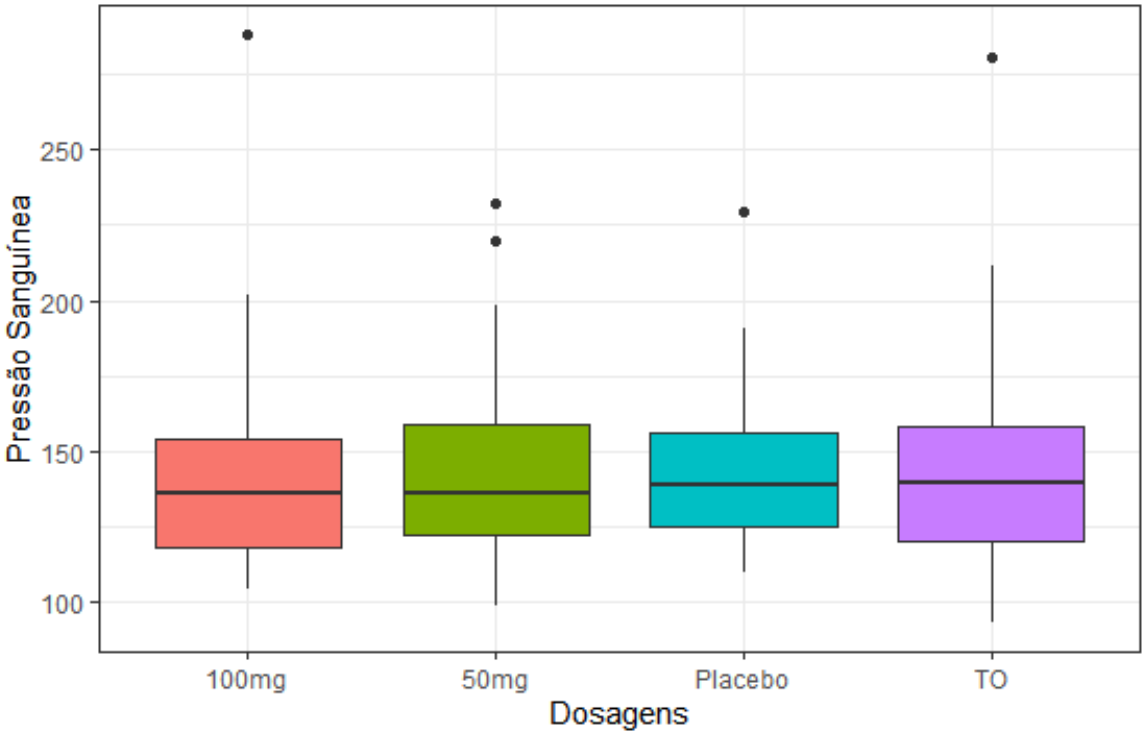
Tabela 9. Resultados das análises da pressão arterial sistólica

Pressão Arterial Sistólica				
	T0	Placebo	50 mg	100 mg
Média	146,45	142,05	143,02	141,98
Desvio padrão	37,67	23,94	30,72	34,56
Mínimo	93,2	109,6	98,8	104
1º quartil	120	124,9	122,5	118,3
Mediana	139,2	139	136	136,2
3º quartil	158	156,2	158,6	154
Máximo	280,4	229,6	232	288,4
2.5 %	134,77	134,63	133,49	131,27
97.5 %	158,12	149,46	152,54	152,69

Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Valores de média, desvio padrão, pressão arterial sistólica mínima, 1º quartil, mediana, 3º quartil, pressão arterial sistólica máxima e intervalo de confiança para os dados obtidos em T0, utilização de placebo, gabapentina 50 mg e gabapentina 100 mg.

Gráfico 4. Pressão arterial sistólica



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Representação dos dados relativos à pressão arterial sistólica nos quatro diferentes momentos: gabapentina 100 mg, gabapentina 50 mg, placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar).

6.2.5 GLICEMIA

O teste de Bartlett para a variável glicemia foi realizado e resultou em um valor de $p < 0.0001$, logo, foi rejeitada a H0 do teste e foi assumido que os grupos não possuíam variâncias iguais. O resultado da análise estatística através do ANOVA de Welch resultou em um valor de $p < 0.0001$, identificando-se que havia diferença entre as médias dos grupos e o teste post-hoc de Games-Howell foi realizado para identificar em quais grupos ocorriam as diferenças (Tabela 5). Os grupos onde houve diferença estatísticas foram o T0 em relação ao placebo ($p<0.001$), entre T0 e 50 mg de gabapentina ($p<0.001$) e entre T0 e 100 mg ($p<0.001$).

As apresentações dos resultados da glicemia estão na tabela e gráfico a seguir.

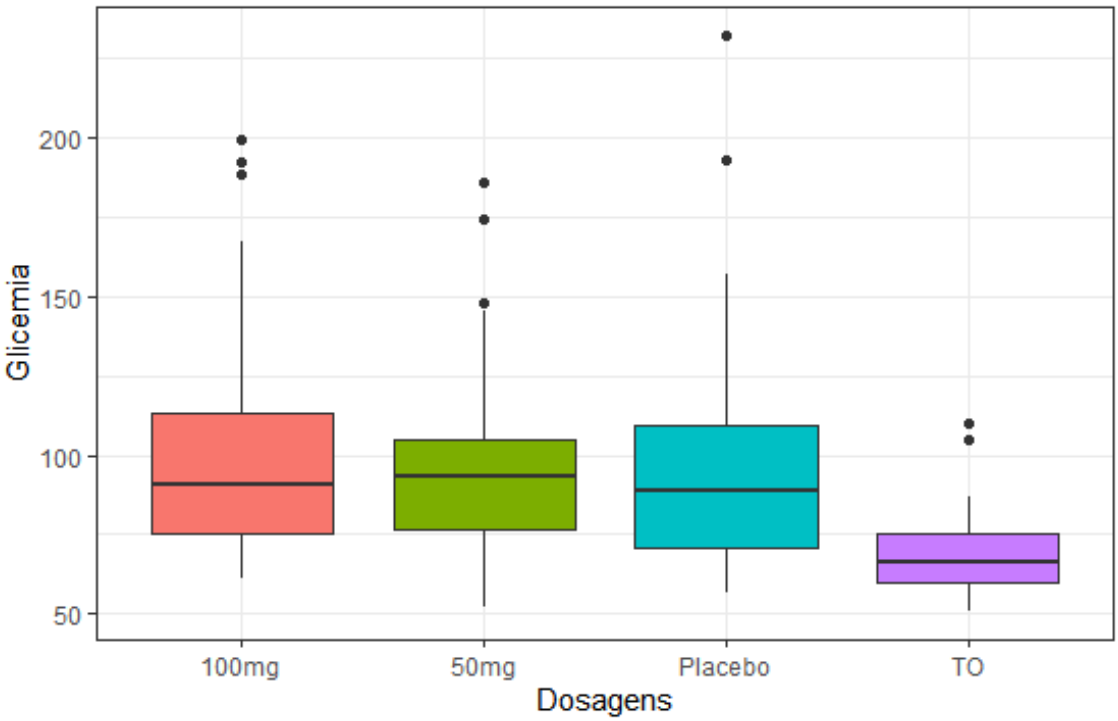
Tabela 10. Resultados das análises da glicemia

Glicemia				
	T0	Placebo	50 mg	100 mg
Média	68,58	97,43	95,38	100,60
Desvio padrão	13,31	37,54	29,42	35,32
Mínimo	51	57	52	61
1º quartil	59,75	71	76,75	75,5
Mediana	66,5	88,5	93	91
3º quartil	75,25	109,25	105	113,25
Máximo	110	232	186	199
2.5 %	64,45	85,79	86,26	89,65
97.5 %	72,70	109,06	104,49	111,55

Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Valores de média, desvio padrão, glicemia mínima, 1º quartil, mediana, 3º quartil, glicemia máxima e intervalo de confiança para os dados obtidos em T0, utilização de placebo, gabapentina 50 mg e gabapentina 100 mg.

Gráfico 5. Glicemia



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

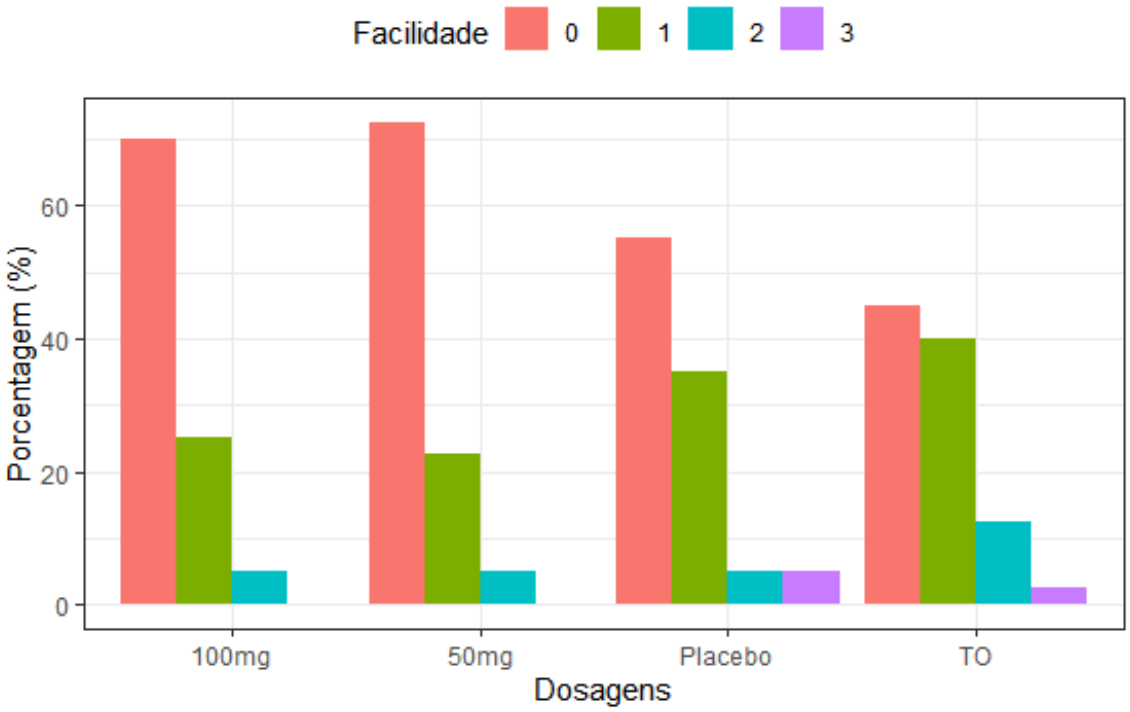
Legenda: Representação dos dados relativos à glicemia nos quatro diferentes momentos: gabapentina 100 mg, gabapentina 50 mg, placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar).

6.2.6 FACILIDADE DE REALIZAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Por se tratar de uma variável qualitativa ordinal, a variável Facilidade foi testada estatisticamente através do teste de Kruskal-Wallis que resultou em um valor de p = 0.02, portanto, foi identificada diferença estatística entre os escores dos grupos. O teste de Wilcoxon com a correção de Bonferroni foi utilizado para verificar os grupos dois a dois (Tabela 5). Não foi observada diferença estatística entre os grupos após a correção de Bonferroni.

Os resultados dos escores estão no gráfico a seguir.

Gráfico 6. Facilidade de realização dos procedimentos



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

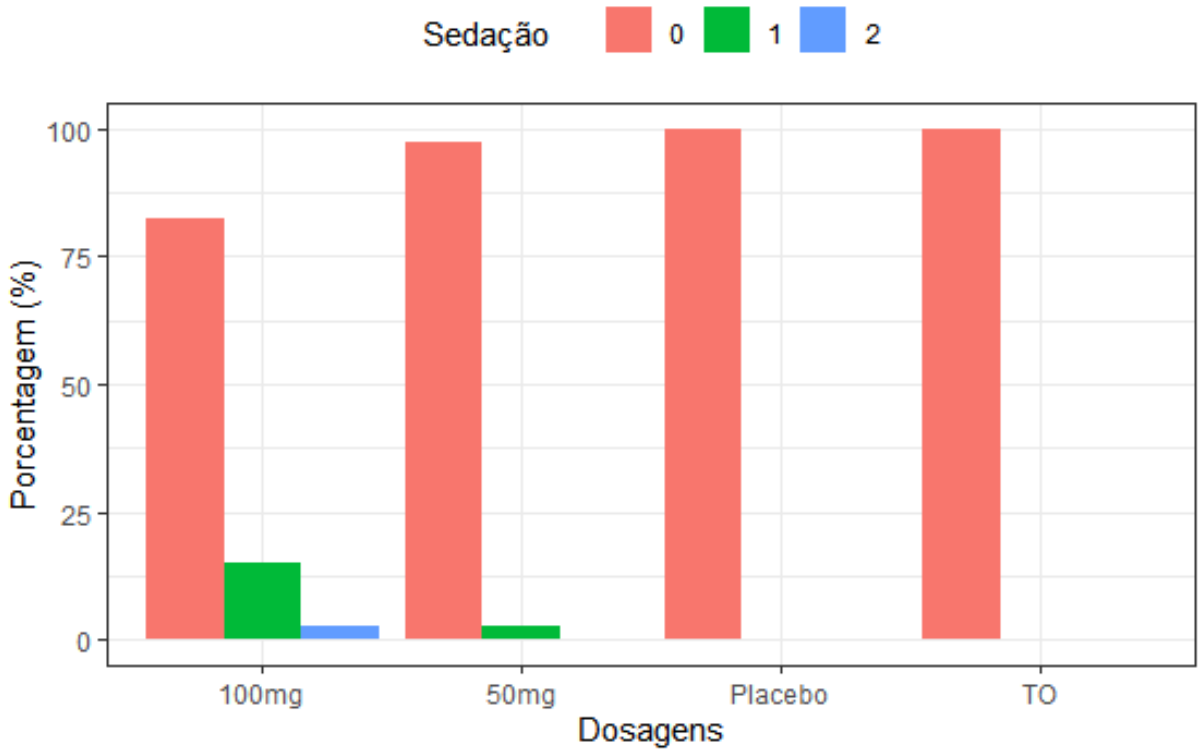
Legenda: Representação dos escores de facilidade de realização dos procedimentos durante a manipulação e exame físico dos gatos, nos momentos Gabapentina 100 mg, Gabapentina 50 mg, placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar), sendo atribuído um índice a cada indivíduo: 0 para pacientes que demonstrassem total colaboração; 1 para paciente que demonstrassem resistência leve; 2 aos que demonstrassem intensa resistência; e 3 aos que se mostrassem agressivos ou apresentassem micção ou defecação durante a realização dos procedimentos.

6.2.7 SEDAÇÃO

Por se tratar de uma variável qualitativa ordinal, a variável Sedação foi testada estatisticamente através do teste de Kruskal-Wallis que resultou em um valor de $p < 0.001$, portanto, foi identificada diferença estatística entre os escores dos grupos. O teste de Wilcoxon com a correção de Bonferroni foi utilizado para verificar os grupos dois a dois (Tabela 5). Os grupos onde houve diferença estatísticas foram o T0 e gabapentina 100 mg ($p = 0.031$) e placebo em relação a 100 mg ($p = 0.031$).

Os resultados dos escores estão no gráfico a seguir.

Gráfico 7. Sedação



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Representação dos escores de sedação encontrados durante a manipulação e exame físico dos gatos, nos momentos Gabapentina 100 mg, Gabapentina 50 mg, Placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar), sendo atribuído um índice a cada indivíduo: 0 para pacientes sem sedação; 1 para aqueles que conseguissem se manter de pé com dificuldade; 2 aos que se apresentassem em decúbito esternal; 3 aos que levantassem somente a cabeça; e 4 aos que adormecessem ou não respondessem a estímulos sonoros).

Avaliando a frequência de sedação nos pacientes nota-se que, não houve nenhum paciente (100%) demonstrando efeito sedativo nos grupos T0 e placebo, no grupo gabapentina 50 mg apenas 1 gato (2,5%) mostrou-se sedado, apresentando este escore 1 de sedação. No grupo 100 mg observou-se 7 animais (17,5%) apresentando sedação, sendo que desses 1 apresentou escore 2 de sedação e 6 escore 1.

6.3 LEUCOGRAMA

6.3.1 LEUCÓCITOS TOTAIS

O teste de Bartlett para a variável “Leucócitos totais” foi realizado e resultou em um valor de p = 0.50, logo, não foi possível rejeitar a H0 do teste e foi assumido que os grupos possuíam variâncias iguais. O resultado da análise estatística através do ANOVA resultou em um valor de p = 0.99, portanto, não foi identificada diferença entre as médias dos grupos, e o teste post-hoc de Tukey foi então realizado para avaliar os grupos dois a dois (Tabela 11). As apresentações dos resultados dos leucócitos totais estão na tabela e gráfico a seguir.

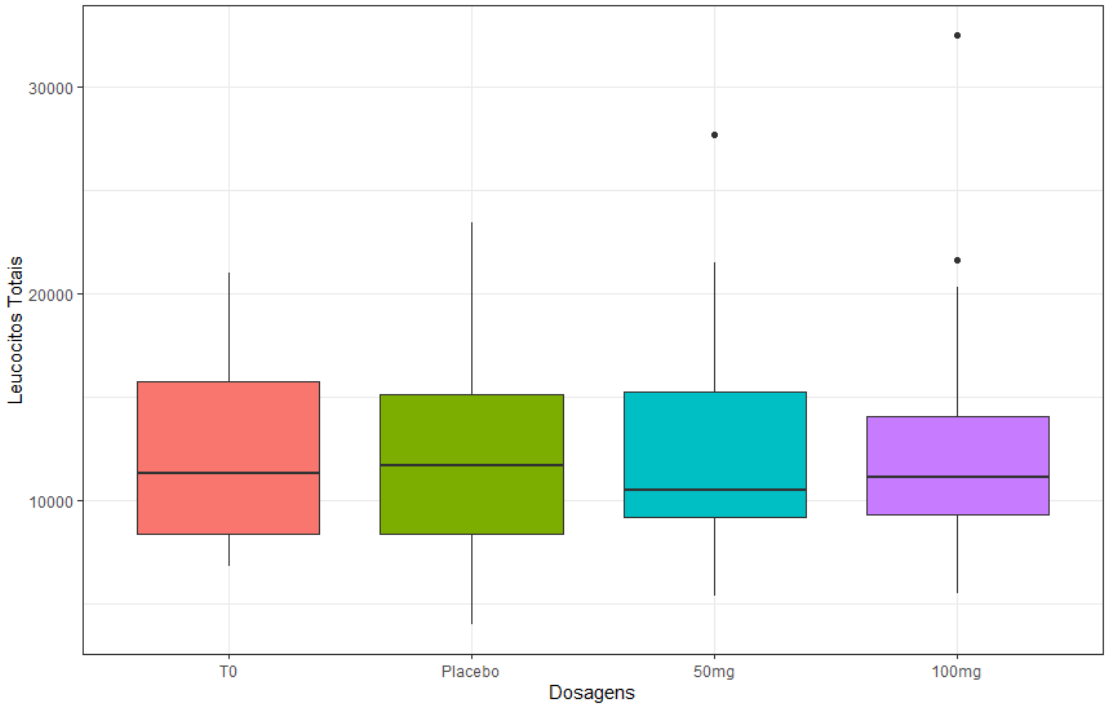
Tabela 11. Resultados das contagens de leucócitos totais

	Leucócitos totais			
	T0	Placebo	50 mg	100 mg
Média	12255	12110	12285	12280
Desvio padrão	5140,04	4779,75	5355,16	4241,26
Mínimo	5500	5400	4000	6800
1º quartil	9325	9200	8350	8350
Mediana	11150	10500	11700	11300
3º quartil	14050	15250	15100	15750
Máximo	32500	27700	23400	21000
2.5 %	10662,12	10628,77	10625,45	10965,64
97.5 %	13847,88	13591,23	13944,55	13594,36

Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Valores de média, desvio padrão, contagem mínima de leucócitos totais, 1º quartil, mediana, 3º quartil, contagem máxima de leucócitos totais e intervalo de confiança para os dados obtidos em T0, utilização de placebo, gabapentina 50 mg e gabapentina 100 mg

Gráfico 8. Leucócitos totais



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Distribuição das contagens de leucócitos totais realizadas em quatro diferentes momento: gabapentina 100 mg, gabapentina 50 mg, placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar).

Dos 40 animais avaliados em ambiente domiciliar (T0), 4 apresentaram quadro de leucocitose, 2 desses mediados por neutrofilia e 2 por linfocitose. Os resultados podem ser visualizados no anexo C.

Ao ser administrado placebo, dois apresentaram leucocitose, sendo um por neutrofilia e outro por linfocitose. Um paciente apresentou quadro de leucopenia por linfopenia.

Quando foi efetuada a gabapentina na dose de 50 mg, 6 animais apresentaram quadro de leucocitose; desses 3 apresentaram neutrofilia; 2 linfocitose e 1 deles, linfocitose e eosinofilia. Houve também 2 pacientes com quadro de leucopenia por linfopenia.

Na administração de 100 mg não houve paciente com leucopenia, porém notou-se leucocitose em 3 animais sendo um deles por neutrofilia e 2 por linfocitose.

A seguir discriminam-se as análises por grupo de células, sendo que foram analisados neutrófilos segmentados, linfócitos, eosinófilos e monócitos.

Tabela11. Análise estatística do leucograma de acordo com cada grupo

	Variáveis														
	Leucócitos Totais[α]			Segmentados[α]			Linfócitos Típicos[α]			Eosinófilos[β]			Monócitos[β]		
Grupos	Diferença Média	95% IC	p valor	Diferença Média	95% IC	p valor	Diferença Média	95% IC	p valor	Diferença Média	95% IC	p valor	Diferença Média	95% IC	p valor
Etapa 1 – T0	-145	-2988 – 2698	0.99	718	-1570 – 3006	0.30	-898	-2347 – 549	0.37	26.62	-258.63 – 311.88	0.99	-16.43	-157.31 – 124.46	0.99
Etapa 2 – T0	30	-2813 – 2873	0.99	621	-1667 – 2909	0.28	-688	-2137 – 759	0.60	160	-213.92 – 533.92	0.67	-93.15	-205.98 – 19.68	0.14
Etapa 3 – T0	25	-2818 – 2868	0.99	605	-1682 – 2894	0.02	-856	-2304 – 592	0.41	198.6	-128.38 – 525.58	0.38	39.88	-97.39 – 177.14	0.87
Etapa 2 – Etapa 1	175	-2668 – 3018	0.99	-96	-2385 – 2191	0.99	209	-1238 – 1658	0.98	133.38	-231.30 – 497.5	0.77	-76.73	-207.19 – 53.74	0.41
Etapa 3 – Etapa 1	170	-2673 – 3013	0.99	-112	-2400 – 2176	0.65	42	-1405 – 1491	0.99	171.98	-144.03 – 487.98	0.48	56.30	-95.39 – 207.99	0.76
Etapa 3 – Etapa 2	-5	-2848 – 2838	1	-15	-2303 – 2273	0.68	-167	-1615 – 1281	0.99	38.60	-358.31 – 435.51	0.99	133.03	6.52 – 259.53	0.03

FONTE: SILVA JUNIOR (2020).
Legenda: α: ANOVA e post-hoc Tukey; β: ANOVA Welch e post-hoc Games-Howell.

6.3.2 NEUTRÓFILOS SEGMENTADOS

O teste de Bartlett para a variável Segmentados foi realizado e resultou em um valor de p = 0.45, logo, não foi possível rejeitar a H0 do teste e foi assumido que os grupos possuíam variâncias iguais. O resultado da análise estatística através do ANOVA resultou em um valor de p = 0.84, portanto, não foi identificada diferença entre as médias dos grupos. O teste post-hoc de Tukey foi então realizado para avaliar os grupos dois a dois (Tabela 11). As apresentações dos resultados dos neutrófilos segmentados estão na tabela e gráfico seguintes.

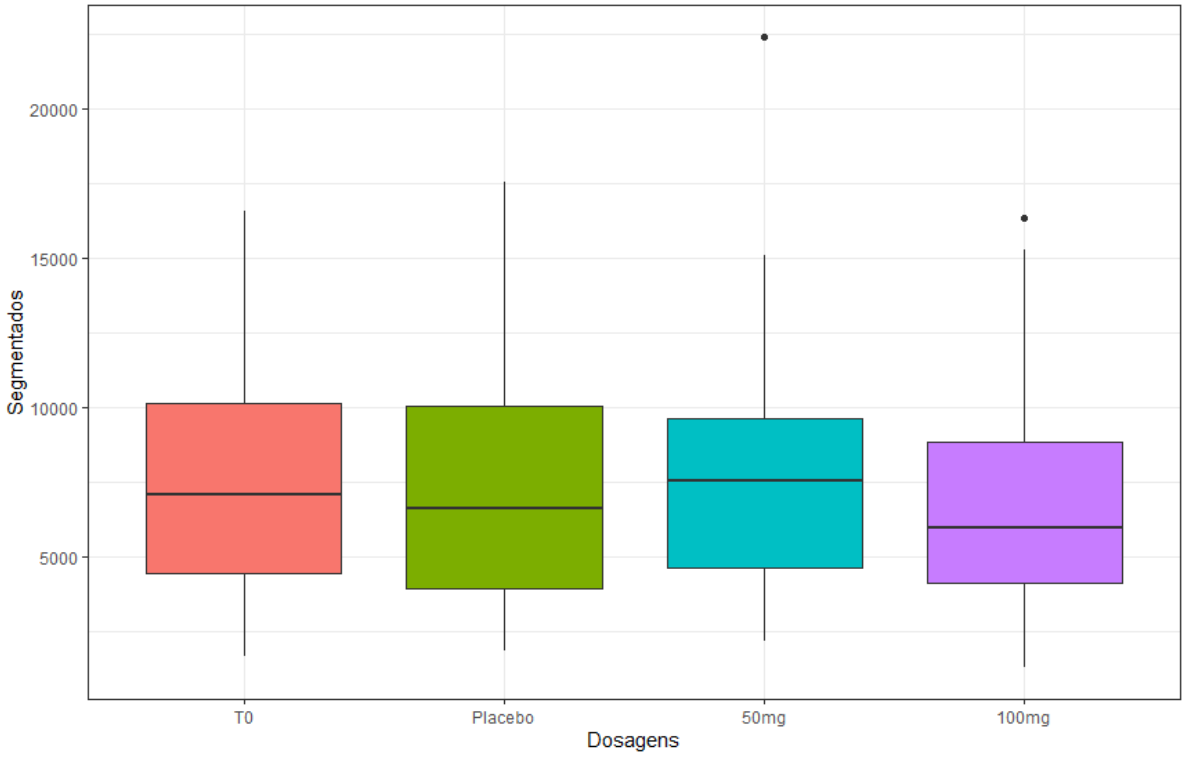
Tabela 12. Resultados das contagens de neutrófilos segmentados

Neutrófilos segmentados				
	T0	Placebo	50 mg	100 mg
Média	6897,08	7615,13	7518,18	7503,05
Desvio padrão	3668,85	4071,35	4445,09	3511,13
Mínimo	1281	2178	1860	1680
1º quartil	4105,5	4641,5	3943,5	4452,75
Mediana	5953,5	7552	6624,5	7089,5
3º quartil	8827,5	9618,75	10067,5	10131,75
Máximo	16351	22437	17550	16560
2.5 %	5760,11	6353,42	6140,65	6414,96
97.5 %	8034,04	8876,83	8895,70	8591,14

Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Valores de média, desvio padrão, contagem mínima de neutrófilos segmentados, 1º quartil, mediana, 3º quartil, contagem máxima de neutrófilos segmentados e intervalo de confiança para os dados obtidos em T0, utilização de placebo, gabapentina 50 mg e gabapentina 100 mg.

Gráfico 9. Neutrófilos segmentados



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Distribuição das contagens de neutrófilos segmentados realizadas em quatro diferentes momentos: gabapentina 100 mg, gabapentina 50 mg, placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar).

Após o teste post-hoc de Tukey, foi notada significância estatística isolada nos neutrófilos segmentados entre o tempo T0 e etapa 3 com uso de gabapentina 100 mg (p = 0,02).

6.3.2 LINFÓCITOS

O teste de Bartlett para a variável “Linfócitos típicos” foi realizado e resultou em um valor de p = 0.75, logo, não foi possível rejeitar a H0 do teste e foi assumido que os grupos possuíam variâncias iguais. O resultado da análise estatística através do ANOVA resultou em um valor de p = 0.34, portanto, não foi identificada diferença entre as médias dos grupos e o teste post-hoc de Tukey foi realizado para avaliar os grupos dois a dois (Tabela 6). As apresentações dos resultados dos linfócitos típicos estão na tabela e gráfico seguintes.

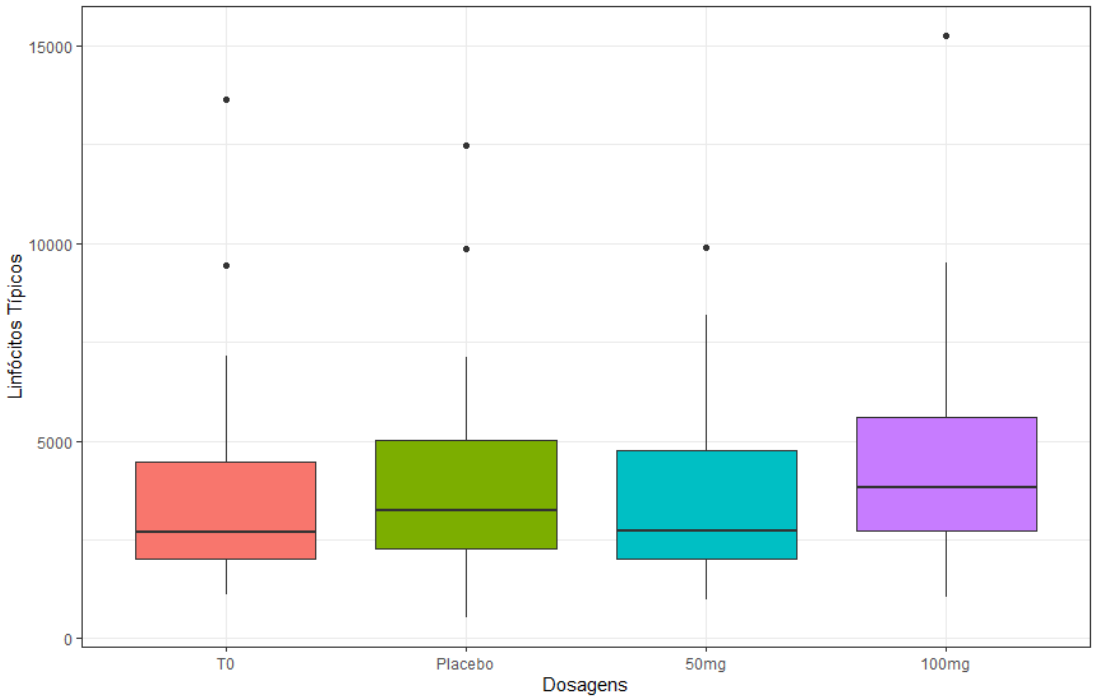
Tabela 13. Resultados das contagens de linfócitos

	Linfócitos			
	T0	Placebo	50 mg	100 mg
Média	4506,93	3608,23	3818,15	3650,90
Desvio padrão	2725,86	2302,75	2414,60	2514,55
Mínimo	1034	972	520	1122
1º quartil	2737,5	2008,5	2255,25	2019
Mediana	3812,5	2707	3232,5	2680,5
3º quartil	5599,5	4743,25	5029,5	4477,5
Máximo	15275	9891	12488	13651
2.5 %	3662,19	2894,61	3069,87	2871,65
97.5 %	5351,66	4321,84	4566,43	4430,15

Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Valores de média, desvio padrão, contagem mínima de linfócitos, 1º quartil, mediana, 3º quartil, contagem máxima de linfócitos e intervalo de confiança para os dados obtidos em T0, utilização de placebo, gabapentina 50 mg e gabapentina 100 mg.

Gráfico 10. Linfócitos



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Distribuição das contagens de linfócitos realizadas em quatro diferentes momentos: gabapentina 100 mg, gabapentina 50 mg, placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar).

6.3.2 EOSINÓFILOS

O teste de Bartlett para a variável “Eosinófilos” foi realizado e resultou em um valor de p = 0.01, logo, foi rejeitada a H0 do teste e assumiu-se que os grupos não possuíam variâncias iguais. O resultado da análise estatística através do ANOVA de Welch resultou em um valor de p = 0.33, portanto, não foi identificada diferença entre as médias dos grupos e o teste post-hoc de Games-Howell foi realizado para analisar os grupos dois a dois (Tabela 6). As apresentações dos resultados dos eosinófilos estão na tabela e gráfico a seguir.

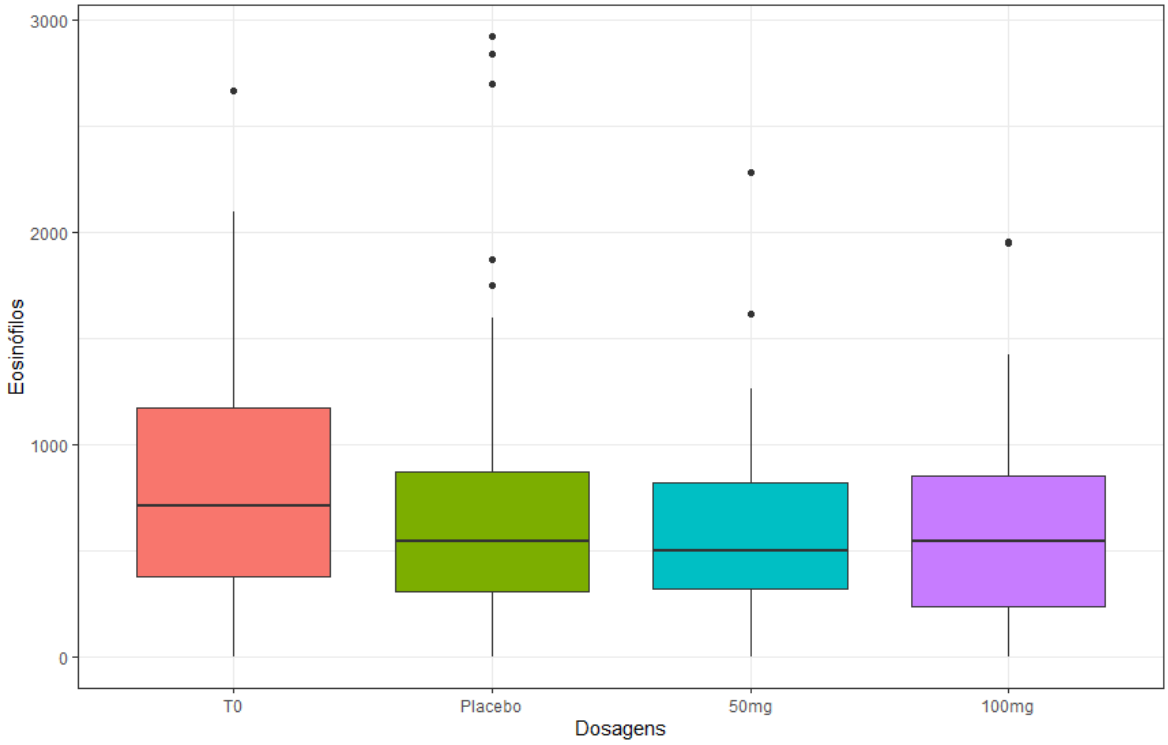
Tabela 14 - Resultados das contagens de eosinófilos

	Eosinófilos			
	T0	Placebo	50 mg	100 mg
Média	613,53	640,15	773,53	812,13
Desvio padrão	506,89	463,83	741,53	602,31
Mínimo	0	0	0	0
1º quartil	236,25	322	310	376,5
Mediana	545	499	548	714
3º quartil	852	819	871	1171,75
Máximo	1956	2280	2926	2670
2.5 %	456,44	496,41	543,73	625,47
97.5 %	770,61	783,89	1003,32	998,78

Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Valores de média, desvio padrão, contagem mínima de eosinófilos, 1º quartil, mediana, 3º quartil, contagem máxima de eosinófilos e intervalo de confiança para os dados obtidos em T0, utilização de placebo, gabapentina 50 mg e gabapentina 100 mg.

Gráfico 11. Eosinófilos



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Distribuição das contagens de eosinófilos realizadas em quatro diferentes momentos: gabapentina 100 mg, gabapentina 50 mg, placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar).

6.3.2 MONÓCITOS

O teste de Bartlett para a variável “Monócitos” foi realizado e resultou em um valor de p = 0.03, logo, foi rejeitada a H0 do teste e assumiu-se que os grupos não possuíam variâncias iguais. O resultado da análise estatística através do ANOVA de Welch resultou em um valor de p = 0.02, identificando-se uma diferença entre as médias dos grupos. O teste post-hoc de Games-Howell foi realizado então para analisar em quais dos grupos ocorriam as diferenças (Tabela 6). As apresentações dos resultados dos monócitos estão na tabela e gráfico a seguir.

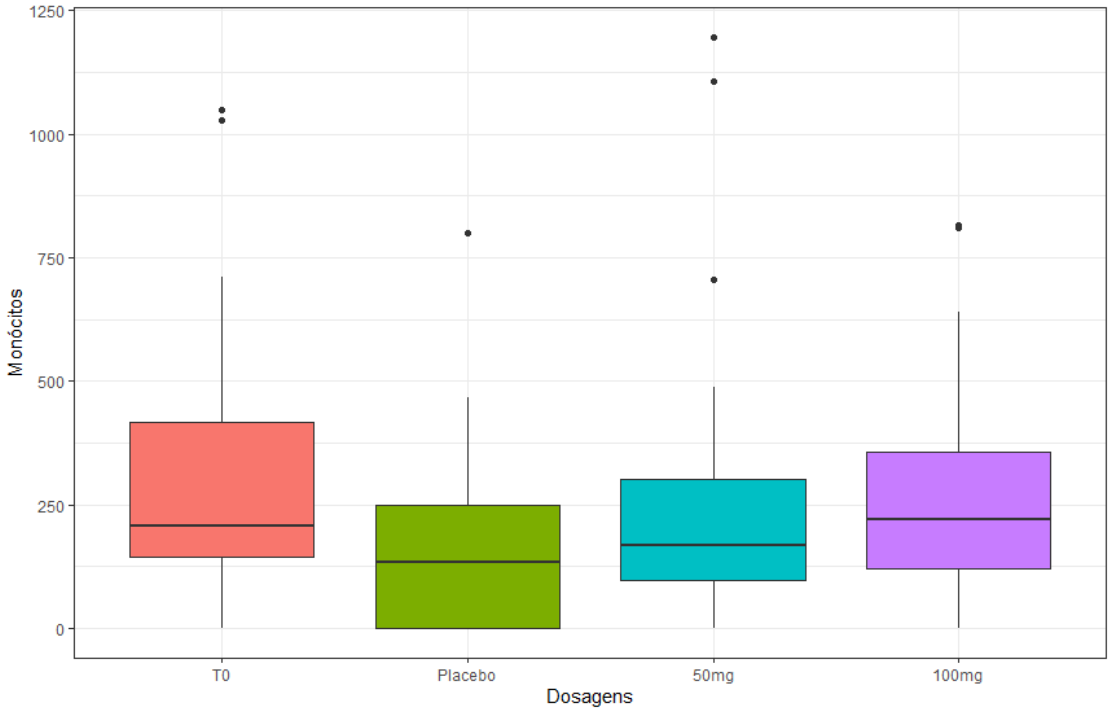
Tabela 15. Resultados das contagens de monócitos

	Monócitos			
	T0	Placebo	50 mg	100 mg
Média	261,10	244,68	167,95	300,98
Desvio padrão	212,90	263,89	168,51	252,77
Mínimo	0	0	0	0
1º quartil	120,75	96,25	0	145,5
Mediana	220	167,5	134,5	208,5
3º quartil	357	300,75	248,5	417
Máximo	815	1197	800	1050
2.5 %	195,12	162,90	115,73	222,64
97.5 %	327,08	326,45	220,17	379,31

Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Valores de média, desvio padrão, contagem mínima de monócitos, 1º quartil, Mediana, 3º quartil, contagem máxima de monócitos e intervalo de confiança para os dados obtidos em T0, utilização de placebo, gabapentina 50 mg e gabapentina 100 mg.

Gráfico 12. Monócitos



Fonte: SILVA JUNIOR (2020).

Legenda: Distribuição das contagens de monócitos realizadas em4quatro diferentes momentos, Gabapentina 100 mg, Gabapentina 50 mg, placebo e T0 (coleta em ambiente domiciliar).

Dentre os achados, foi notada significância estatística isolada no número de monócitos, onde verificou-se diferença entre os grupos da etapa 2 (gabapentina 50 mg) e etapa 3 (gabapentina 100 mg) ($p = 0,02$).

6.4 EFEITOS ADVERSOS

Foram notados efeitos adversos em gatos que ingeriram placebo e gabapentina (n=5). A alteração mais frequente foi a ocorrência de quadros eméticos após a ingestão da cápsula, n=1 com a gabapentina de 50 mg e n=3 com a gabapentina de 100 mg, sendo que um dos animais apresentou quadro emético em ambas as situações.

Um gato apresentou intensa salivação durante o primeiro transporte e outro apresentou quadro de vocalização e urgência para defecar após a administração da cápsula. Ambos haviam ingerido placebo na ocorrida situação.

Todos os gatos que apresentaram as alterações supracitadas foram acompanhados posteriormente e evoluíram clinicamente bem, retomando a rotina alimentar sem quaisquer alterações subsequentes.

A ocorrência de sedação não ocorreu em nenhum dos pacientes do grupo controle. Foi notada sedação escore 1 em nove gatos e escore 2 em dois gatos que consumiram a cápsula de 50 mg. Notou-se sedação em escore 1 em seis animais e 2 em um dos gatos que consumiram a cápsula de 100 mg. Todos os pacientes tiveram total recuperação na visão dos tutores em, no máximo, 3 a 6 horas após os procedimentos.

7 DISCUSSÃO

A gabapentina foi inicialmente utilizada como anticonvulsivante, e posteriormente por sua ação analgésica, vem sendo utilizada em estudos na redução de estresse e ansiedade no transporte e manipulação de gatos. O presente estudo avaliou, prospectivamente, parâmetros clínicos e laboratoriais de 40 felinos domésticos após a utilização de duas diferentes doses de gabapentina comparadas com à utilização de placebo.

Quando observado o sexo dos pacientes, o estudo avaliou 20 machos e 20 fêmeas. Em posterior análise estatística, não foi verificada a ocorrência de diferença estatística entre os sexos, o que corrobora com outro estudo que avaliou a diferença de efeito em caráter sexual (PANKRATZ et al., 2017).

Foram avaliados no estudo animais com idade entre 1 e 8 anos, sendo classificados em estágios de vida, *Junior*, *Prime* e *Mature.* Após análise dos dados, não foi evidenciada diferença entre as distintas faixas etárias. Os estudos realizados anteriormente apresentam concordância em tal análise, já que a faixa etária dos indivíduos analisados também não demonstrou evidência de diferença entre os efeitos da gabapentina (PANKRATZ et al., 2017; VAN HAAFTEN et al., 2017).

Quanto à caracterização racial dos pacientes, a amostra foi constituída 100% de animais sem raça definida, o que impede a realização de análise de diferença de ação em uma diversidade racial. Os estudos realizados com gabapentina em doses semelhantes, não avaliaram diferenças significantes em análises relacionadas à raça dos pacientes, havendo pacientes das raças angora, siamês, doméstico de pelo curto e longo e pacientes sem raça definida (VAN HAAFTEN et al., 2017; ALLEN; LEBLANC, 2019; HUDEC; GRIFFIN, 2019).

Dentre os parâmetros avaliados preditivos do estresse e da ansiedade, a frequência cardíaca é um dos que pode sofrer alteração. Nos pacientes avaliados no presente estudo, a única diferença observada foi entre a avaliação do paciente em ambiente domiciliar (T0) e placebo; os demais grupos não demonstraram diferença estatística, ou seja, não foi comprovada diferença entre os pacientes avaliados com placebo e as diferentes doses de gabapentina.

Os valores observados possuem diferença média de 21,97 batimentos por minutos entre os dois grupos, tal condição pode estar relacionada ao fato de, em ambiente doméstico, os valores de frequência cardíaca estarem mais baixos,

enquanto em ambiente hospitalar com o placebo, o estresse do transporte e de um ambiente desconhecido, podem ter influenciado o aumento da frequência cardíaca por descarga de catecolaminas, como observado em estudo que avaliou tais parâmetros em ambas as situações (QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011).

A pesquisa realizada por Allen e Leblanc em 2019 mostra-se em acordo com esse achado do estudo, onde não foi observada diferença estatística em tal parâmetro nos animais que utilizaram gabapentina nas doses de 100 e 150 mg por gato.

Já outro estudo demonstra a ocorrência de um decréscimo nos valores da frequência cardíaca com o uso de gabapentina na dose de 100 mg. A redução média foi de cerca de 15,2 batimentos por minuto, porém a variação entre frequência mínima e máxima observada foi de 124 a 220 bpm, portanto tal redução seria de pouca relevância clínica aos pacientes (VAN HAAFTEN et al., 2017).

No parâmetro “Frequência respiratória” houve uma diferença estatística entre os grupos T0 em relação ao placebo, entre placebo e 50 mg de gabapentina e entre placebo e 100 mg de gabapentina. A diferença observada entre os grupos provavelmente está relacionada ao aumento do valor da frequência respiratória pelo estresse causado durante transporte e manipulação. Os valores se encontram mais baixos em ambiente domiciliar e com a utilização da gabapentina em ambas as doses, o valor de diferença média variou de 12,35 a 16,90 movimentos respiratórios por minuto (QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011).

Os dados encontrados vão de acordo com o estudo realizado por Pankratz em 2017, demonstrando que em gatos que receberam doses de 50 e 100 mg de gabapentina houve uma redução na frequência respiratória após cerca de 1 hora da administração, quando comparado com o grupo placebo, demonstrando um valor de $p = 0,03$, sendo esses dados semelhantes aos encontrados no presente estudo.

O estudo realizado por Allen e Leblanc (2019), demonstra um achado diferente do presente estudo, onde não foi observada diferença estatística em no parâmetro frequência respiratória.

Em relação à temperatura dos pacientes, o estudo mostrou uma diferença estatística entre os grupos T0 em relação ao placebo, entre T0 e 50 mg de gabapentina, entre placebo e 100 mg de gabapentina e entre 50 e 100 mg. Os dados vão contra um estudo experimental que avaliou diferenças no limiar térmico de gatos que utilizaram gabapentina, pois não verificou diferença estatística nos valores de

temperatura de pacientes que receberam a medicação quando comparados aos que utilizaram placebo (PYPENDOP; SIAO; ILKIW, 2010).

Sugere-se que as diferenças encontradas estejam relacionadas a um maior limiar de estresse nos pacientes que se encontravam nos grupos placebo e 50 mg, já que os valores médios mais baixos foram notados nos grupos T0 e gabapentina 100 mg (OKA; HORI, 2001).

A variável “Pressão arterial sistólica” não demonstrou uma diferença estatisticamente relevante, o que vai em acordo com os achados de outros estudos que utilizaram gabapentina em dose única comparada com grupo placebo (VAN HAAFTEN et al., 2017; ALLEN; LEBLANC, 2019).

Os dados revelaram que existiu diferença estatística entre T0 e placebo, entre T0 e 50 mg de gabapentina e entre T0 e 100 mg, o que demonstra que a gabapentina não influenciou diretamente a glicemia dos pacientes. Tal achado pode estar relacionado ao estresse provocado pelo transporte até a clínica para avaliação, porém considera-se também a possibilidade de o excipiente contido nas cápsulas de placebo e gabapentina ter alterado o valor glicêmico dos pacientes.

Em 2019, Hudec e Griffin constataram que não houve decréscimo nos valores de glicemia observados em pacientes que receberam gabapentina em dose única, pelo contrário, a concentração sérica média de glicose calculada foi 18 mg/dL mais alta no grupo que recebeu a medicação.

Em relação à facilidade de realização dos procedimentos, foi estabelecido um escore para classificar os pacientes. Após a análise estatística não se verificou diferença estatística nesse parâmetro, o que vai contra os achados de um estudo anterior, realizado com o uso da gabapentina. Nele resultados observados demonstraram diferença estatística entre as análises de pacientes que utilizaram placebo e medicação (VAN HAAFTEN et al., 2017).

Em relação à sedação dos indivíduos houve diferenças estatísticas entre o momento T0 e gabapentina 100 mg e placebo em relação a 100 mg. Demostrou-se que a dose de 100 mg foi capaz de gerar efeito sedativo em pacientes nas condições clínicas, etária e em relação ao peso da amostra analisada. Apenas um paciente se mostrou sedado com a dose de 50 mg e este demonstrou sedação leve.

No que se refere à sedação dos pacientes Van Haaften (2017) verificou a ocorrência de tal efeito em 12 de 20 animais de seu estudo. A sedação foi mais

marcada e intensa em pacientes com menor peso corpóreo (escore 3 de sedação), que, por consequência, receberam as maiores doses de gabapentina.

Em avaliação hemodinâmica, após o uso de gabapentina, conduzida por Allen e Leblanc em 2019, observou-se efeitos sedativos leves na maioria dos gatos dentro do período de 120 minutos após administração da droga.

Em estudo realizado com 26 gatos confinados, não foi observado resultado com significância estatística nos diferentes grupos de tratamento, com doses de gabapentina de 50 e 100 mg e placebo, porém a avaliação do escore de sedação desses pacientes foi limitada, já que, por estarem confinados, os pacientes não puderam ser avaliados fisicamente, o que pode ter gerado subjetividade na avaliação (PANKRATZ et al., 2017).

Um outro estudo notou sedação excessiva em 2 gatos que receberam doses de 30,5 mg/kg de gabapentina, sugerindo que doses maiores teriam maior capacidade sedativa, deixando claro que doses acima das utilizadas nesses indivíduos, como no estudo conduzido por Pankratz (2017), não demonstraram tal efeito (HUDEC; GRIFFIN, 2019).

Este é o primeiro trabalho que avaliou o leucograma perante o uso da gabapentina em doses únicas, maiores do que as normalmente utilizadas na espécie felina. Tal parâmetro teve como objetivo verificar a relação da droga com redução de quadros de leucograma de estresse.

Diante dos dados observados não foi possível destacar diferença estatística no número de leucócitos totais dos pacientes. Os achados laboratoriais que demonstraram diferença foram o número de neutrófilos segmentados entre os tempos T0 e gabapentina 100 mg, e número de monócitos entre os tempos gabapentina 50 e 100 mg, porém não se evidenciou diferenças com a utilização do placebo, o que não impacta perante os achados em significância clínica. Os estudos realizados em humanos demonstram baixa ocorrência de efeitos hematológicos. Dentre as alterações citadas com o uso contínuo da medicação, citam-se leucopenia e neutropenia como alterações observadas (OYESANMI et al., 1999; DERBYSHIRE; MARTIN, 2004).

Dentre os efeitos colaterais observados no decorrer do experimento, destaca-se a ocorrência de quadros eméticos, o que corrobora com o estudo realizado anteriormente por Van Haaften (2017), onde a êmese era um efeito adverso notado.

Porém outros efeitos colaterais como fasciculações, anisocoria e hipersalivação não foram notados nos indivíduos que participaram do estudo.

A sedação foi um efeito colateral notado em alguns estudos, porém esse achado foi analisado separadamente, já que fazia parte dos objetivos do estudo (VAN HAAFTEN et al., 2017; HUDEC; GRIFFIN, 2019).

Ao término desse estudo, espera-se que novos interesses existam para a avaliação da gabapentina como adjuvante na redução do estresse no gato. Os estudos iniciais não demonstram a ocorrência de efeitos colaterais graves nesses pacientes, o que abre campo para a utilização do fármaco em novos estudos, a fim de se identificar parâmetros como concentração plasmática eficaz, para os diferentes fins aos quais a medicação se destina. Por fim, espera-se que a aplicação deste estudo possa colaborar ao entendimento da utilização desse fármaco, melhorando a qualidade de vida de nossos pacientes.

8 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que:

- Os pacientes que utilizaram gabapentina tiveram redução do parâmetro “Frequência respiratória”, assemelhando-se à avaliação ocorrida em ambiente domiciliar, devendo tal achado estar relacionado à redução do estresse, já que em ambiente conhecido o paciente sente mais conforto e existem menos fatores estressores capazes de alterar tal parâmetro;
- Efeitos sedativos são mais frequentes na utilização de doses de 100 mg por gato, o que demonstra uma interação dose-reposta na utilização da gabapentina;
- Não houve correlação de efeito da medicação com caráter sexual ou etário no estudo realizado;
- Mesmo com doses mais altas do que as preconizadas normalmente, os pacientes não apresentaram efeitos colaterais importantes, demonstrando consequentemente segurança na sua utilização clínica.

REFERÊNCIAS

ADRIAN, D.; PAPICH, M. G.; BAYNES, R.; STAFFORD, E.; LASCELLES, B. D. X. The pharmacokinetics of gabapentin in cats. **Journal of veterinary internal medicine**, n. March, p. 1–7, 2018.

ALLEN, M.; LEBLANC, N. Hemodynamic, Echocardiographic, and Sedative Effects of Oral Gabapentin in Healthy Cats. In: 2019 ACVIM Forum Research Abstract Program, Phoenix, Arizona. **Anais**... Phoenix, Arizona: 2019.

ANNA, M. K. S.; VIANNA, M. R. M.; BARICHELLO, T.; BUSNELLO, J. V; KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. Effects of gabapentin on anxiety induced by simulated public speaking. **Journal of Psychopharmacology**, v. 17, n. 2, p. 184–188, 2003.

BARAM, T. Z.; JOELS, M. The neuro-symphony of stress. **Nat Rev Neurosci**, v. 10, n. 6, p. 459–466, 2010.

BOCKBRADER, H. N.; WESCHE, D.; MILLER, R.; CHAPEL, S.; JANICZEK, N.; BURGER, P. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. **Clinic Phamacokinet**, v. 49, n. 10, p. 661–669, 2010.

BOWEN, J.; HEATH, S. **Behaviour Problems in Small Animals: Practical Advice for the Veterinary Team**. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2005.

BUSNELLO, J. V; VIANNA, M. R. M.; SALGUEIRO, J. B.; QUEVEDO, J. The anticonvulsant compound gabapentin possesses anxiolytic but not amnesic effects in rats. **Behavioural Pharmacology**, v. 11, n. 2, p. 169–173, 2000.

CANNON, W. B. **The wisdom of the body**. New York, 1932.

CHENG, J.; CHIOU, L. Review Mechanisms of the Antinociceptive Action of Gabapentin. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 486, p. 471–486, 2006.

DERBYSHIRE, E.; MARTIN, D. Case Report Neutropenia Occurring after Starting Gabapentin for Neuropathic Pain. **Clinical Oncology**, v. 16, p. 575–576, 2004.

DYBDALL, K.; STRASSER, R.; KATZ, T. Behavioral differences between owner surrender and stray domestic cats after entering an animal shelter. **Applied Animal**

Behaviour Science, v. 104, p. 85–94, 2007.

GODBOUT, M.; FRANK, D. Persistence of puppy behaviors and signs of anxiety during adulthood. **Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research**, v. 6, n. 1, p. 92, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jveb.2010.08.023>.

GOLDSTEIN, D. S.; KOPIN, I. J. Evolution of concepts of stress. v. 10, n. January, p. 109–120, 2007.

GREGORY, N. G. **Physiology and Behaviour of Animal Suffering**. 1. ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2004.

HAFEZ, E. S. E. **Adaptation of domestic animals**. Philadephia, 1968.

HERMAN, J. P. **The Handbook of Stress**. Chichester, 2011.

HOYUMPA VOGT, A.; RODAN, I.; BROWN, M.; BROWN, S.; BUFFINGTON, C. A. T.; LARUE FORMAN, M. J.; NEILSON, J.; SPARKES, A. AAFP-AAHA: feline life stage guidelines. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 12, n. 1, p. 43–54, jan. 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123486>.

HU, J.; HUANG, D.; LI, M.; WU, C.; ZHANG, J. Effects of a single dose of preoperative pregabalin and gabapentin for acute postoperative pain : a network meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Pain Research**, v. 11, p. 2633–2643, 2018.

HUDEC, 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**, p. 1–8, 14 abr. 2019. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X19830501>.

IBGE. Pesquisa nacional de saúde : 2013 : acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências : Brasil, grandes regiões e unidades da federação. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**, v. 39, p. 1–63, 2015.

KESSLER, M. R.; TURNER, D. C. STRESS AND ADAPTATION OF CATS (FELIS SILVESTRIS CATUS) HOUSED SINGLY , IN PAIRS AND IN GROUPS IN BOARDING CATTERIES. **Animal Welfare**, v. 6, n. 3, p. 243–254, 1997.

LAMONT, L. A. Adjunc tive Analgesic Therapy in Veterinar y Me dic ine. **Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1187–1203, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.002>.

MICHAEL, L.; LUKE, K.; ROMERO, L. M.; BUTLER, L. K. International Journal of Comparative Psychology Endocrinology of Stress. 2007.

MOFFAT, K. Addressing canine and feline aggression in the veterinary clinic. **Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice**, v. 5, p. 983–1003, 2008.

MOORE, R. A.; WIFFEN, P. J.; DERRY, S.; MCQUAY, H. J. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2011.

NIBBLETT, B. M.; KETZIS, J. K.; GRIGG, E. K. Comparison of stress exhibited by cats examined in a clinic versus a home setting. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 173, p. 68–75, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.applanim.2014.10.005>.

NORMAN, E. J.; BARRON, R. C. J.; MLS, H. N. C.; NASH, A. S.; CLAMPITT, R. B. Prevalence of Low Automated Platelet Counts in Cats : Comparison with Prevalence of Thrombocytopenia Based on Blood Smear Estimation. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 30, n. 3, p. 137–140, 2001.

OKA, T.; HORI, T. Mechanisms and Mediators of Psychological Stress-Induced Rise in Core Temperature DOES PSYCHOLOGICAL STRESS CAUSE FEVER ? **Psychosomatic Medicine**, v. 63, p. 476–486, 2001.

OVERALL, K. L.; RODAN, I.; BEAVER, B. V; CARNEY, H.; CROWELL-DAVIS, S.; HIRD, N.; KUDRAK, S.; WEXLER-MITCHEL, E. Feline behavior guidelines from the Members of the Panel on Feline Behavior Guidelines. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 1, p. 70–84, 2005.

OYESANMI, O.; KUNKEL, E. J. S.; MONTI, D. A.; FIELD, H. L. Hematologic Side Effects of Psychotropics. **The Academy of Psychosomatic Medicine**, n. October, p. 414–421, 1999.

PAGEAT, P. Func.tions and use of the facial pheromones in the treatment of urine

marking in the cat. Interest of a structural analogue. In: Johnston D, Waner T, eds. XXIst Congress of the World Small Animal Veterinary Association, October, **Anais**...1996.

PANKRATZ, K. E.; FERRIS, K. K.; GRIFFITH, E. H.; SHERMAN, B. L. Use of single-dose oral gabapentin to attenuate fear responses in cage-trap confined community cats: a double-blind, placebo-controlled field trial. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 20, n. 6, p. 535–543, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28718700>.

PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapêutico Veterinário**. 2. ed. São Paulo: MedVet, 2009.

PEREIRA, J. S.; FRAGOSO, S.; BECK, A.; LAVIGNE, S.; VAREJÃO, A. S.; PEREIRA, G. Improving the feline veterinary consultation : the usefulness of Feliway spray in reducing cats ' stress. **Journal of Fel**, n. August, p. 1–6, 2015.

PEREIRA, M. E. MEDIDAS DO ESTRESSE: UMA REVISÃO NARRATIVA André Faro & Marcos Emanoel Pereira. v. 14, n. 1, p. 101–124, 2013.

PYPENDOP, B. H.; SIAO, K. T.; ILKIW, J. E. Thermal antinociceptive effect of orally administered gabapentin in healthy cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 9, p. 8–13, 2010.

QUIMBY, J. M.; SMITH, M. L.; LUNN, K. F. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 10, p. 733–737, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2011.07.003>.

QUINTERO, G. C. Review about gabapentin misuse , interactions , contraindications and side effects. **Journal of Experimental Pharmacology**, v. 9, p. 13–21, 2017.

RODAN, I.; SUNDAHL, E.; CARNEY, H.; GAGNON, A.-C.; HEATH, S.; LANDSBERG, G.; SEKSEL, K.; YIN, S.; AMERICAN ANIMAL HOSPITAL ASSOCIATION. AAFP and ISFM feline-friendly handling guidelines. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 13, n. 5, p. 364–75, maio 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21515223>.

ROMERO, L. M. Physiological stress in ecology : lessons from biomedical research. v. 19, n. 5, 2004.

SELYE, H. **The Stress of Life**. New York: McGraw-Hill Book Company, 1956.

SERRES, I.; GUITTON, E.; LAPEYRE-MESTRE, M.; MONTASTRUC, J. Adverse Drug Reactions to Gabapentin and Pregabalin, A Review of the French Pharmacovigilance Database. **Drug Safety**, v. 36, p. 55–62, 2013.

SHIMOYAMA, M.; SHIMOYAMA, N.; HORI, Y. Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. **Pain**, v. 85, p. 405–414, 2000.

SILVA, B. P. L.; KNACKFUSS, F. B.; LABARTHE, N.; ALMEIDA, F. M. Effect of a synthetic analogue of the feline facial pheromone on salivary cortisol levels in the domestic cat 1. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 37, n. 3, p. 287–290, 2017.

STEAGALL, P. V. M.; TAYLOR, P. M.; RODRIGUES, L. C. C.; FERREIRA, T. H.; MINTO, B. W.; AGUIAR, A. J. A. Analgesia for cats after ovariohysterectomy with either buprenorphine or carprofen alone or in combination. **The veterinary record**, n. March, 2019.

STEPIEN, R. L. Feline Sistemic Hypertension Diagnosis and Management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, p. 35–43, 2011.

THRALL, M. A.; WEISER G; ALLISON RW; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2012.

VAN HAAFTEN, K. A.; FORSYTHE, L. R. E.; STELOW, E. A.; BAIN, M. J. Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 251, n. 10, p. 1175–1181, 15 nov. 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29099247>.

WILLIAMS, T. L.; ARCHER, J. Effect of prewarming EDTA blood samples to 37 ° C on platelet count measured by Sysmex XT-2000iV in dogs , cats , and horses. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 0, n. 0, p. 1–6, 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PROPRIETÁRIO OU RESPONSÁVEL

1. NOME:.....
...

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

2. NOME DO ANIMAL E/OU NÚMERO DE REGISTRO (TATUAGEM, MICROCHIP, BRINCO)

.....
...

ESPÉCIE:..... RAÇA:..... PELAGEM:.....

SEXO:..... DATA DE NASCIMENTO: .....

DADOS SOBRE A PESQUISA

3. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

“Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino”

PESQUISADOR: Edilson Isidio da Silva Junior

CARGO/FUNÇÃO: Médico Veterinário INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRMV-SP 32087

4. Departamento: Clínica Veterinária

Serviço: Clínica de Pequenos Animais

5. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

6. DURAÇÃO DA PESQUISA: 6 MESES

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

1 - Estes esclarecimentos estão sendo apresentados para solicitar a participação do paciente anteriormente descrito, que encontra-se sob sua responsabilidade, no projeto “Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino”, do Curso de Pós Graduação Strictu Sensu em Clínica Veterinária da FMVZ- USP, que será realizado pelo pesquisador Edilson Isidio da Silva Junior sob orientação do Prof. Dr. Archivaldo Reche Junior como tese de mestrado. Este projeto visa avaliar parâmetros específicos como pressão arterial, glicemia, frequência cardíaca e respiratória e leucograma de pacientes que receberam doses de 50 e 100 mg de gabapentina previamente aos procedimentos especificados e comparar tais dados com os mesmos parâmetros sem o uso da medicação.2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados no(s) animal(is), com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

2 - Procedimentos:

Serão selecionados para o estudo 40 gatos hígidos, de tutores que aceitem participar conscientemente do estudo, os animais deverão ter entre 1 e 8 anos de idade e 2 a 8 quilogramas de peso.

O processo será constituído de 4 etapas, na etapa 1 as avaliações e coletas serão realizadas no domicílio do paciente, nas 3 demais os procedimentos serão realizados em consultório veterinário localizado na Rua Dom Henrique Mourão, 261 – Jd. Peri Peri – SP – CEP: 05537-030.

Antes das 3 etapas que irão ocorrer no consultório o paciente receberá de maneira aleatória, sem identificação, uma capsula de medicação, podendo conter um placebo (droga sem efeito), gabapentina 50 mg ou gabapentina 100 mg, esse procedimento será realizado com objetivo de se comparar o efeito entre a não realização de medicação e as duas diferentes doses. A utilização de tais doses de gabapentina foram anteriormente descritas em um trabalho científico, porém não são as doses usuais sendo, portanto, consideradas doses experimentais.

Os pacientes serão avaliados pelo médico veterinário responsável pela pesquisa, nas avaliações de exame físico onde serão avaliados os seguintes parâmetros: hidratação, frequência cárdica, frequência respiratória, escore de condição corporal, temperatura, avaliação das mucosas e linfonodos e mensuração de pressão arterial.

Haverá coleta de sangue venoso através de punção de veia jugular, cefálica ou femoral para realização de exames de glicemia em aparelho portátil e leucograma, nas quatro etapas anteriormente citadas;

3 - Procedimentos rotineiros:

Os pacientes serão submetidos a pesagem em balança digital.

Serão submetidos a procedimento de exame físico, verificação de frequência cardíaca através de auscultação com estetoscópio, frequência respiratória através da inspeção direta, verificação da hidratação, estabelecimento de escore de condição corporal, mensuração da temperatura com termômetro digital, avaliação das mucosas e linfonodos.

Será efetuada coleta de sangue venoso através de punção de veia jugular, cefálica ou femoral para realização de exames de glicemia em aparelho portátil e leucograma.

Será efetuada a mensuração da pressão arterial do paciente através de doppler vascular.

4 – Desconforto e riscos:

Os procedimentos realizados na pesquisa é Grau 1 (Experimentos que causam pouco ou nenhum desconforto ou estresse). Os animais que participarem do estudo serão submetidos a transporte até a clínica onde ocorrerá, avaliação física, coleta de sangue de venoso através de punção de veia jugular, cefálica ou femoral, podendo haver risco de ruptura do vaso e hematoma local.

Serão submetidos a exame físico e mensuração da pressão arterial que poderá gerar estresse da contenção para realização dos mesmos.

Irão receber em seu domicílio a medicação gabapentina nas dosagens de 50 e 100 mg, podendo haver risco de sedação intensa, salivação, diminuição da pressão arterial, alteração no diâmetro pupilar, quadros de vômito e dificuldade de locomoção.

5 - Trata-se de um estudo experimental testando a hipótese de que a utilização de duas diferentes doses de gabapentina administrada prévia a consulta ou coleta de pacientes felinos, minimizem o estresse durante o manejo do paciente e consequentemente reduzam alterações clínicas e laboratoriais provenientes do mesmo, porém somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício;

6 - É garantido o acesso, em qualquer etapa do estudo, ao profissional Edilson Isidio da Silva Junior responsável pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas ou informações sobre os resultados parciais da pesquisa, o pesquisador poderá ser encontrado no endereço da Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, localizada na rua Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87, SP – 05508-900 ou contactado pelo telefone: (11) 96084-0972 em qualquer momento necessário;

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de tratamento do animal na Instituição;

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas (relativas tanto ao proprietário quanto ao animal) serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum animal ou proprietário;

10 – Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa ou após a aprovação da CEUAVET.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino”

Eu discuti com o médico veterinário e pesquisador Edilson Isidio da Silva Junior sobre a minha decisão em incluir meu(s) animal(is) nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados em meu(s) animal(is), seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Concordo voluntariamente que meu(s) animal(is) participe(m) deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu ou meu(s) animal(is) possa(m) ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

_____

Nome e assinatura do proprietário ou responsável

Data ____/____/____

(caso seja o responsável, descrever o vínculo)

Nome e assinatura da testemunha

Data ____/____/____

---

para casos de proprietários analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste proprietário para a participação de seu(s) animal(is) neste estudo.

Nome e assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

APÊNDICE B – AUTORIZAÇÃO DO CENTRO VETERINÁRIO BUTANTÃ PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA

Centro Veterinário
Butantã

São Paulo, 19 de junho de 2019.

Autorização

Eu Arthur Alonso Almeida Souza, CPF: 309.461.488-48, autorizo o médico veterinário Edilson Isidio da Silva Junior, a utilizar as dependências e consultórios do Centro veterinário Butantã / SP – (BERDAVET SERVIÇOS VETERINARIOS LTDA – ME CNPJ: 13.721.045/0001-05) , onde me encontro na condição de sócio proprietário, para a realização da pesquisa intitulado "Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino". Não haverá necessidade de utilização de prontuários médicos de pacientes, o pesquisador utilizará apenas as dependências para realização das coletas e exames dos pacientes que aceitarem participar livremente da pesquisa.

Atenciosamente,

Dr. Arthur Alonso A. Souza
CRMV-SP 19.842

Arthur Alonso Almeida Souza

13.721.045/0001-05
BERDAVET SERVIÇOS VETERINÁRIOS LTDA-ME
Pç. Dom Henrique Mourão, 261 Letra A
Jardim Peri Peri – Cep 05537 - 030
SÃO PAULO – SP

www.cvbvet.com.br
Rua Dom Henrique Mourão, 261 - Butantã - São Paulo - SP - 05537-030 - Tel.: (11) 2308-1991 / 3743-7952 / 3743-7990

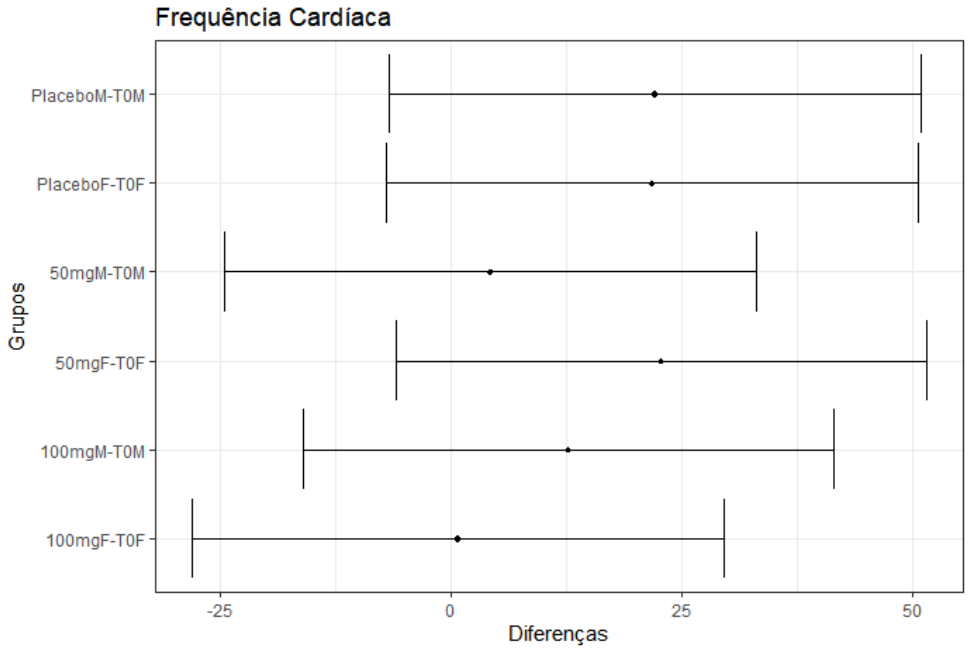
APÊNDICE C – RANDOMIZAÇÃO DAS ADMINISTRAÇÕES DE GABAPENTINA 50 E 100 MG E PLACEBO

ANIMAL	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3
1	100 mg	50 mg	Placebo
2	50 mg	100 mg	Placebo
3	50 mg	Placebo	100 mg
4	100 mg	Placebo	50 mg
5	50 mg	100 mg	Placebo
6	100 mg	50 mg	Placebo
7	50 mg	Placebo	100 mg
8	Placebo	100 mg	50 mg
9	100 mg	50 mg	Placebo
10	50 mg	100 mg	Placebo
11	50 mg	Placebo	100 mg
12	50 mg	Placebo	100 mg
13	Placebo	100 mg	50 mg
14	50 mg	Placebo	100 mg
15	100 mg	Placebo	50 mg
16	100 mg	50 mg	Placebo
17	50 mg	Placebo	100 mg
18	100 mg	50 mg	Placebo
19	50 mg	Placebo	100 mg
20	Placebo	100 mg	50 mg
21	Placebo	100 mg	50 mg
22	100 mg	50 mg	Placebo
23	100 mg	50 mg	Placebo
24	50 mg	100 mg	Placebo
25	50 mg	100 mg	Placebo
26	50 mg	Placebo	100 mg
27	100 mg	Placebo	50 mg
28	100 mg	Placebo	50 mg
29	Placebo	100 mg	50 mg
30	50 mg	100 mg	Placebo
31	50 mg	100 mg	Placebo
32	Placebo	50 mg	100 mg
33	100 mg	50 mg	Placebo
34	Placebo	100 mg	50 mg
35	100 mg	Placebo	50 mg
36	Placebo	100 mg	50 mg
37	Placebo	50 mg	100 mg
38	50 mg	100 mg	Placebo
39	Placebo	100 mg	50 mg
40	Placebo	50 mg	100 mg

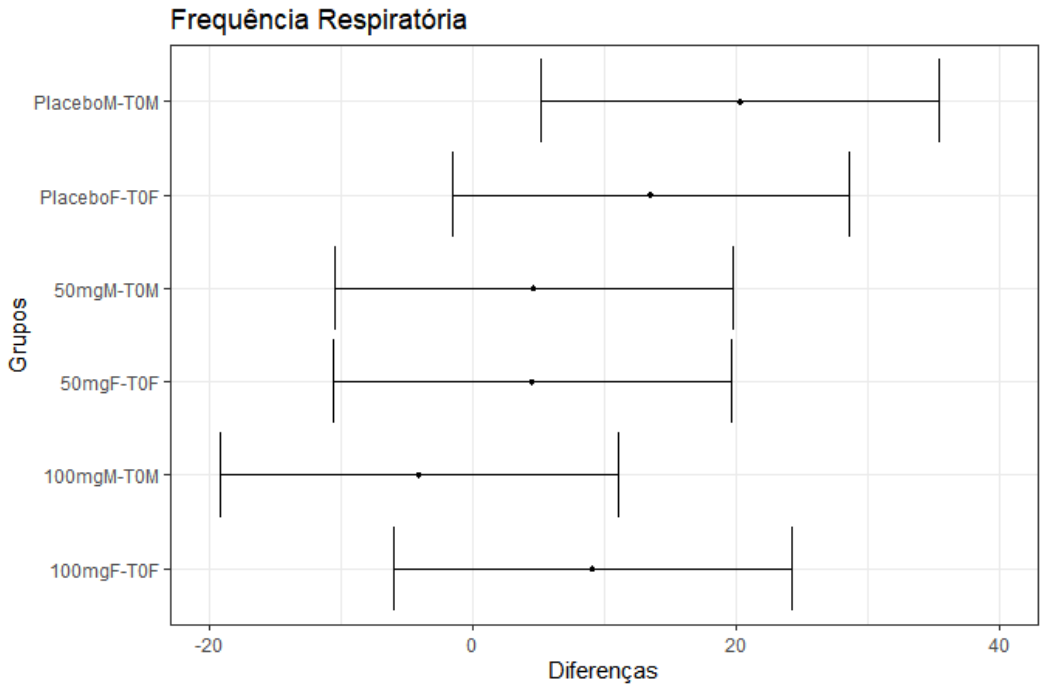
ANEXOS

ANEXO A – RESULTADOS DAS ANÁLISES POR SEXO

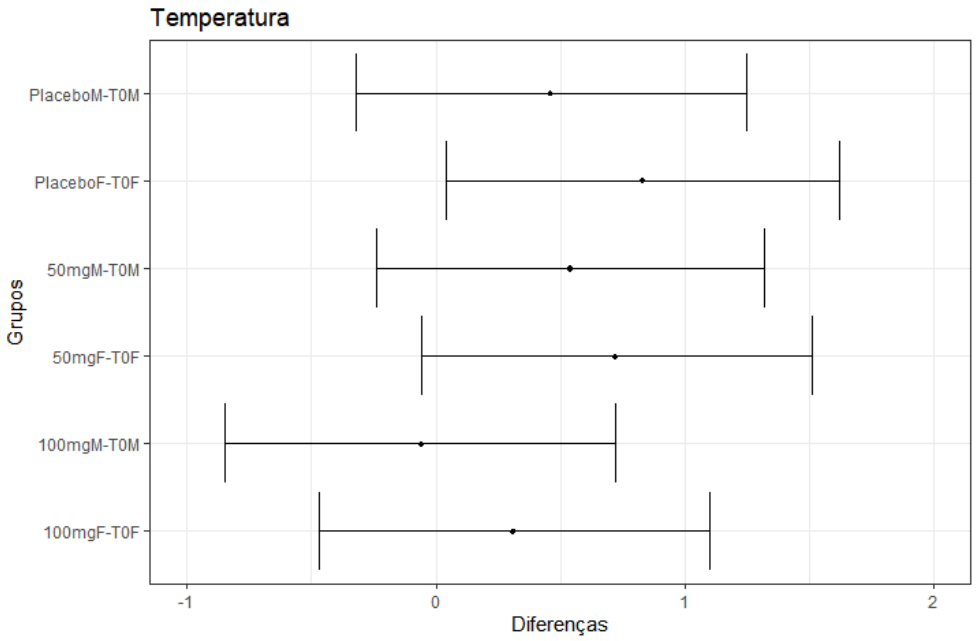
Frequência cardíaca				
Grupos	Diferença média	2.5%	97.5%	p-valor
PlaceboM-T0M	22,15	-6,62	50,92	0.97
PlaceboF-T0F	21,8	-6,97	50,57	
50 mgM-T0M	4,3	-24,47	33,07	0.10
50 mgF-T0F	22,8	-5,97	51,57	
100 mgM-T0M	12,75	-16,02	41,52	0.22
100 mgF-T0F	0,8	-27,97	29,57	



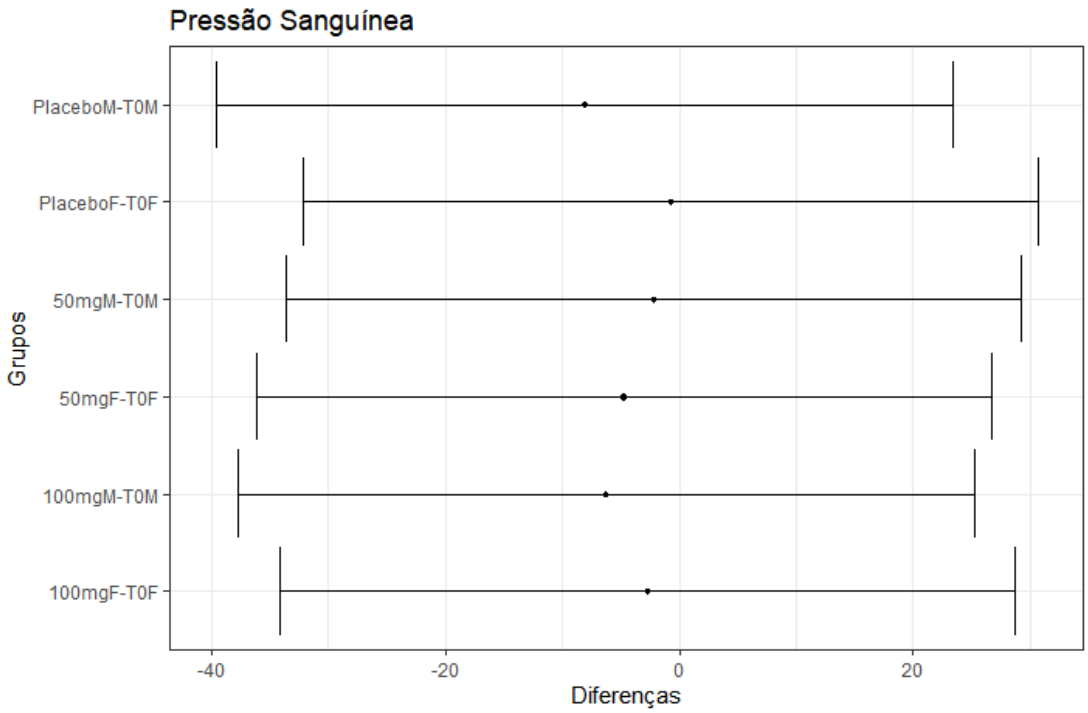
Frequência respiratória				
Grupos	Diferença média	2.5%	97.5%	p-valor
PlaceboM-T0M	20,3	5,18	35,41	0.35
PlaceboF-T0F	13,5	-1,61	28,61	
50 mgM-T0M	4,6	-10,51	19,71	0.98
50 mgF-T0F	4,5	-10,61	19,61	
100 mgM-T0M	-4,1	-19,21	11,01	0.05
100 mgF-T0F	9,1	-6,01	24,21	



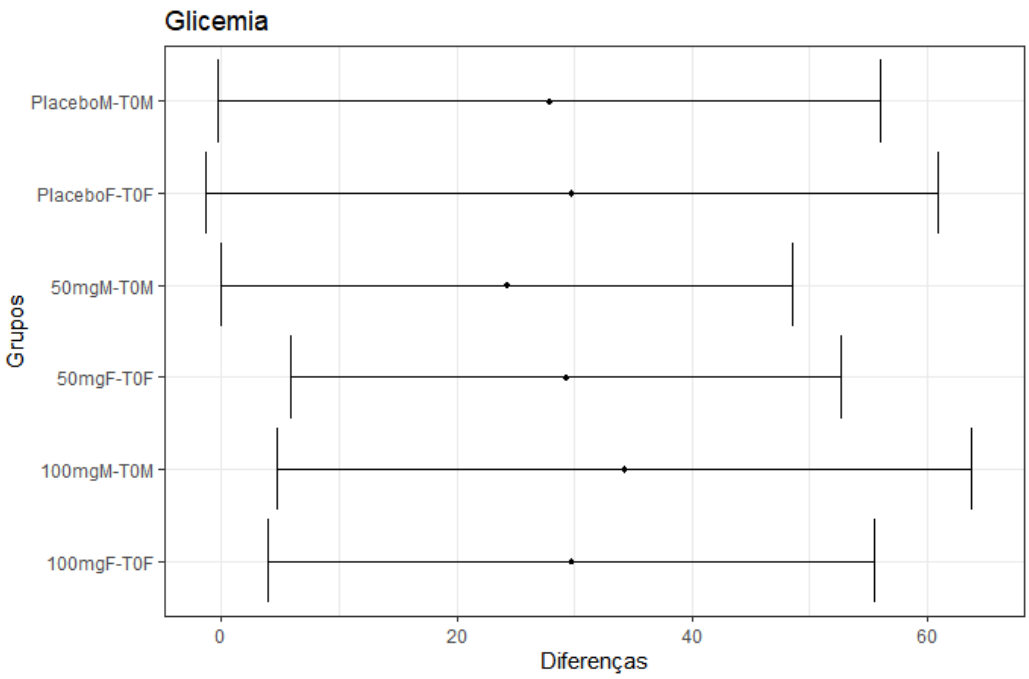
Temperatura				
Grupos	Diferença média	2.5%	97.5%	p-valor
PlaceboM-T0M	0,46	-0,32	1,25	0.28
PlaceboF-T0F	0,83	0,04	1,62	
50 mgM-T0M	0,54	-0,24	1,32	0.64
50 mgF-T0F	0,72	-0,06	1,51	
100 mgM-T0M	-0,06	-0,85	0,72	0.26
100 mgF-T0F	0,31	-0,47	1,1	

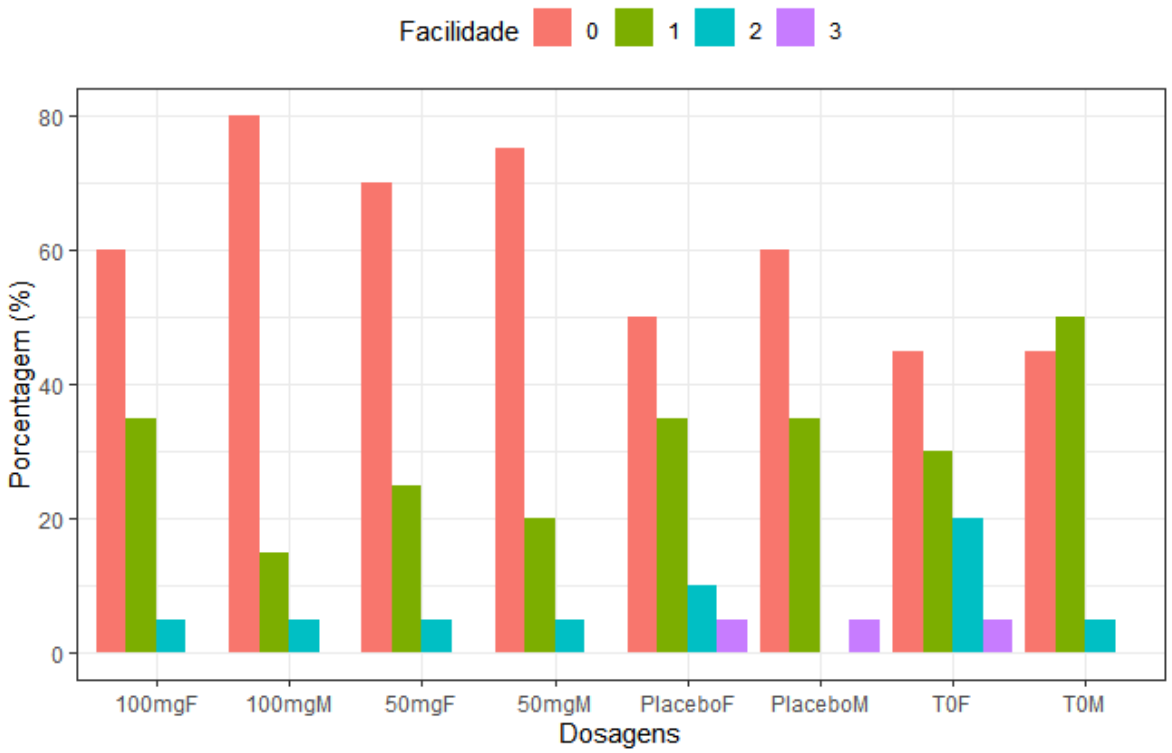


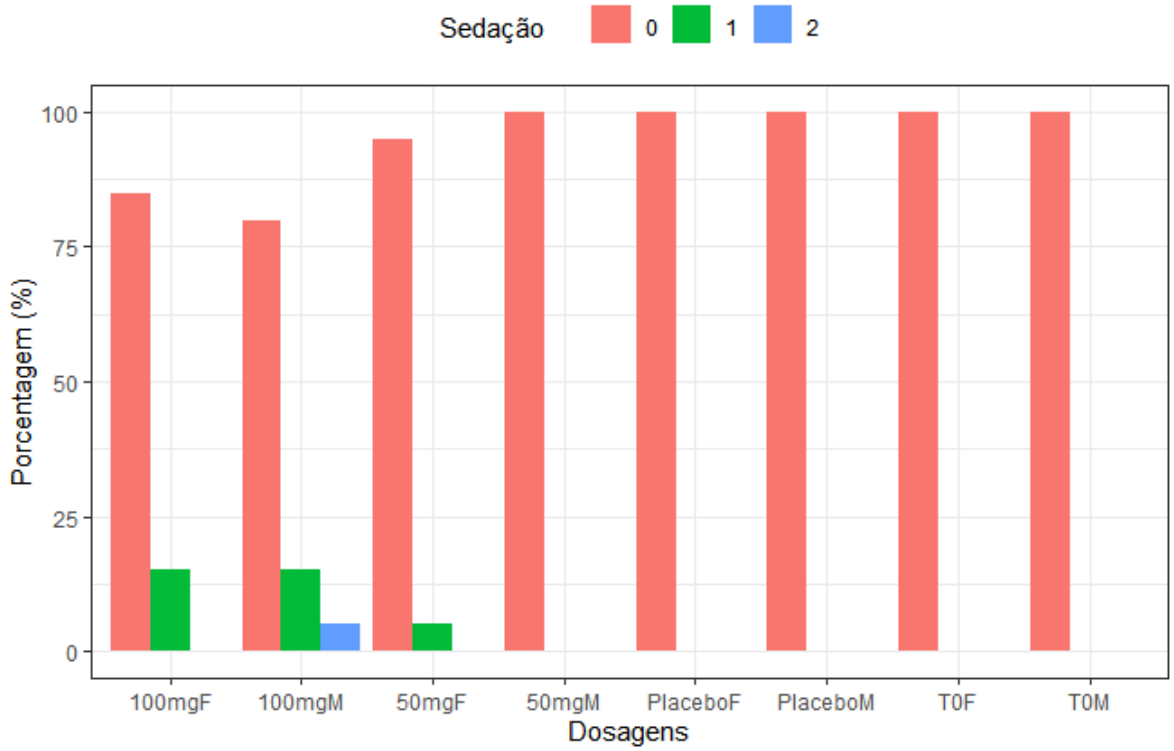
Pressão arterial sistólica				
Grupos	Diferença média	2.5%	97.5%	p-valor
PlaceboM-T0M	-8,09	-39,52	23,34	0.57
PlaceboF-T0F	-0,71	-32,14	30,72	
50 mgM-T0M	-2,15	-33,58	29,28	0.85
50 mgF-T0F	-4,71	-36,14	26,72	
100 mgM-T0M	-6,24	-37,67	25,19	0.81
100 mgF-T0F	-2,69	-34,12	28,74	



Glicemia				
Grupos	Diferença média	2.5%	97.5%	p-valor
PlaceboM-T0M	27,9	-0,28	56,08	0.86
PlaceboF-T0F	29,8	-1,39	60,99	
50 mgM-T0M	24,3	-0,03	48,63	0.60
50 mgF-T0F	29,3	5,91	52,69	
100 mgM-T0M	34,3	4,76	63,84	0.62
100 mgF-T0F	29,75	3,94	55,56	

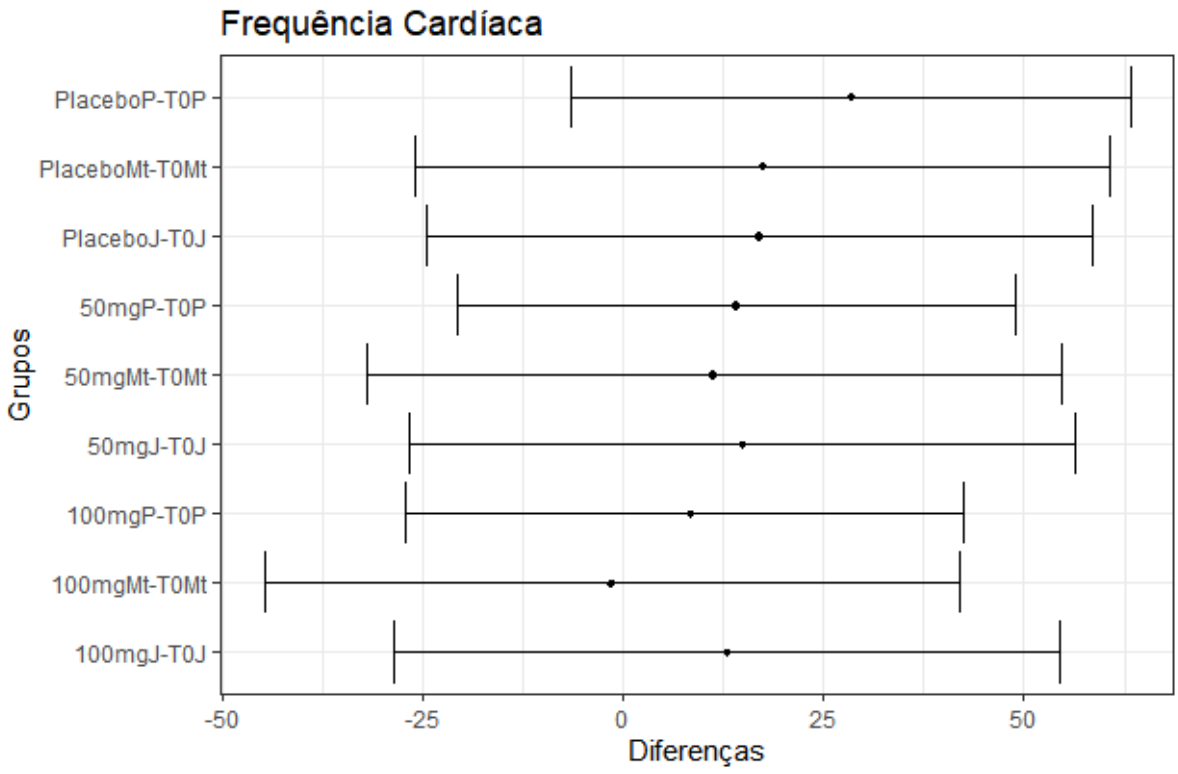



Facilidade
0
1
2
3
Porcentagem (%)
80
60
40
20
0
100mgF
100mgM
50mgF
50mgM
PlaceboF
PlaceboM
T0F
T0M
Dosagens

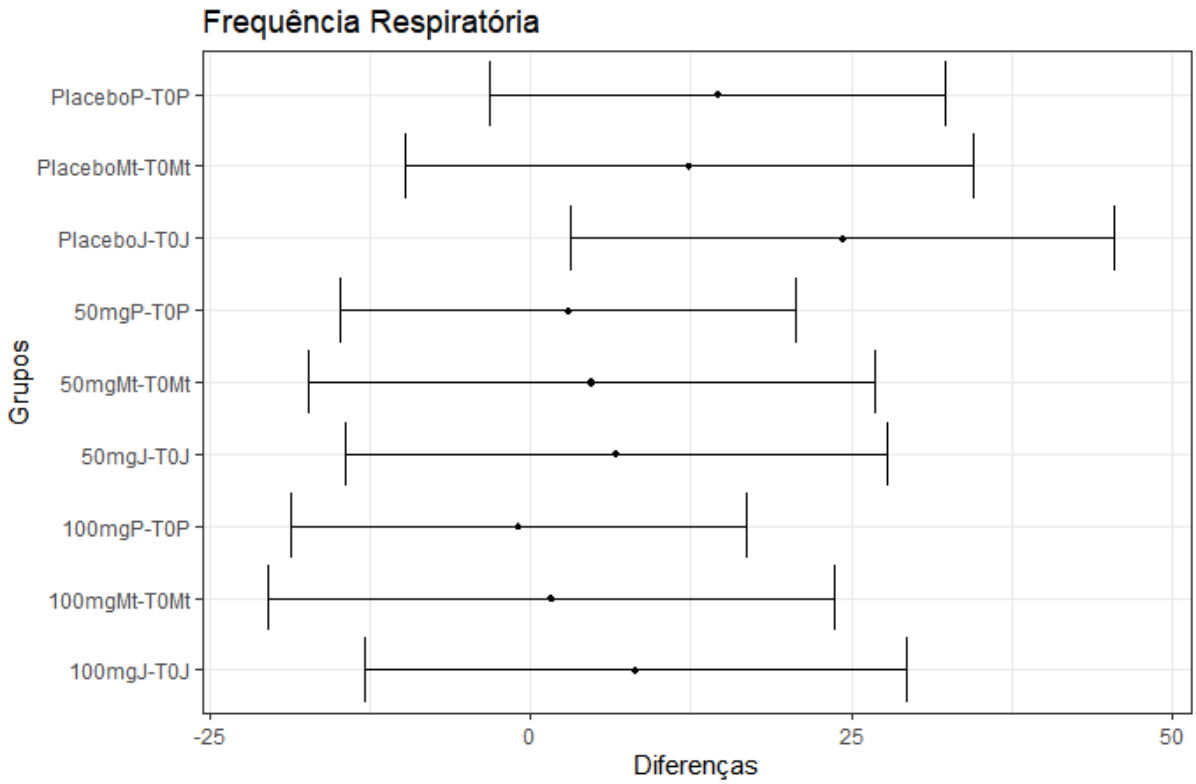

Sedação
0
1
2
Porcentagem (%)
100
75
50
25
0
100mgF
100mgM
50mgF
50mgM
PlaceboF
PlaceboM
T0F
T0M
Dosagens

ANEXO B – RESULTADOS DAS ANÁLISES POR IDADE

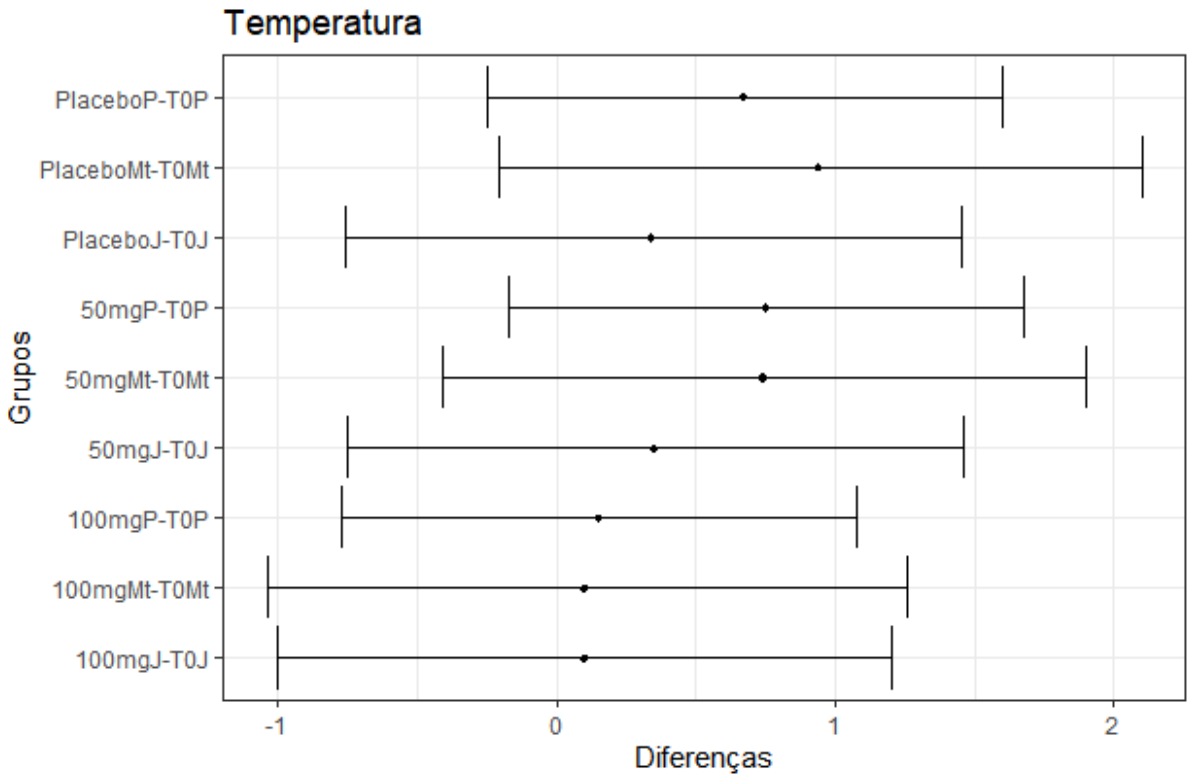
Frequência cardíaca				
Grupos	Diferença média	2.5%	97.5%	p-valor
PlaceboJ-T0J	17	-24,47	58,47	
PlaceboP-T0P	28,41	-6,43	63,25	0.77
PlaceboMt-T0Mt	17,45	-25,86	60,77	
50 mgJ-T0J	14,91	-26,55	56,38	
50 mgP-T0P	14,05	-20,78	48,9	0.96
50 mgMt-T0Mt	11,27	-32,04	54,58	
100 mgJ-T0J	13	-28,47	54,47	
100 mgP-T0P	8,47	-27,13	42,54	0.54
100 mgMt-T0Mt	-1,45	-44,77	41,86	



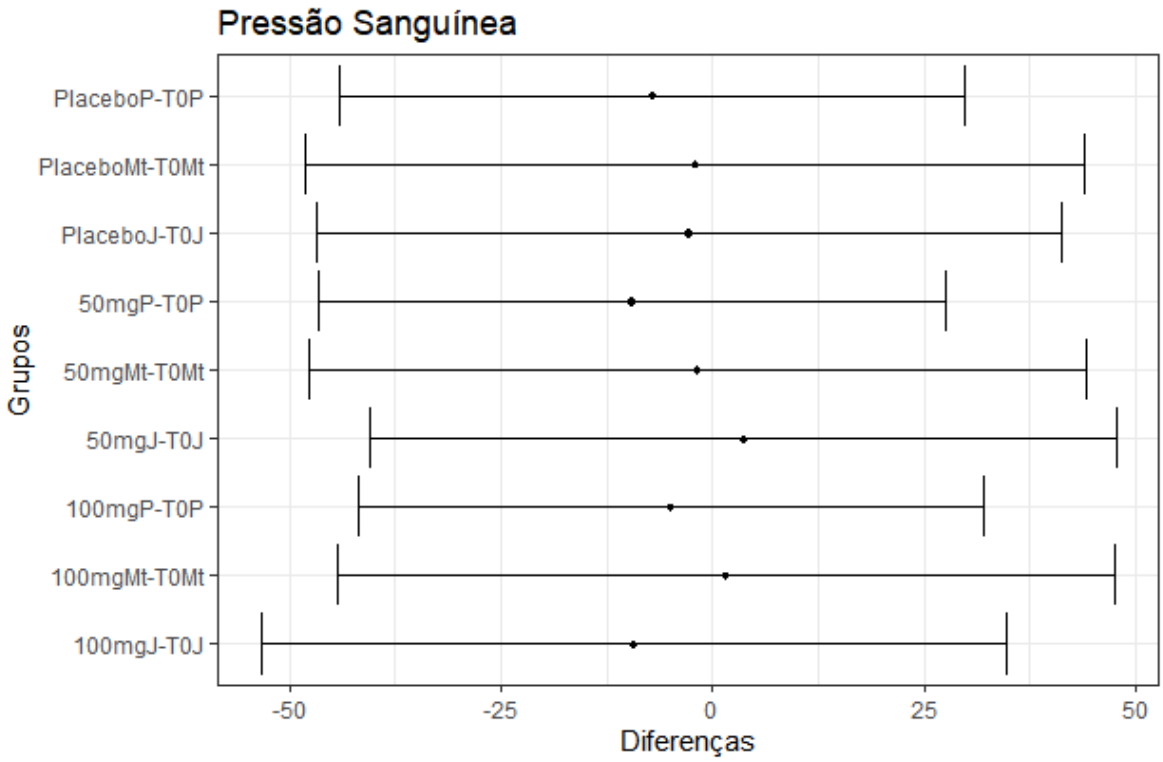
Frequência respiratória				
Grupos	Diferença média	2.5%	97.5%	p-valor
PlaceboJ-T0J	24,33	3,18	45,47	
PlaceboP-T0P	14,58	-3,17	32,35	0.05
PlaceboMt-T0Mt	12,36	-9,72	34,44	
50 mgJ-T0J	6,66	-14,47	27,81	
50 mgP-T0P	2,94	-14,82	20,7	0.87
50 mgMt-T0Mt	4,72	-17,35	26,81	
100 mgJ-T0J	8,16	-12,97	29,31	
100 mgP-T0P	-0,94	-18,7	16,82	0.55
100 mgMt-T0Mt	1,63	-20,44	23,72	



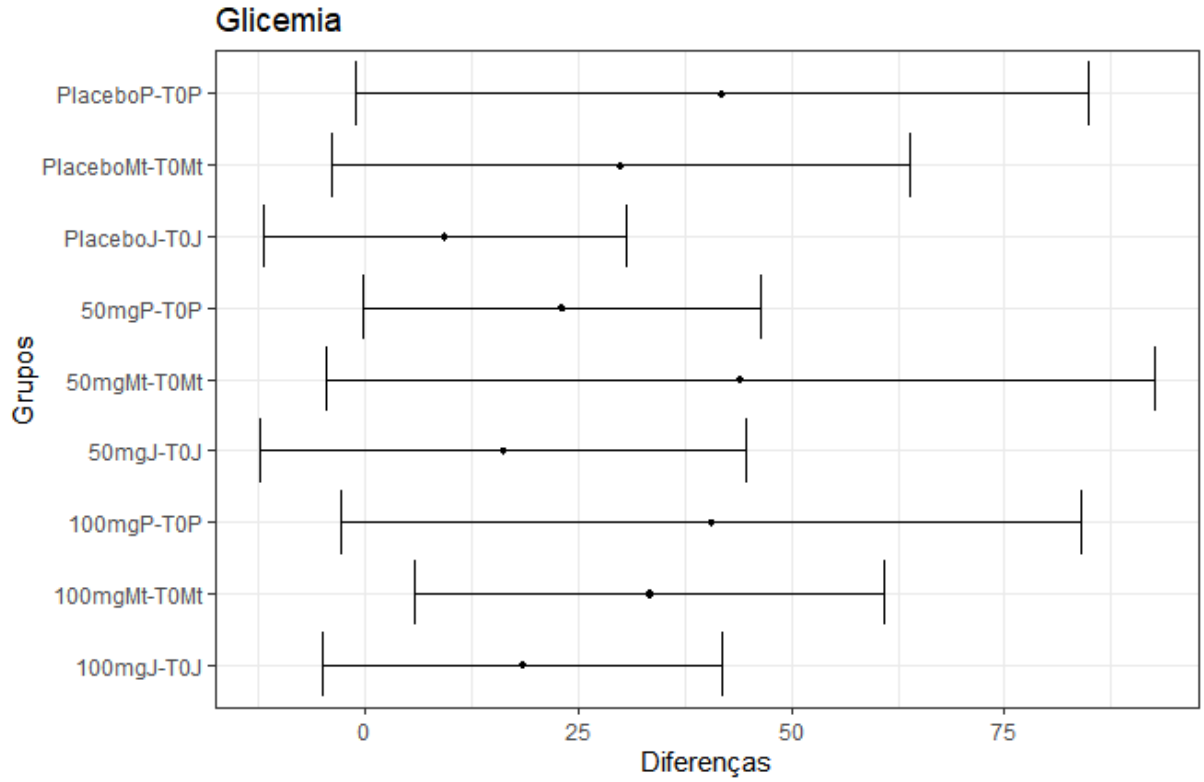
Temperatura				
Grupos	Diferença média	2.5%	97.5%	p-valor
PlaceboJ-T0J	0,34	-0,76	1,45	
PlaceboP-T0P	0,67	-0,25	1,6	0.10
PlaceboMt-T0Mt	0,94	-0,21	2,1	
50 mgJ-T0J	0,35	-0,75	1,46	
50 mgP-T0P	0,75	-0,17	1,68	0.66
50 mgMt-T0Mt	0,74	-0,41	1,9	
100 mgJ-T0J	0,1	-1	1,2	
100 mgP-T0P	0,15	-0,77	1,08	0.99
100 mgMt-T0Mt	0,1	-1,04	1,26	

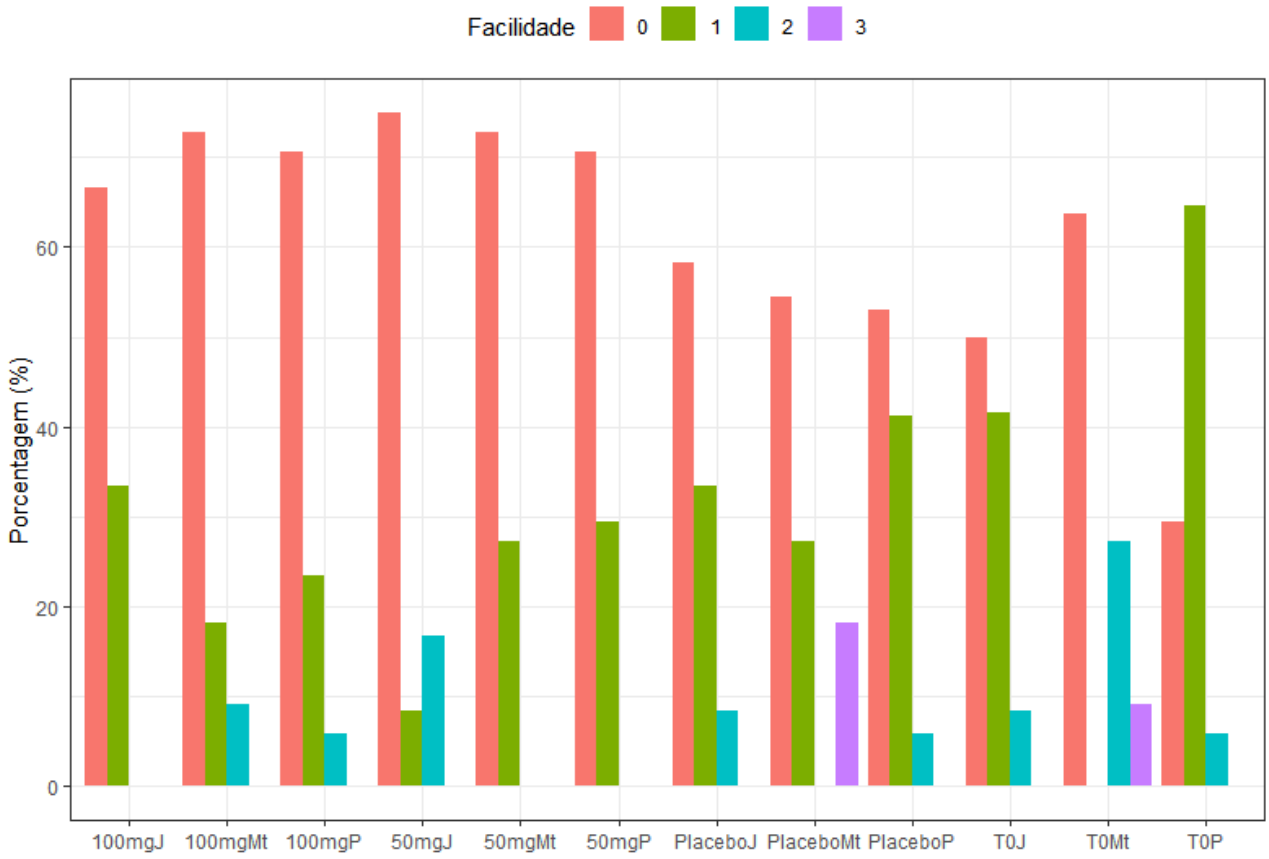


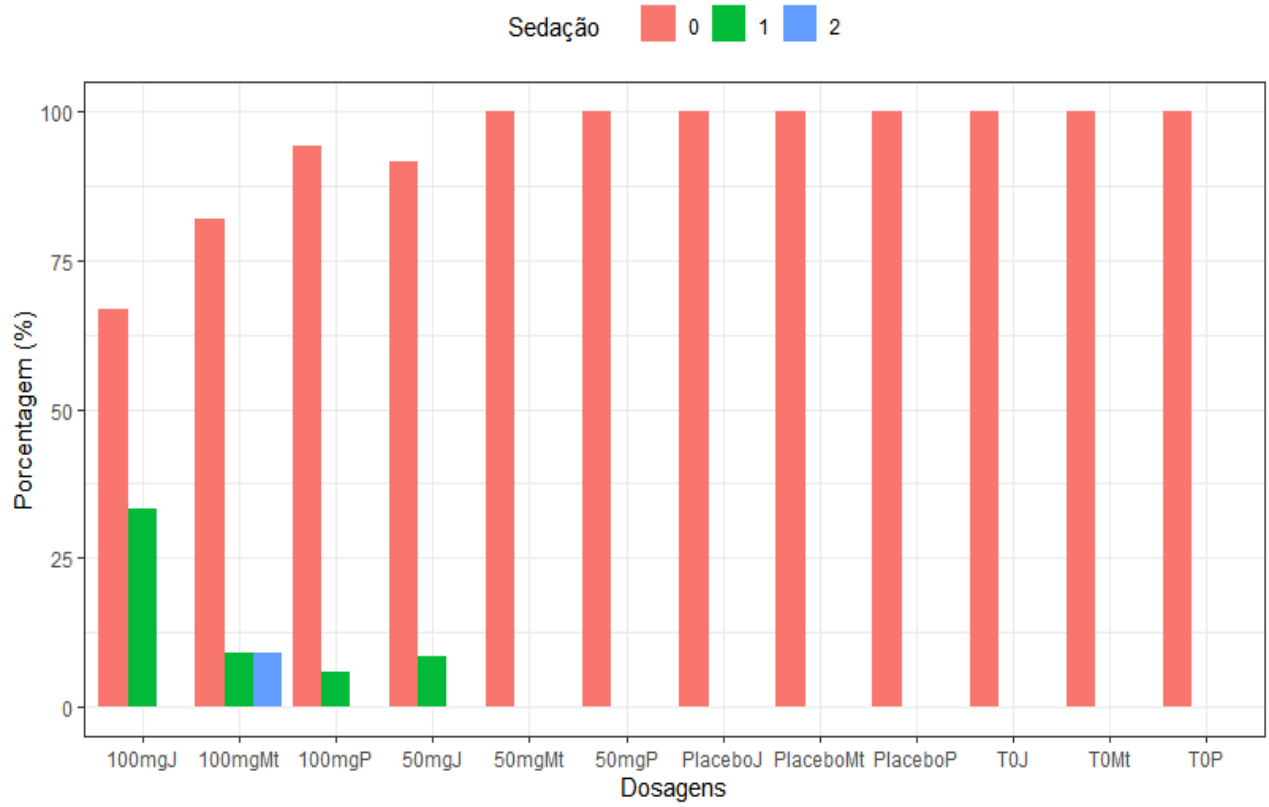
Pressão arterial sistólica				
Grupos	Diferença média	2.5%	97.5%	p-valor
PlaceboJ-T0J	-2,75	-46,8	41,3	
PlaceboP-T0P	-7,1	-44,11	29,9	0.96
PlaceboMt-T0Mt	-2,01	-48,03	43,99	
50 mgJ-T0J	3,65	-40,4	47,7	
50 mgP-T0P	-9,5	-46,51	27,5	0.71
50 mgMt-T0Mt	-1,76	-47,77	44,25	
100 mgJ-T0J	-9,35	-53,4	34,7	
100 mgP-T0P	-4,94	-41,95	32,07	0.86
100 mgMt-T0Mt	1,6	-44,41	47,61	



Glicemia				
Grupos	Diferença média	2.5%	97.5%	p-valor
PlaceboJ-T0J	9,42	-11,86	30,69	
PlaceboP-T0P	41,82	-1,14	84,78	0.1
PlaceboMt-T0Mt	30	-3,88	63,88	
50 mgJ-T0J	16,25	-12,19	44,69	
50 mgP-T0P	23,12	-0,25	46,49	0.06




Facilidade
0
1
2
3
Porcentagem (%)
0
20
40
60
100mgJ
100mgMt
100mgP
50mgJ
50mgMt
50mgP
PlaceboJ
PlaceboMt
PlaceboP
T0J
T0Mt
T0P


Sedação
0
1
2
Porcentagem (%)
0
25
50
75
100
100mgJ
100mgMt
100mgP
50mgJ
50mgMt
50mgP
PlaceboJ
PlaceboMt
PlaceboP
T0J
T0Mt
T0P
Dosagens

ANEXO C – QUADROS COM RESULTADOS DOS LEUCOGRAMAS NAS DIFERENTES ETAPAS

PACIENTE 1	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	9600	10200	5100	10100
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	6432	8364	3774	7171
EOSINÓFILOS	672	306	51	808
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2304	1326	1224	2020
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	192	204	51	101
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 2	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	7800	5700	14000	10900
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	1872	2964	7560	3706
EOSINÓFILOS	156	342	280	763
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	5538	2337	6160	6213
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	218
MONÓCITOS	234	57	0	0
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 3	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	11100	16300	12200	7300
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	5661	10269	8662	3577
EOSINÓFILOS	555	815	488	146
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	4551	5053	2806	3431
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	333	163	244	146
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 4	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	11400	15100	8000	15300
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	5244	6946	4000	10404
EOSINÓFILOS	456	604	560	765
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	5700	7399	3280	3672
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	0	151	160	459
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 5	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	7100	13200	13400	14700
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	3337	9900	10318	11025
EOSINÓFILOS	639	528	536	441
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2982	2508	2412	2205
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	142	264	134	1029
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 6	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	5500	5400	4000	16300
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	3575	3780	2920	13040
EOSINÓFILOS	0	432	280	652
BASÓFILOS	55	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	1595	972	520	2282
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	275	216	280	326
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 7	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	32500	10500	15400	8400
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	15275	7980	10010	5292
EOSINÓFILOS	1950	315	2926	756
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	15275	2100	2310	2184
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	0	105	154	168
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 8	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	5600	10300	11000	7200
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	3080	6077	4400	3960
EOSINÓFILOS	168	1236	110	1080
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2352	2678	6270	2016
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	0	309	220	144
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 9	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	10500	10500	8600	8200
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	5985	8505	6364	5248
EOSINÓFILOS	420	315	1032	902
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	3990	1680	1204	1886
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	105	0	0	164
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 10	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	9100	8600	6500	8200
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	4186	5848	2860	3772
EOSINÓFILOS	728	430	390	1066
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	3913	2150	3185	3198
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	273	172	65	164
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 11	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	14000	14900	22800	20700
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	7420	8791	15276	12834
EOSINÓFILOS	0	1192	1596	828
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	6300	4619	5472	6624
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	280	298	456	414
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 12	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	12800	7200	8500	17800
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	8192	4824	5695	11748
EOSINÓFILOS	256	360	765	2670
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	3712	1872	1700	2670
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	640	144	340	712
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 13	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	8900	7300	10800	7300
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	4450	4307	7344	5037
EOSINÓFILOS	979	365	216	292
BASÓFILOS	0	73	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	3115	2336	3132	1606
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	356	219	108	365
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 14	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	13700	15700	13700	12100
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	3562	5495	3425	4477
EOSINÓFILOS	822	314	411	484
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	8905	9891	9864	7139
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	411	0	0	0
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 15	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	7100	10100	6600	7800
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	4402	3333	2376	4446
EOSINÓFILOS	71	707	264	390
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2414	5353	3630	2574
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	213	707	330	390
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 16	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	6100	8000	6200	7600
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	1281	2720	1860	2736
EOSINÓFILOS	183	480	744	304
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	4148	4640	3472	4332
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	488	160	124	228
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 17	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	11200	9700	20300	13100
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	5824	4753	10353	5633
EOSINÓFILOS	1232	1261	2842	2096
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	3920	3492	7105	5109
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	224	194	0	262
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 18	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	6900	8200	6700	7400
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	3864	3854	2613	4440
EOSINÓFILOS	276	574	67	296
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2553	3772	3886	2590
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	207	0	134	74
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 19	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	9500	9900	8400	18700
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	3230	2178	2688	3553
EOSINÓFILOS	475	792	336	1309
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	5795	6732	5376	13651
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	0	198	0	187
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 20	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	12600	10800	11200	14600
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	5922	7344	4368	7008
EOSINÓFILOS	0	324	112	438
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	6552	3132	6720	7008
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	126	0	0	146
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 21	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	16200	12400	22300	9900
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	9234	4836	8697	4455
EOSINÓFILOS	648	620	892	1683
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	5508	6820	12488	3564
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	810	124	223	198
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 22	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	12100	19000	8500	11600
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	5687	9120	5100	8236
EOSINÓFILOS	605	2280	595	464
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	5566	7410	2635	2668
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	242	190	170	232
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 23	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	21600	12700	23400	20700
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	11232	9525	17550	16560
EOSINÓFILOS	648	254	702	1242
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	9504	2794	4680	2691
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	216	127	468	207
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 24	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	9900	12200	16000	12300
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	8415	10126	14240	10209
EOSINÓFILOS	0	122	160	246
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	1386	1464	1600	1353
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	99	488	0	492
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 25	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	13200	10200	13200	16800
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	9372	7956	9240	11592
EOSINÓFILOS	132	0	528	336
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	3300	2142	3432	4704
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	396	102	0	168
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 26	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	19700	27700	12300	9400
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	16351	22437	9348	6486
EOSINÓFILOS	394	831	615	1222
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2364	3324	2091	1598
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	591	1108	246	94
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 27	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	12700	15800	23400	16200
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	9652	12956	16614	13446
EOSINÓFILOS	254	316	1872	486
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2794	2054	4914	1620
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	0	474	0	648
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 28	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	15700	19500	15000	6800
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	5809	11700	8100	3740
EOSINÓFILOS	942	1170	1200	272
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	9321	6435	5400	2788
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	628	195	300	0
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 29	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	20300	6700	10600	16600
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	13804	3551	5936	8964
EOSINÓFILOS	1421	603	1378	830
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	5075	2479	3074	6142
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	0	67	212	664
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 30	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	17600	15700	10800	10200
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	14080	12089	7884	7344
EOSINÓFILOS	352	471	864	510
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2992	2983	1944	2142
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	176	157	108	204
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 31	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	9700	6500	6100	15600
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	5141	3705	2623	12324
EOSINÓFILOS	1261	1105	671	1404
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	3104	1625	2806	1560
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	194	65	0	312
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 32	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	9000	5700	6100	7000
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	2070	2736	2013	1680
EOSINÓFILOS	90	171	427	140
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	6840	2736	3599	5040
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	0	57	61	140
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 33	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	10700	17100	8200	11200
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	7276	12996	6314	7504
EOSINÓFILOS	535	513	820	1456
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2568	2394	984	1904
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	321	1197	82	336
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 34	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	9400	9700	16000	10200
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	7332	7760	12640	8670
EOSINÓFILOS	658	485	320	408
BASÓFILOS	0	0	160	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	1034	1358	2080	1122
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	376	97	800	0
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 35	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	10500	9400	17300	10500
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	6825	7144	14186	6615
EOSINÓFILOS	1155	658	346	1155
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2205	1504	2768	2220
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	315	94	0	210
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 36	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	14200	16600	20900	11400
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	10934	15106	16302	7980
EOSINÓFILOS	284	0	0	0
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2840	1494	4389	3306
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	142	0	209	114
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 37	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	16400	21500	9100	14200
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	8692	11825	5824	9372
EOSINÓFILOS	1148	1075	455	0
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	6396	8170	2548	4402
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	164	430	273	426
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 38	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	12000	10200	12800	9600
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	7440	7854	10240	6912
EOSINÓFILOS	1320	408	640	672
BASÓFILOS	0	0	128	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	2880	1530	1536	1440
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	360	408	256	576
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 39	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	16300	13500	13500	16300
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	9943	8100	6885	10106
EOSINÓFILOS	1956	1215	2700	1793
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	3586	3780	3780	3912
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	815	405	135	489
OUTROS	0	0	0	0

PACIENTE 40	0	PLACEBO	50 mg	100 mg
LEUCÓCITOS TOTAIS	10000	14700	12500	21000
MIELÓCITOS	0	0	0	0
METAMIELÓCITOS	0	0	0	0
BASTONETES	0	0	0	0
SEGMENTADOS	3800	4851	4125	8820
EOSINÓFILOS	700	1617	1750	1680
BASÓFILOS	0	0	0	0
LINFÓCITOS TÍPICOS	5400	7791	6250	9450
LINFÓCITOS ATÍPICOS	0	0	0	0
MONÓCITOS	100	441	375	1050
OUTROS	0	0	0	0