

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v12n7a139.1-5>

Avaliação hematológica, bioquímica e ultrassonográfica hepato-renal de caninos submetidos à terapia com tiocolchicosídeos

Lianna Fernandes Carvalho¹, Luiz Fernando Jantzen Gaspar², Luzia Cristina Lencioni Sampaio^{3*}, Jessica Paola Salame⁴, Marta Zielke⁵, Tatiane Schmitt Tavares⁶, Sergiane Baes Pereira⁷, Risciela Salardi Alves de Brito⁸

^{1*}Residente de Clínica Médica de Animais de Companhia, Universidade Federal de Pelotas – RS. E-mail: fernandeslianna@gmail.com

²Professor Doutor associado de Clínica de Animais de Companhia, Universidade Federal de Pelotas- RS. E-mail: lfjgaspar@gmail.com

³Professora Doutora associada de Clínica de Animais de Companhia, Universidade Federal de Pelotas- RS. - E-mail: sampaio.cris@gmail.com

⁴Residente em Clínica Médica de Animais de Companhia, Universidade Federal de Pelotas – RS. E-mail: dassi.jessica@hotmail.com

⁵Residente em Clínica Médica de Animais de Companhia, Universidade Federal de Pelotas – RS E-mail: martaziehlke@gmail.com

⁶Residente em Diagnóstico por Imagem, Universidade Federal de Pelotas – RS E-mail: tatianeschmittnovo@gmail.com

⁷Residente em Patologia Clínica Veterinária, Universidade Federal de Pelotas – RS. E-mail: sergiane@hotmail.com

⁸Mestranda no Programa de Pós Graduação Veterinária da Universidade Federal de Pelotas – RS. E-mail: risciela234@yahoo.com.br

RESUMO. O tiocolchicosídeo que é um derivado sulfuroso de um glicósido natural de colchicina, utilizado com miorrelexante por ter ação menos sedativa do que outros relaxantes musculares que atuam sobre o SNC. Esse medicamento é comumente utilizado no tratamento de contraturas musculares, espasmos sintomáticos, desordens reumáticas e neurológicas. O presente estudo foi realizado no Hospital de Clínicas Veterinária da Universidade de Pelotas com 16 cães hígidos. Foram realizados os exames hematológicos, bioquímicos e ultrassonográficos antes e após cada aplicação intramuscular do tiocolchicosídeo. Como resultado do estudo realizado, pode-se verificar que o tiocolchicosídeo na dose de 0,06mg/kg em cães, não ocasionou alterações nos parâmetros avaliados e não mostrou efeitos adversos relevantes nos animais em estudo. Nossos resultados concluem que o princípio ativo estudado, na dose, frequência de administrações e período de tratamento, não mostrou toxicidade para os animais em experimento.

Palavras chave: cães, hematologia, enzimas hepáticas, enzimas renais, ultrassom.

Hematological, biochemical and ultrasonographic hepato-renal evaluation of canines submitted to therapy with thiocolchicosides

ABSTRACT. Thiocolchicoside is a sulfurous derivative of a natural colchicine glycoside, that has been used as a myorelaxant because its property of being less sedative than other central acting muscle relaxants. This medication is commonly used in the treatment of muscle contractures, symptomatic spasms, rheumatic disorders and neurological disorders. The study took place at the Hospital of Veterinary Clinic of the University of Pelotas with 16 healthy dogs. Hematological, biochemical and ultrasound exams were performed before and after each intramuscular application of thiocolchicoside. As a result of this study, it was verified that thiocolchicoside at a dose of 0.06 mg / kg in dogs did not cause hematological alteration, serum biochemistry, ultrasonography and relevant adverse effects in the study animals, showing no toxicity.

Keywords: dogs, hematology, hepatic enzymes, renal enzymes, ultrasound

Evaluación hematológica, bioquímica y ultrasonográfica hepato-renal de los caninos sometidos a terapia con tiocolchicosídeos

RESUMEN. El tiocolchicosídeo que es un derivado sulfuroso de un glucósido natural de colchicina, ha sido utilizado como um miorrelaxante debido a su propiedad ser menos sedante que otros relajantes musculares de acción central. Este medicamento se utiliza comúnmente em el tratamiento de contracturas musculares, espasmos sintomáticos, desordenes reumáticos y neurológicos. El estudio fue realizado em el Hospital de Clínicas Veterinaria de la Universidad de Pelotas con 16 perros sanos. Se realizaron los exámenes hematológicos, bioquímicos y ultrasonográficos antes y después de cada aplicación intramuscular del tiocolchósido. Como resultado del estudio realizado, se puede verificar que el tiocolchicosídeo em la dosis de 0,06mg / kg en perros, no ocasiono alteración hematológica, bioquímica sérica, ultrasonografía y efectos adversos relevantes em los animales del estudio, demostrando ausencia de toxicidad.

Palabras clave: perros, hematología, enzimas hepáticas, enzimas renales, ultrasonido

Introdução

As dores musculares em caninos são frequentes na rotina clínico veterinária e muitas vezes causadas por estresses mecânicos resultantes da sobrecarga muscular crônica. Mudanças posturais no cão resultantes de lesão ortopédica, neuropatia, trauma cirúrgico e dor do pós-operatório, problemas articulares e sensação dolorosa relacionados à osteoartrite criam sobrecarga muscular e trauma muscular direto (Wall, 2014). Terapias paliativas para o alívio destas dores com atividade miorrelaxante são descritas na literatura com uso frequente em humanos. Os tiocolchicosídeos, derivados sulfurosos de um glicósido natural de colchicina, presentes na planta *Gloriosa superba* têm sido utilizados clinicamente como antiinflamatório, relaxante muscular e analgésico (Janbroers, 1987; Ketenci et al., 2005).

O tiocolchicosídeo possui uma afinidade seletiva agonista pelos receptores GABA (ácido gama-aminobutírico), assim como propriedades agonistas glicinérgicas, que promovem atenuação ou supressão das contrações musculares de etiologia central. Diminui a resistência passiva do músculo estriado na hipertonia espástica e reduz ou suprime a contratura residual. Por outro lado, este medicamento não possui influência sobre o sistema cardiovascular e na motilidade voluntária, não provoca paralisia, evitando assim o risco respiratório (Blau, 2014).

Por possuir a característica de ser menos sedativo do que outros relaxantes musculares de ação central, o tiocolchicosídeo é comumente utilizado no tratamento de contraturas musculares, espasmos sintomáticos, desordens reumáticas e

neurológicas. Os principais efeitos secundários do tiocolchicosídeo são sonolência, náusea, reações vasovagais, astenia e alergia (Janbroers, 1987; Carta et al., 2006).

Neste contexto, o presente estudo objetivo avaliar os efeitos clínicos, hematológicos, bioquímicos hepático e renal e perfil ultrassonográfico em pacientes caninos submetidos à terapia com este princípio ativo na dose de 0,06 mg/kg por via intramuscular.

Material e Métodos

Foram utilizados dezesseis cães, ambos os sexos, sem raça definida (SRD), entre 1 a 8 anos, com peso corpóreo médio entre 10 e 20 kg, hígdios. Os animais permaneceram alojados coletivamente no canil do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), no qual foram distribuídos em baias e respeitadas as normas de bem-estar animal. Durante o período pré-experimental todos os animais foram submetidos a avaliações de hemograma, proteínas plasmáticas totais (PPT) e fibrinogênio plasmático, ureia, creatinina, fosfatase alcalina (PA), alanina aminotransferase (ALT) e do perfil ultrassonográfico hepático e renal para constatação de higidez do paciente.

Foi realizada a administração por via intramuscular de tiocolchicosídeo, cuja apresentação comercial disponível no mercado é o Coltrax® solução injetável (Sanofi-Aventis), 0,06 mg/kg (Viana et al., 2014). As administrações do tiocolchicosídeo foram realizadas nos dias 0, 3, 6 e 9; sendo as coletas de sangue e os exames ultrassonográficos realizados previamente a estas administrações nos mesmos dias.

As amostras sanguíneas foram obtidas através de venopunção da veia cefálica, e o material coletado foi imediatamente encaminhado para realização de exames hematológicos e de bioquímica sérica. O processamento para realização do hemograma ocorreu no máximo 30 minutos após a coleta. Após a homogeneização da amostra em tubos de 4 ml contendo EDTA, estas foram processadas no contador automático de células veterinário (Sysmex®, modelo pocH-100iV Diff), que forneceu contagens totais de hemácias, hematócrito, contagem plaquetária e leucócitos totais.

Realizou-se a contagem diferencial dos leucócitos após a confecção do esfregaço sanguíneo, no qual também foi realizada a verificação da presença de agregados plaquetários e macroplaquetas naquelas amostras que apresentarem trombocitopenia através contagem por automação. A aferição de da concentração de proteína plasmática total (PPT) e fibrinogênio plasmático foram realizadas, após centrifugação da amostra, através de refratometria (Thrall, 2015).

Para a avaliação do perfil hepático e renal utilizou-se amostras de soro sanguíneo. Foram avaliadas as enzimas ALT, PA, uréia e creatinina. Para análise enzimática utilizaram Kits (Cobas

and Cobas – Roche®) e processados no Analisador Cobas c111, destinado à determinação in vitro de química clínica utilizando análise fotométrica. Através dos exames ultrassonográficos foram avaliados a função hepática e renal, sendo considerados o formato, contorno, ecogenicidade e homogeneidade do parênquima destes órgãos, além de suas dimensões conforme preconizado por Nyland & Mattoon (2005). Os exames foram realizados com o aparelho GE Logiq E, utilizando os transdutores multifrequenciais microconvexos 8C-RS (6-10MHz) e o linear 12L-RS (7-12MHz).

Para a análise estatística dos dados foi realizada a análise de variância (ANOVA) empregando o teste de Shapiro-Wilk e o teste Brown-Forsythe para maior precisão (Silva & Azevedo, 2002).

Resultados e Discussão

Todos os casos acompanhados durante o tratamento foram submetidos ao mesmo protocolo terapêutico com tiocolchicosídeo na dose de 0,06mg/kg, via intramuscular, nos dias zero, três, seis e nove (0, 3, 6 e 9). Durante o período experimental, os achados hematológicos e bioquímicos não mostraram diferenças estatísticas significativas, conforme pode ser observado na tabela 1.

Tabela1. Parâmetros hematológicos e bioquímicos dos caninos submetidos ao tratamento com tiocolchicosídeo durante o período experimental.

	Dia 0	Dia 3	Dia 6	Dia 9
Hemácias (x10)	6,73 ± 0,65a	6,71 ± 0,68 ^a	6,65 ± 0,69a	6,79 ± 0,70 ^a
Hematócrito	44,49 ± 4,39a	44,12 ± 4,59 ^a	43,24 ± 4,27a	44,01 ± 3,76a
Proteína	7,41 ± 0,68a	7,59 ± 0,59 ^a	7,61 ± 0,54a	7,53 ± 0,55 ^a
Plaquetas	340,75 ± 127,62a	383,92 ± 118,23a	347,53 ± 76,19a	297,86 ± 108,86a
Fibrinogênio	191,67 ± 116,45a	242,86 ± 128,39a	226,67 ± 79,88a	193,33 ± 45,77a
Leucócitos	13818,75 ± 4464,71a	12181,25 ± 3685,69a	11881,25 ± 2959,55a	12062,50 ± 3347,41 ^a
Segmentados	7580,50 ± 3521,64a	7027,63 ± 2448,73a	6303,44 ± 2041,52a	6312,06 ± 2147,03a
Linfócitos	3717,44 ± 2156,39a	3004,88 ± 1258,62a	3062,56 ± 1475,32a	3117,69 ± 1313,52a
Monócitos	389,13 ± 291,19a	316,13 ± 193,08a	380,44 ± 354,11a	425,56 ± 301,11a
Eosinófilos	2092,00 ± 1214,55a	1817,56 ± 960,21a	2109,75 ± 1150,54a	2183,19 ± 1428,66a
ALT	33,28 ± 12,83a	30,53 ± 11,14 ^a	32,56 ± 12,99a	33,72 ± 12,51a
PA	44,49 ± 14,42a	39,01 ± 12,15a	41,02 ± 10,31a	36,04 ± 12,10a
Creatinina	0,89 ± 0,24a	0,85 ± 0,25 ^a	0,92 ± 0,20a	0,84 ± 0,15 ^a
Ureia	43,24 ± 18,88a	42,19 ± 20,08 ^a	38,25 ± 17,14a	35,90 ± 18,86a

ALT= alanina aminotransferase; PA= fosfatase alcalina. Letras iguais não representam diferença estatística entre os grupos ($P \leq 0,05$).

Diferentemente dos efeitos colaterais relatados na literatura, como reações anafiláticas, prurido e urticária, diarreias, náusea e vômitos, não foram

observados nenhum desses sintomas nos pacientes estudados, apenas a ocorrência de sonolência em dois caninos, considerado como uma reação

adversa comum ([Blau, 2014](#)). [Efe et al. \(2011\)](#) relataram uma intoxicação por tiocolchicosídeo em humano que fazia uso contínuo da medicação com 8mg/dia apresentando náusea, desconforto abdominal e icterícia esclerótica, sinais clínicos não observados nos cães do presente estudo. De acordo com os autores o paciente apresentou os parâmetros de hemograma e creatinina sérica dentro dos valores fisiológicos e aumento das enzimas hepáticas séricas AST (aspartato transaminase), GGT (Gama glutamil transferase) e ALT. Após doze dias da suspensão da medicação, o paciente não apresentava mais sintomatologia e os valores séricos voltaram para a normalidade. Segundo o mesmo autor, este foi o primeiro relato de hepatotoxicidade induzida pelo fármaco e deve ser considerado um agente hepatotóxico raro na prática clínica. [Efe et al. \(2011\)](#) também relatam danos hepáticos reversíveis induzidos pelos tiocolchicosídeos.

Tal efeito hepatotóxico não foi observado nos cães do presente estudo, uma vez que todos os animais avaliados apresentaram, no período experimental, as enzimas hepáticas (ALT e PA) dentro dos valores considerados fisiológicos para a espécie. Este fato vai ao encontro do exposto por [Giavina-Bianchi et al. \(2009\)](#) que relataram um caso de crise epilética súbita em um paciente humano após a ingestão de 4mg de tiocolchicosídeo durante 3 dias, mas observou que os parâmetros laboratoriais de níveis séricos de proteína, ALT, AST, GGT e ALP, creatinina, ureia e a taxa de sedimentação de eritrócitos permaneceram normais. Os mesmos autores ressaltaram que o fármaco raramente causa convulsão focal, mas pode precipitar convulsões em pacientes predispostos devido ao aumento do limiar convulsivo. Semelhante ao observado por estes autores, neste estudo também não foram observadas alterações nos níveis de proteínas, ureia e creatinina.

[Janbroers \(1987\)](#) se refere que o tiocolchicosídeo é um derivado sulfuroso de um glicosídeo natural de colchicina. A colchicina induz vários efeitos na tubulina, com destaque para a mudança na estrutura secundária da proteína causada pela ligação de alta afinidade em um sítio de ligação no heterodímero de tubulina. Esta ligação, dependendo da temperatura é irreversível, induzindo uma alteração na estrutura do dímero que dificulta a montagem da tubulina e acarreta em desdobramento parcial da estrutura secundária da beta-tubulina no terminal carboxi. Este desdobramento atrapalha as regiões proteicas

necessárias para a formação de microtúbulos, interrompendo o fuso mitótico e a divisão celular ([Boyé & Brossi, 1992](#); [Sackett & Varma, 1993](#)). O tiocolchicosídeo possui uma estrutura molecular semelhante à da colchicina, que se liga à tubulina e induz a despolimerização de microtúbulos ([Osborn & Weber, 1976](#)).

A vincristina é um quimioterápico que tem afinidade pela tubulina ([Jordan et al., 1991](#)) semelhante ao tiocolchicosídeo. A vincristina liga-se a tubulina bloqueando a sua polimerização e destrói os microtúbulos, além de interagir com as proteínas dos fusos e microtúbulos pré-formados, prejudicando o desenvolvimento do fuso mitótico, bloqueando assim a divisão celular na metáfase (fase M) ([Alleman & Harvey, 1993](#)). Os efeitos adversos da vincristina incluem citotoxicidade, pela danificação das células resultando em mielossupressão moderada, caracterizada pela redução da produção de células sanguíneas, como leucócitos, eritrócitos e de plaquetas na medula óssea ([Nak et al., 2005](#)). Embora algumas similaridades no mecanismo de ação dos tiocolchicosídeos e vincristina, não foi detectado no presente estudo a diminuição da produção de células sanguíneas, uma vez, que todos os animais apresentaram contagens celulares dentro dos parâmetros estabelecidos para a espécie. Em algumas amostras sanguíneas foi observado a ocorrência de agregação plaquetária no, fenômeno que interfere na contagem plaquetária total, e que pode determinar pseudo diagnósticos de trombocitopenias ([Stockham & Scott, 2011](#)). Esse fato pode justificar a diferença numérica entre os grupos avaliados, embora a análise estatística não tenha acusado nenhuma alteração significativa.

Pelas análises dos exames ultrassonográficas do fígado e rins, verificou-se a ausência de alterações em ambos os órgãos no que se refere ao formato, contorno, ecogenicidade e homogeneidade de seus parênquimas, de acordo com as dimensões preconizadas por [Nyland & Mattoon \(2005\)](#). Este resultado reforça os achados nos valores de ALT, PA, ureia e creatinina dentro dos valores fisiológicos da espécie, e demonstram a ausência de toxicidade hepática e renal no grupo experimental durante todo o período estudado.

Conclusão

A administração de tiocolchicosídeos por via intramuscular, em pacientes caninos, na dose de 0,06 mg/kg não promove alterações significativas no perfil hematológico, bioquímico hepático e

renal, ultrassonográfico hepato-renal e nem efeitos adversos relevantes, demonstrando ausência de toxicidade.

Referências Bibliográficas

- Alleman, A.R., Harvey, J.W., 1993. The morphologic effects of vincristine sulfate on canine bone marrow cells. *Veterinary Clinical Pathology* 22, 36-41.
- Blau Farmacêutica S.A. 2014. Tiocolchicosídeo - disponível em http://www.amvia.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVvisualizarBulla.asp?pNuTransacao=1953455201&pIdAnexo, acesso em 23-03-2016.
- Boyé, O., Brossi, A., 1992. Tropolonic Colchicum alkaloids and allo congeners. *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* 41, 125-176.
- Carta, M., Murru, L., Botta, P., Talani, G., Sechi, G., De Riu, P., Sanna, E., Biggio, G., 2006. The muscle relaxant thiocolchicoside is an antagonist of GABAA receptor function in the central nervous system. *Neuropharmacology* 51, 805-815.
- Efe, C., Purnak, T., Ozaslan, E., Milanlioglu, A., 2011. Thiocolchicoside-induced liver injury. *Clinics* 66, 521-522.
- Giavina-Bianchi, P., Giavina-Bianchi, M., Tanno, L.K., Ensina, L.F.C., Motta, A.A., Kalil, J., 2009. Epileptic seizure after treatment with thiocolchicoside. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 5, 635-637.
- Janbroers, J.M., 1987. Review of the toxicology, pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiocolchicosid, a GABA-agonist muscle relaxant with anti-inflammatory and analgesic actions. *Acta Therapeutica* 13, 221-227.
- Jordan, M.A., Thrower, D., Wilson, L., 1991. Mechanism of inhibition of cell proliferation by Vinca alkaloids. *Cancer Research* 51, 2212-2222.
- Ketenci, A., Ozcan, E., Karamursel, S., 2005. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *International Journal of Clinical Practice* 59, 764-770.
- Nak, D., Nak, Y., Cangul, I.T., Tuna, B., 2005. A Clinico-pathological study on the effect of vincristine on transmissible venereal tumour in dogs. *Transboundary and Emerging Diseases* 52, 366-370.
- Nyland, T.G., Mattoon, J.S., 2005. Ultra-som diagnóstico em pequenos animais. Roca, São Paulo.
- Osborn, M., Weber, K., 1976. Cytoplasmic microtubules in tissue culture cells appear to grow from an organizing structure towards the plasma membrane. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 73, 867-871.
- Sackett, D.L., Varma, J.K., 1993. Molecular mechanism of colchicine action: Induced local unfolding of. beta.-tubulin. *Biochemistry* 32, 13560-13565.
- Silva, F., Azevedo, C., 2002. Versão do programa computacional Assistat para o sistema operacional Windows. *Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais* 4, 71-78.
- Stockham, S.L., Scott, M.A., 2011. Fundamentos de patologia clínica veterinária, Rio de Janeiro.
- Thrall, M.A., 2015. Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária. Editora Roca, São Paulo, Brasil.
- Viana, D.A., Pinto, J.N., Souza, L.P.d., Pacheco, A.C.L., Moraes, G.B., Evangelista, J.S.A.M., Silva, L.D.M., 2014. Estudo retrospectivo das neoplasias mamárias caninas em Fortaleza e região metropolitana de 2003 a 2011. *Ciência Animal* 24, 35-45.
- Wall, R., 2014. Introduction to myofascial trigger points in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine* 29, 43-48.

Recebido: 21 Mar. 2018.

Aprovado: 16 Abr. 2018

Publicado: 14 Jul. 2018

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.