

AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA E TERMOGRÁFICA APÓS ADMINISTRAÇÃO DE DIFERENTES FORMULAÇÕES EM EQUINOS

MAGNA FABRÍCIA BRASIL SAVELA¹; ILUSCA SAMPAIO FINGER¹; RUBENS ALVES PEREIRA¹; JOABEL TONELLOTTO DOS SANTOS¹; CARLOS EDUARDO NOGUEIRA²; FRANCISCO AUGUSTO BURKERT DEL PINO¹

¹*Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC) – UFPel
Campus Universitário – 96010 900 – Pelotas/RS – Brasil
www.ufpel.edu.br/nupec – ilusca-finger@hotmail.com*

²*Medicina de Equinos (Clineq)
Campus Universitário – 96010 900 – Pelotas/RS – Brasil
Clineq – cewn@terra.com.br*

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de formas farmacêuticas inovadoras é prática constante na área de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação em laboratórios, sendo de interesse de pesquisadores tanto na academia quanto na indústria. Os fármacos já utilizados na rotina clínica possuem os perfis farmacológicos e toxicológicos já conhecidos, desta forma este fator aliado ao custo do desenvolvimento de um novo medicamento e ao enorme tempo dispendido no seu desenvolvimento, com uso e comercialização já aprovados, faz da inclusão de fármacos conhecidos em sistemas de liberação de fármacos uma alternativa viável (ALLEN et al., 2013).

A biocompatibilidade é uma propriedade essencial para que os materiais permaneçam em contato com os tecidos e possam desempenhar uma resposta apropriada com o mínimo de reações indesejáveis (WILLIAMS, 1987). Dentre os diversos materiais que contribuem para o surgimento e crescimento de novos sistemas de liberação de drogas, os polímeros têm sido os mais utilizados, devido à toxicidade e à compatibilidade dérmica (ROSIAK et al., 1995).

A termografia é um método de diagnóstico que representa as temperaturas da superfície corporal, detectando com grande sensibilidade os estados inflamatórios. Trata-se de uma ferramenta capaz de evidenciar alterações de perfusão sanguínea como processos inflamatórios (CETINKAYA & DEMIRUTKU, 2012).

Não há relatos de estudos clínicos com a utilização de polímeros em equinos. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar se a hematologia e a termografia podem servir para avaliar o local de aplicação de diferentes formulações em equinos.

2. METODOLOGIA

Foram utilizados seis equinos, machos, castrados, considerados hígidos após realização de exame clínico geral e avaliação de histórico, provenientes do Centro de Experimentação em Equinocultura da Palma (CEEEP). Os animais foram divididos nos seguintes grupos experimentais: Grupo Polímero ($n = 2$), o qual recebeu aplicação intramuscular de formulação polimérica contendo um fármaco modelo (hormônio esteroide teste), preparada junto ao laboratório de Inovação Farmacêutica do Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC).

Já o Grupo Comercial (n= 2) recebeu uma aplicação intramuscular de um hormônio esteroide comercial em veículo oleoso, e o Grupo Controle (n=2), sem recebimento de formulações. Antes da administração das formulações foi realizada tricotomia no terço médio do pescoço seguida de antisepsia local com iodopovidona tópica e álcool iodado. Foi demarcada a área central do local da administração dos fármacos e trabalhou-se com a temperatura média da região.

Os equinos foram submetidos a exame clínico geral para avaliação da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal, movimentos gastrointestinais, tempo de perfusão capilar e coloração das mucosas. Para a avaliação da inocuidade farmacológica no local de aplicação foram utilizados os seguintes critérios: dor (ausência ou presença), edema (ausência ou presença), abscesso e nódulos (ausência ou presença).

As coletas de sangue foram realizadas através de venopunção jugular em tubos com EDTA, 24 horas antes e 24 horas após os tratamentos. A avaliação hematológica foi realizada considerando valores de contagem de hemácias, concentração de hemoglobina, hematócrito, contagem de plaquetas, proteínas plasmáticas totais (PPT), fibrinogênio, contagem de leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos.

Os equinos foram submetidos a exames termográficos com auxílio do equipamento ThermaCAM® E25, que faz a avaliação através da captação de radiação infravermelha em que são detectados padrões térmicos gerados pela emissão infravermelha de calor da superfície corporal do animal, em cinco momentos: 0, 1, 3, 12 e 24 horas ao longo de dois dias. Os dias 1 e 2 do estudo apresentaram as seguintes temperaturas ambientais: $22,9 \pm 2,90^\circ\text{C}$ e $23,05 \pm 4,75^\circ\text{C}$, respectivamente.

Para a análise estatística os dados foram submetidos ao teste de normalidade e em seguida foi realizada análise através do procedimento MIXED do SAS® (Statistical Analysis System). Todos os valores estão expressos em média \pm erro padrão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nenhum dos animais estudados apresentou alterações no exame clínico após a administração dos tratamentos e apenas um dos equinos que recebeu o Hormônio Comercial apresentou dor e edema no local da aplicação. As formulações poliméricas apresentam características não tóxicas, não irritáveis e boa tolerabilidade e foram desenvolvidos para prolongar a liberação dos fármacos com reduzida toxicidade local (Lu et al., 2015).

Em relação à hematimetria e leucometria foi observado que os grupos tratados comportaram-se de forma semelhante nos momentos avaliados (Tabela 1).

Tabela 1. Contagem de hemácias, hematócrito, plaquetas, proteínas plasmáticas totais (PPT), fibrinogênio, leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos com media \pm erro padrão da média, observados 24 horas pré e pós-administração dos tratamentos.

	Grupos	24 horas pré - administração	24 horas pós - administração
Hemacias ($\times 10^6$)	Polímero	$6,94 \pm 0,35^\text{a}$	$7,13 \pm 0,35^\text{a}$
	Comercial	$9,23 \pm 0,87^\text{a}$	$7,80 \pm 0,87^\text{a}$
	Controle	$9,61 \pm 0,36^\text{a}$	$7,89 \pm 0,36^\text{a}$
Hematócrito (%)	Polímero	$31,25 \pm 2,40^\text{a}$	$31,00 \pm 2,40^\text{a}$

Plaquetas ($\times 10^3$)	Comercial	42,85 \pm 3,10 ^a	34,85 \pm 3,10 ^a
	Controle	42,20 \pm 3,12 ^a	33,80 \pm 3,12 ^a
PPT (g/dL)	Polímero	276,50 \pm 39,53 ^a	127,50 \pm 39,53 ^a
	Comercial	249,50 \pm 16,56 ^a	260,50 \pm 16,56 ^a
Fibrinogênio (mg/dL)	Controle	189,00 \pm 40,20 ^a	155,00 \pm 40,20 ^a
	Polímero	7,70 \pm 0,29 ^a	8,00 \pm 0,34 ^a
Leucócitos Totais (μ L)	Comercial	8,60 \pm 0,34 ^a	7,95 \pm 0,34 ^a
	Controle	8,30 \pm 0,50 ^a	8,10 \pm 0,50 ^a
Neutrófilos (μ L)	Polímero	300,00 \pm 100 ^a	400,00 \pm 52,04 ^a
	Comercial	300,00 \pm 79,05 ^a	350,00 \pm 79,05 ^a
Linfócitos (μ L)	Controle	300,00 \pm 79,05 ^a	500 \pm 100 ^a
	Polímero	13.050 \pm 1.323,82 ^a	14.450 \pm 1.323,82 ^a
Neutrófilos (μ L)	Comercial	15.100 \pm 1.843,91 ^a	15.200 \pm 1.843,91 ^a
	Controle	12.100 \pm 1.612,84 ^a	11.950 \pm 1.612,84 ^a
Linfócitos (μ L)	Polímero	5.256 \pm 856,86 ^a	6.396 \pm 856,86 ^a
	Comercial	7.813 \pm 2.299,94 ^a	9.904 \pm 2.299,94 ^a
Linfócitos (μ L)	Controle	6.873 \pm 1.143,07 ^a	7.351 \pm 1.143,07 ^a
	Polímero	6.951 \pm 1.742,93 ^a	6.466 \pm 1.742,93 ^a
Linfócitos (μ L)	Comercial	6.244 \pm 332,61 ^a	3.864 \pm 332,61 ^a
	Controle	4.053 \pm 805,97 ^a	4.191 \pm 805,97 ^a

Os dados termográficos estão expressos na Figura 1 e a Figura 2 demonstra a avaliação termográfica no local da aplicação.

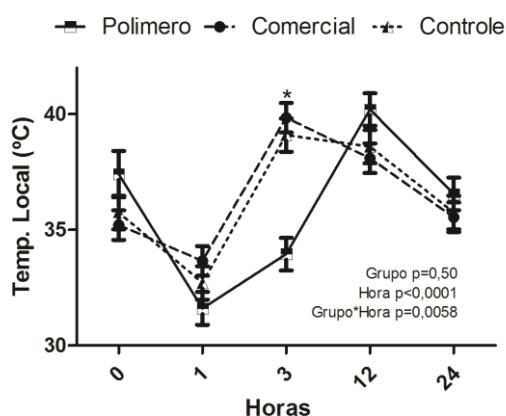


Figura 1. Temperatura local média (°C) dos grupos polímero, comercial e controle durante os momentos 0 hora, 1 hora, 3 horas, 12 horas e 24 horas da avaliação termográfica após a administração das formulações.

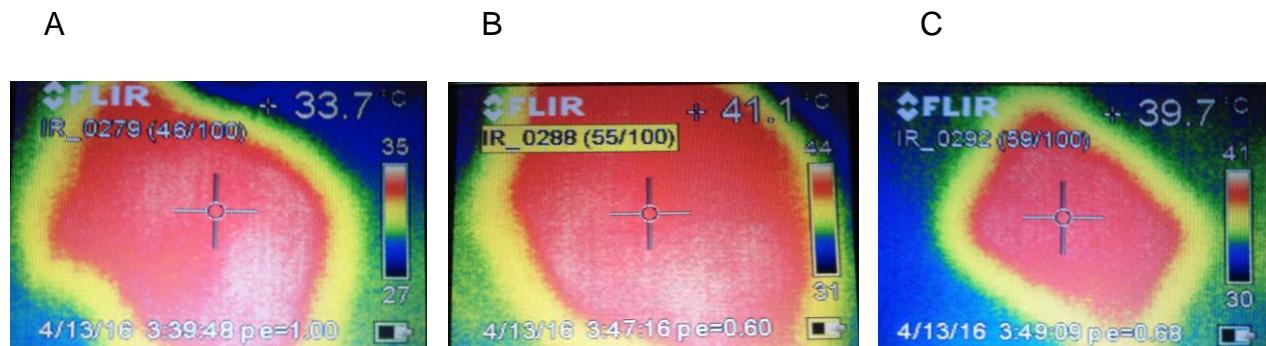


Figura 2. Termografia no terço médio do pescoço, 3 horas após administração da formulação polimérica, nos grupos polímero (A), comercial (B) e controle (C).

Baseado na análise termográfica não foi detectado a presença de resposta inflamatória decorrente da administração do polímero utilizado. A formulação comercial causou aumento da temperatura no período de três horas após a administração das formulações (Figura 01). A utilização da termografia como método de avaliação pode ser justificada pelo caráter não invasivo da técnica. Segundo Rantanen (2010), a termografia é uma ferramenta efetiva de imagem, que fornece informações relevantes sobre regiões inflamadas que possuem incremento de perfusão sanguínea, sendo uma ferramenta importante na avaliação da biocompatibilidade de formulações farmacêuticas a serem utilizadas de equinos.

A escassez de estudos avaliando a biocompatibilidade de novas formulações farmacêuticas para equinos fez com que este trabalho fosse desenvolvido para avaliar se a hematologia e a termografia podem servir como ferramentas auxiliares na avaliação clínica de animais submetidos ao tratamento com novas formulações.

4. CONCLUSÕES

Pode-se concluir que a termografia foi eficaz e segura na detecção da variação da temperatura nos grupos estudados, porém o grupo polímero não demonstrou inflamação no local da aplicação. Assim, a hematologia e a termografia são ferramentas complementares, eficazes para o monitoramento da biocompatibilidade de novas formulações.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANSEL, H. C.; Allen, L.; Popovich, N. G. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos** – ARTMED, 2013 9^a Ed.
- CETINKAYA, M.A.; DEMIRUTKU, A. Thermography in the assessment of equine lameness. **TÜBİTAK**. Turk J Vet Anim Sci 36(1): 43-48, 2012.
- LU, C.; LIU, M.; FU, H.; ZHANG, W.; PENG, G.; ZHANG, Y.; CAO, H.; LUO, L. Novel thermosensitive in situ gel based on poloxamer for uterus delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. V.77, p 24–28, 2015.
- RANTANEN, N.W. Equine imaging modalities: **an algorithm approach**. **Proceedings of the 56th annual convention of AAEP**, 290-296, 2010.
- ROSIAK, J.M.; ULANSKI, P.; PAJEWSKI, L.A.; YOSHII, F and MAKUUCHI, K. Radiation formation of hydrogels for biomedical purposes. **Some remarks and comments**. Radiat. Phys. Chem. V.46, p.161-168; 1995.
- WILLIAMS, DF. **Definitions in biomaterials: Proceedings of a consensus conference of the european society for biomaterials**. V.4, Chester, England, March 3-5 1986. New York: Elsevier, 1987.