



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

USO DA GABAPENTINA PARA REDUÇÃO DE STRESSE EM CÃES HOSPITALIZADOS

Laura Santa-Pissarra Barreto de Magalhães

Coimbra, julho 2022



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

USO DA GABAPENTINA PARA REDUÇÃO DE STRESSE EM CÃES HOSPITALIZADOS

Coimbra, julho 2022

Laura Santa-Pissarra Barreto de Magalhães

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Constituição do Júri

Presidente do Júri: Professora Doutora Anabela

Maduro de Almeida Francisco

Arguente: Professora Doutora Margarida Duarte

Cerqueira Martins de Araújo

*Orientador: Professora Doutora Ana Catarina Pais
dos Santos Figueira*

Orientador Interno

Professora Doutora Ana Catarina Pais
dos Santos Figueira

Coorientador Interno

Mestre Maria Isabel dos Santos

Orientador Externo

Mestre João Pedro Monteiro
Hospital Veterinário Bom Jesus

Dissertação do Estágio Curricular do Ciclo de Estudos Conducente ao Grau de Mestre em Medicina Veterinária da EUVG

Agradecimentos

Ao Dr. João Pedro Monteiro, por toda a dedicação e por toda a ajuda que me deu desde o dia em que me conheceu. Pela simpatia e partilha de conhecimentos que guardarei para o resto da minha carreira profissional.

Às minhas orientadoras, Professora Ana Catarina e Professora Maria Isabel por todo o tempo despendido comigo e por todo o apoio prestado na realização desta dissertação.

Ao Professor Nuno Carolino pela grande ajuda no mundo da estatística.

Ao Hospital Veterinário Bom Jesus, por me terem aceite para a realização do estágio curricular e por toda a disponibilidade demonstrada na transmissão de conhecimentos. Pelo apoio, confiança e boa disposição. Muito obrigada.

Aos meus pais pelo apoio incondicional em todos os meus sonhos e decisões. Por tudo o que me ensinaram e por todo o amor que guardo no meu coração. São a minha maior inspiração.

Ao Samurai e ao Opus. Sem eles não estaria em Medicina Veterinária. O amor e a saudade que sinto todos os dias é inexplicável.

À minha família, por todos os valores que me transmitiram.

Ao João, a pessoa que me conhece melhor que ninguém, que me engraçou quando eramos miúdos e ficou comigo desde então. Por todos os momentos que passámos juntos.

À Joana, Mariana, Rita, Carolina, Inês e Telma, pela viagem que fizeram comigo ao longo destes seis anos. Nunca vou esquecer os meus dias passados com vocês. Nos momentos bons e também nos maus, estiveram sempre comigo.

Aos meus grandes amigos, Sofia, Nuno, Pedro, Tampas, Aleixo, Gui, Rita, Gonçalo, André, Xico, Diogo e Nascimento, pela amizade, companhia e apoio ao longo dos anos. Tenho muita sorte.

À minha família de praxe, por toda a ajuda durante o meu percurso académico.

Índice geral

Lista de abreviaturas	viii
Resumo	2
Palavras-chave	2
<i>Abstract</i>	3
<i>Keywords</i>	3
Introdução.....	4
Material e métodos	5
Tratamento estatístico	6
Resultados.....	7
Caracterização da população em estudo	7
Média das pontuações totais de stresse	7
Sinais de stresse.....	8
Efeitos adversos	10
Discussão e conclusões	11
Referências bibliográficas.....	14

Índice de tabelas

Tabela 1 – Características da população de cães incluídos no estudo.....	7
Tabela 2 – Pontuações totais de stresse de cada animal e as suas médias	7
Tabela 3 – Resultados da análise da pontuação total com o modelo misto.....	8
Tabela 4 – Resultados da análise de regressão logística dos sinais de stresse.....	9

Índice de figuras

Figura 1 – Média e erro padrão das pontuações totais de stresse em cada avaliação.....	8
Figura 2 – Número de cães com o sinal de stresse presente em cada avaliação	9
Figura 3 – Probabilidade de observação dos sinais de stresse ao longo do tempo (lamber o focinho, tremores corporais, ganir, olhar fixo, orelhas inclinadas caudalmente e pupilas dilatadas).....	10

Lista de abreviaturas

EUVG – Escola Universitária Vasco da Gama

lsmeans – least-squares means

SAS – Statistical Analysis System

% – percentagem

mg – miligrama

kg – quilograma

N – número de elementos da população

SD – desvio padrão

P – Valor-P

T0 – imediatamente antes da administração de gabapentina

T60 – uma hora após a administração de gabapentina

T120 – duas horas após a administração de gabapentina

T180 – três horas após a administração de gabapentina

T240 – quatro horas após a administração de gabapentina

ID – identificação

Uso da gabapentina para redução de stresse em cães hospitalizados

Laura Magalhães ^a, João Monteiro ^{b,c}, Nuno Carolino ^{a,d,e}, Maria Isabel Santos ^{a,f}, Ana Figueira ^{a,g,h}

^a Departamento de Medicina Veterinária, Escola Universitária Vasco da Gama (EUVG), Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco E, Lordemão, 3020-210 Coimbra, Portugal (laura.magalhaes.549@hotmail.com; carolinonuno@hotmail.com; isabel.santos@euvg.pt; ana.figueira@euvg.pt)

^b Hospital Veterinário Bom Jesus, Av. General Carrilho da Silva Pinto 52, 4715-380 Braga, Portugal (joapedromonteiro@outlook.com)

^c Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto (ICBAS-UP), R. Jorge de Viterbo Ferreira 228, 4050-313 Porto, Portugal

^d Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, Quinta da Fonte Boa, 2005-048 Santarém, Portugal

^e Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal (CIISA), Faculdade de Medicina Veterinária- Universidade de Lisboa, 1300-477 Lisboa, Portugal

^f Associação Portuguesa de Terapia do Comportamento e Bem-estar Animal – PsiAnimal, Rua Veloso Salgado 23 r/c esq, 1600-216 Lisboa, Portugal

^g Centro de Investigação Vasco da Gama (CIVG), Av. José R. Sousa Fernandes 197, Lordemão, 3020-210 Coimbra, Portugal

^h Hospital Veterinário Universitário de Coimbra (HVUC), Av. José R. Sousa Fernandes 197, Lordemão, 3020-210 Coimbra, Portugal

Resumo

O presente estudo tem como objetivo determinar o efeito da gabapentina na redução dos sinais de stresse em cães hospitalizados. Foi administrada por via oral gabapentina, a um total de dez cães (N=10), na dose única de 20 mg/kg. Os animais foram observados e avaliados quanto aos possíveis sinais de stresse apresentados em diferentes fases: imediatamente antes da administração e após a administração, a cada hora, durante um período temporal total de 4 horas.

Em cada observação o nível de stresse foi avaliado recorrendo à identificação de sinais de stresse, utilizando para isso uma escala modificada. Nesta escala, os animais são avaliados e pontuados numa classificação de 0 a 17, sendo o valor final resultante da soma dos sinais de stresse identificados (levantar o membro anterior, pupilas dilatadas, *circling*, lambar o focinho, *pacings*, arfar, tremores corporais, sacudir o pelo, ganir, bocejar, olhar fixo, orelhas inclinadas caudalmente, exposição da esclera ocular em meia-lua, rosñar, lançar-se em direção ao observador, mostrar os dentes, morder).

Estes momentos foram registados sob a forma de gravações e estas foram posteriormente observadas e avaliadas. Os resultados foram analisados estatisticamente.

A média das pontuações totais foi analisada através de um modelo misto, no qual foram estimadas as médias dos quadrados mínimos (*lsmeans*) da pontuação total ao longo do tempo.

Os sinais de stresse foram analisados individualmente através de regressão logística e do cálculo da probabilidade de estes se observarem ao longo do tempo. Todos os testes foram efetuados através do *software* estatístico SAS® 9.4.

Após a administração de gabapentina, foi observada uma evolução decrescente significativa da média das pontuações totais de stresse dos cães em cada avaliação. Adicionalmente, a identificação de determinados sinais de stresse, tais como lambar o focinho, tremores corporais, ganir, olhar fixo, orelhas inclinadas caudalmente, rosñar e pupilas dilatadas reduziu significativamente, sendo que a probabilidade de estes serem observados diminuiu ao longo do tempo.

Os resultados do presente estudo indicam que a administração de gabapentina reduz a expressão de sinais de stresse em cães hospitalizados. Desta forma, a utilização deste medicamento para a redução de medo e stresse contribui para o bem-estar dos cães durante a sua hospitalização e facilita o seu maneo, aumentando também a segurança da equipa veterinária e do animal.

Palavras-chave: Gabapentina, stresse, medo, cães, hospitalização, psicofarmacologia

Abstract

The present study aims to determine the effect of gabapentin in reducing signs of stress in hospitalized dogs. Gabapentin was orally administered to a total of ten dogs (N=10) at the dose of 20mg/kg. The animals were observed and evaluated for possible signs of stress presented at different stages: immediately before administration and after administration, every hour, for a total time period of 4 hours. In each observation, the level of stress was assessed through the identification of stress signs, using for this purpose a modified scale. On this scale, the animals are evaluated and scored from 0 to 17, the final value resulting from the sum of the stress signs identified (lifting a forelimb, pupil dilation, circling, lip licking, pacing, panting, body tremors, wet dog shake, whining, yawning, averting gaze, pinning back ears, whale eye sign, growling, lunging, showing teeth, snapping).

These moments were registered in the form of recordings and were later observed and evaluated. The results were statistically analyzed.

The mean total stress score was analyzed using a mixed model, in which least-squares means (lsmeans) of the total score, over time, were estimated.

The stress signs were analyzed individually using logistic regression and the calculation of the probability that they would be observed over time. All tests were performed using the SAS® 9.4 statistical software.

Following the gabapentin administration, a significant decreasing evolution of the mean total stress scores was observed in each assessment. Additionally, the identification of certain stress signs, such as lip licking, body tremors, whining, averting gaze, pinning back ears, growling and pupil dilation was significantly reduced, with the probability of these being observed decreasing over time.

The results of the present study indicate that the administration of gabapentin reduces the expression of stress signs in hospitalized dogs. Thus, the use of this medication for the reduction of fear and stress contributes to the well-being of dogs during their hospitalization and facilitates their handling, while also increasing the safety of the veterinary team and the animal.

Keywords: Gabapentin, stress, fear, dogs, hospitalization, psychopharmacology

INTRODUÇÃO

Atualmente o conhecimento por parte do médico veterinário na área de etologia clínica revela-se fundamental, nomeadamente na compreensão dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de distúrbios comportamentais, que são, na sua maioria, associados a stresse (Patronek & Dodman, 1999; Lloyd, 2017).

O stresse entende-se como um estado fisiológico de excitação que ocorre quando um ou mais estímulos alteram a homeostasia do organismo que, conseqüentemente, responde de forma a tentar restabelecer o seu estado de equilíbrio (Asres & Amha, 2014). Quando os animais não conseguem responder ao stresse de forma adaptativa, ou quando as respostas não têm o resultado esperado, o estado de homeostase fica afetado, desencadeando-se assim uma série de alterações físicas e comportamentais (Horwitz & Mills, 2009).

As implicações do stresse na saúde têm-se tornado cada vez mais reconhecidas na medicina humana e na medicina veterinária (Gilbert-Gregory *et al.*, 2016). Atualmente sabe-se que o stresse pode interferir com a função imunológica através da ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, estimulando a produção de glicocorticoides (Asres & Amha, 2014). Os glicocorticoides possuem uma ação imunossupressora, aumentando assim a suscetibilidade a diversas patologias (Asres & Amha, 2014). Esta ação deve ser ponderada em hospitais veterinários, ambiente onde os animais são expostos a diversos estímulos aversivos (stressores). Durante a hospitalização é fundamental considerar as necessidades comportamentais dos animais, manter um ambiente tranquilo e adequado para cada espécie, assim como realizar um manejo *force free* (Yin, 2009). No entanto, estes esforços revelam-se frequentemente insuficientes e muitos animais apresentam sinais evidentes de stresse durante o seu internamento. Isto resulta não só numa maior dificuldade no seu manejo pela equipa clínica, como também pode influenciar a manifestação dos sinais clínicos de uma doença e dificultar a sua recuperação (Allerton, 2020).

Nos últimos anos tem havido uma crescente investigação sobre o uso de fármacos psicoativos para a redução temporária do medo e do stresse em cães e gatos. Esta categoria de fármacos geralmente está indicada para uso pontual e de curta duração, ou seja, para reduzir o estado de medo desencadeado em situações específicas (Uccheddu *et al.*, 2019). Alguns dos fármacos estudados com este propósito são a trazodona, a dexmedetomidina e a imepitoína, bem como a gabapentina (Erickson *et al.*, 2021; Uccheddu *et al.*, 2019).

A gabapentina é um análogo do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (Allerton, 2020). Numa sinapse, o impulso elétrico abre os canais de cálcio sensíveis à voltagem presentes no neurónio pré-sináptico. Através destes canais, o cálcio entra no neurónio, liga-se a vesículas que contêm neurotransmissores e modula a sua libertação para a fenda sináptica (Stahl, 2013). A gabapentina, ao ligar-se à subunidade alfa 2 delta dos canais de cálcio, fecha estes canais diminuindo a quantidade de cálcio que entra no neurónio e, conseqüentemente, a libertação de neurotransmissores, o que desacelera a transmissão do sinal elétrico e a atividade neuronal (Stahl, 2005).

A gabapentina possui uma boa absorção oral em cães, atingindo a concentração máxima sérica cerca de 2 horas após administração (Plumb, 2008), com um tempo de semi-vida de aproximadamente 3 a 4 horas (Allerton, 2020; Plumb, 2008), e a sua eliminação é realizada maioritariamente por via renal (Allerton, 2020). Nos cães, aproximadamente um terço do fármaco sofre metabolização hepática para a forma N-metil-gabapentina (Crowell-Davis *et al.*, 2019). Uma dose segura para esta espécie, com efeito ansiolítico, é de 20 mg/kg (Allerton, 2020; Crowell-Davis *et al.*, 2019; Horwitz, 2018; Plumb, 2008).

Atualmente a gabapentina é utilizada como terapia adjuvante no tratamento da epilepsia e da dor neuropática em cães e gatos (Plumb, 2008). É também usada para reduzir o stresse agudo em gatos (Crowell-Davis *et al.*, 2019), no entanto, nos cães existem apenas alguns *case reports* publicados com esta finalidade (Bleuer-Elsner *et al.*, 2021; Calder, 2019).

A utilização deste fármaco em cães tem como vantagem um período de ação de aproximadamente 8 horas (Uccheddu *et al.*, 2019), além da sua segurança e de apresentar poucos efeitos adversos, sendo os mais comuns uma sedação ligeira e ataxia (Horwitz, 2018).

O presente estudo tem como principal objetivo avaliar o efeito de uma dose única de gabapentina na redução dos sinais de stresse em cães em ambiente de internamento hospitalar.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Hospital Veterinário Bom Jesus, em Braga, no período de 1 de outubro de 2021 a 28 de fevereiro de 2022. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Escola Universitária Vasco da Gama 62 (CE-EUVG) (Parecer nº02/2022).

Os animais incluídos no estudo foram cães com mais de 4 meses de idade, que apresentaram sinais de medo e stresse durante a sua hospitalização. Foram registados os seguintes dados de cada cão: idade, peso, raça, sexo, estado reprodutivo e motivo de internamento.

Foram excluídos do estudo cães com patologias renais e patologias hepáticas uma vez que, nos cães a eliminação da gabapentina é realizada principalmente por via renal (Allerton, 2020) e aproximadamente um terço da dose absorvida sofre metabolização hepática para N-metil-gabapentina (Crowell-Davis *et al.*, 2019).

Em doses altas, a gabapentina está associada a efeitos fetotóxicos e teratogênicos (como por exemplo, ossificação retardada, hidronefrose, perda fetal) em ratos, camundongos e coelhos. Além disto, uma porção da gabapentina é excretada no leite materno (Plumb, 2008). Por estas razões, não foi administrada gabapentina a fêmeas gestantes ou em processo de amamentação.

Tendo em consideração as interações medicamentosas, foram também excluídos do estudo cães em tratamento com os seguintes fármacos: anti-ácidos orais que contenham alumínio e magnésio, uma vez que podem reduzir a biodisponibilidade oral da gabapentina em 20% (Allerton, 2020; Plumb, 2008); hidrocodona, dado que esta provoca um aumento dos efeitos adversos da gabapentina (Plumb, 2008); e morfina, pois esta aumenta os níveis plasmáticos da gabapentina (Stahl, 2005).

Foram também excluídos cães com hipersensibilidade conhecida à gabapentina (Crowell-Davis *et al.*, 2019), cães com problemas orais e/ou gastrointestinais que alterem significativamente a absorção do fármaco e cães cuja manipulação da região da boca ou administração oral de medicação não fosse exequível com segurança.

Os cães hospitalizados foram mantidos no internamento exclusivo de cães, em jaulas individuais, com chão e paredes de azulejo e com portas de vidro, que produzem pouco ruído. Nenhum animal conseguia observar diretamente outros animais enquanto estava internado.

Após a detecção de um animal com sinais de stresse, procedia-se à primeira gravação (T0), em vídeo, por um período mínimo de 30 segundos, a uma distância de aproximadamente 1 metro da porta de vidro da jaula, sem se efetuar qualquer interação física, visual ou auditiva com o animal, de forma a obter a gravação do seu comportamento para posterior análise dos sinais de stresse apresentados.

Imediatamente após a filmagem realizou-se a administração por via oral de gabapentina na dose 20 mg/kg. Foram para isso utilizadas cápsulas Gabapentina Gabamox® de 100, 300 e 800 mg e, a partir destas, formuladas magistralmente, cápsulas de 50mg, preparadas num laboratório farmacêutico credenciado.

Após a administração do fármaco, os animais foram filmados, recorrendo à mesma metodologia, a cada hora, durante um período temporal total de 4 horas em horário diurno (T60, T120, T180 e T240). Os cães não foram manipulados, no mínimo, 15 minutos antes de cada avaliação, de modo a não influenciar o seu comportamento no momento da gravação.

Em cada observação o stresse foi avaliado recorrendo a uma escala de stresse modificada, apresentada originalmente no estudo de Gilbert-Gregory *et al* (2016). Nesta escala, cada sinal de stresse representa 1 ponto. Os animais são pontuados numa classificação de 0 a 17, sendo o valor final resultante da soma dos sinais de stresse identificados. Os sinais de stresse incluem: levantar o membro anterior; pupilas dilatadas; *circling*; lambe o focinho; *pacing*; arfar; tremores corporais; sacudir o pelo; ganir; bocejar; olhar fixo; orelhas inclinadas caudalmente; exposição da esclera ocular em meia-lua; rosnar; lançar-se em direção ao observador; mostrar os dentes; morder. Esta pontuação foi dada em cada gravação, para avaliar a resposta clínica à medicação.

As gravações foram observadas e os resultados foram registados e avaliados descritivamente e estatisticamente, de forma a avaliar o efeito da gabapentina na redução dos níveis de stresse nos cães hospitalizados. Foram ainda registados e descritos quaisquer efeitos adversos observados.

Tratamento estatístico

Os sinais de stresse foram analisados individualmente por regressão logística, obtendo-se a probabilidade de estes se observarem ao longo do tempo. A média das pontuações totais foram submetidas a análise com um modelo linear misto, que inclui o efeito fixo do tempo e o animal como efeito aleatório. Foram também estimadas as médias dos quadrados mínimos (*lsmeans*) da pontuação total ao longo do tempo. Valores-P inferiores a 0,05 indicam o efeito estatisticamente significativo. Todos os testes foram efetuados através do *software* estatístico SAS® 9.4 (SAS Institute Inc.,2019).

RESULTADOS

Caracterização da população em estudo

No presente estudo foram incluídos 10 cães, 50% (5/10) dos quais eram de raça pura e 50% (5/10) de raça indeterminada; 90% (9/10) eram machos e 10% (1/10) fêmeas; 20% (2/10) dos cães apresentavam-se castrados, sendo a grande maioria não castrados 80% (8/10). A média de idades foi 70 meses (SD = 52,98) e o peso médio 16,87 kg (SD = 11,17) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características da população de cães incluídos no estudo

Animal	Idade (meses)	Peso (kg)	Raça	Sexo	Estado Reprodutivo	Motivo de internamento (Área clínica)
1	103	35,7	Labrador Retriever	Macho	Castrado	Toxicologia
2	102	4,2	Chihuahua	Macho	Não castrado	Oftalmologia
3	103	12,5	Indeterminada	Macho	Não castrado	Gastroenterologia
4	5	2,1	Pinscher Miniatura	Macho	Não castrado	Ortopedia
5	12	17,7	Indeterminada	Fêmea	Não castrado	Neurologia
6	153	28,5	Pastor Alemão	Macho	Não castrado	Endocrinologia
7	99	7,485	Indeterminada	Macho	Não castrado	Traumatologia
8	96	25	Indeterminada	Macho	Castrado	Gastroenterologia
9	12	24	Bulldogue-Inglês	Macho	Não castrado	Dermatologia
10	18	11,5	Indeterminada	Macho	Não castrado	Gastroenterologia

Média das pontuações totais de stresse

A média das pontuações totais de stresse dos cães, antes e após a administração de gabapentina, pode ser observada na tabela 2.

Tabela 2 – Pontuações totais de stresse de cada animal e as suas médias

Animal	T0	T60	T120	T180	T240
1	8	7	0	0	4
2	4	3	1	2	*
3	8	6	4	0	0
4	7	5	3	0	0
5	5	0	0	0	0
6	8	6	3	6	5
7	5	0	1	0	1
8	7	6	3	6	0
9	10	6	7	4	2
10	6	0	0	0	0
Média ± Erro Padrão	6,8 ± 0,7	3,9 ± 0,7	2,2 ± 0,7	1,8 ± 0,7	1,2 ± 0,8

Pontuação total de stresse de cada animal (N total = 10) durante cada avaliação (T0, T60, T120, T180 e T240) e média ± erro padrão de todas as pontuações totais em cada avaliação (T0, T60, T120, T180 e T240).

(*): O cão identificado com o número 2, não pôde ser avaliado 4 horas após administração do fármaco (T240) porque o vídeo realizado nesse período teve problemas técnicos que não permitiram a sua visualização.

Os resultados apresentados na tabela 2 demonstram que a média das pontuações totais de stresse, após administração de gabapentina, foi diminuindo ao longo do tempo.

Através da análise com o modelo misto observou-se que a pontuação total foi influenciada significativamente pelo efeito aleatório do animal ($P < 0,05$) e pelo efeito fixo do tempo ($P < 0,01$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Resultados da análise da pontuação total com o modelo misto

Fatores	Valor-P
Animal	0,043
Tempo	< 0.0001

Valores-P do efeito aleatório do animal e do efeito fixo do tempo, calculados no software SAS® 9.4.

As estimativas das médias dos quadrados mínimos (*lsmeans*) das pontuações totais ao longo do tempo indicam uma tendência decrescente, com valores mais elevados no T0 ($6,8 \pm 0,7$) e significativamente superiores aos restantes períodos ($P < 0,01$), seguido do T60 ($3,9 \pm 0,7$), também significativamente superior aos restantes períodos, T120 ($2,2 \pm 0,7$), T180 ($1,8 \pm 0,7$) e T240 ($1,2 \pm 0,8$). Não se observaram diferenças significativas ($P > 0,05$) entre os valores observados no T120, T180 e T240 (Figura 1).

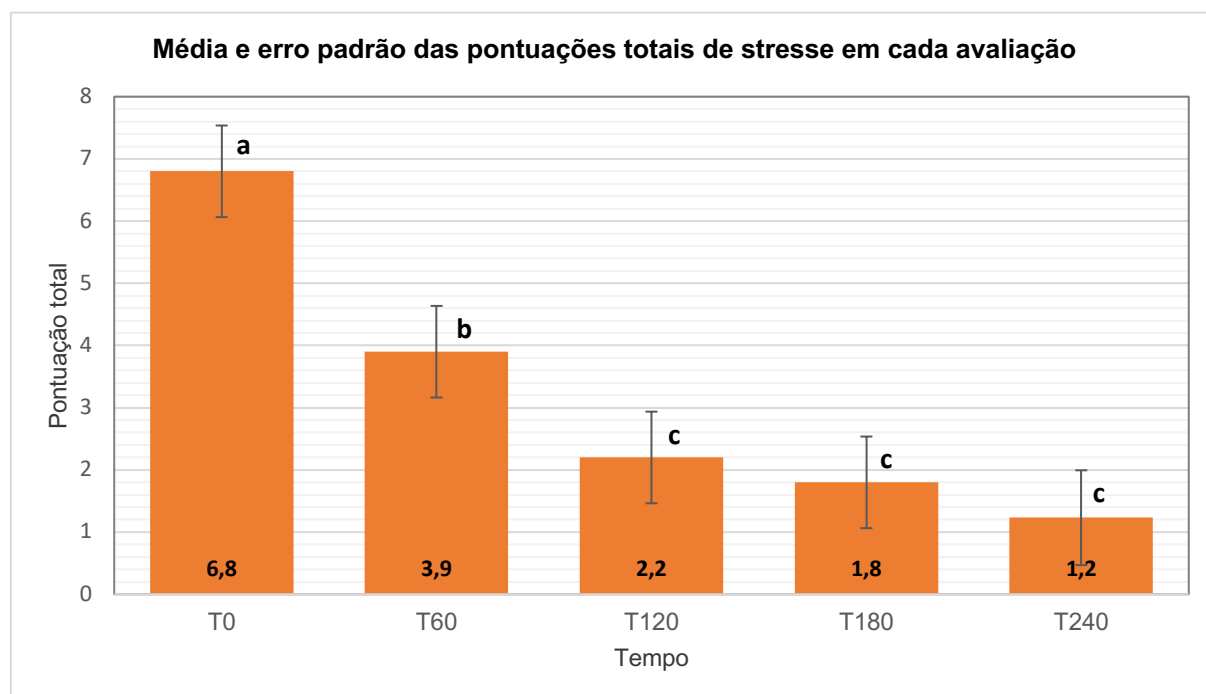


Figura 1: Média e erro padrão das pontuações totais de stresse registadas em cada avaliação (T0, T60, T120, T180, T240). Médias com letras distintas (a, b ou c) são significativamente diferentes ($P < 0,05$). Médias com letras iguais não possuem uma diferença estatística significativa ($P > 0,05$).

Sinais de stresse

Os sinais de stresse, tais como lambar o focinho, *pacings*, arfar, tremores corporais, ganir, olhar fixo, orelhas inclinadas caudalmente, rosnar, lançar-se em direção ao observador e pupilas dilatadas foram diminuindo em cada avaliação (T0, T60, T120, T180, T240), como demonstra a figura 2.

Através de uma regressão logística observou-se que seis sinais de stresse foram influenciados significativamente pelo tempo ($P < 0,05$) nomeadamente: pupilas dilatadas ($P=0,0004$); orelhas inclinadas caudalmente ($P=0,0009$); tremores corporais ($P=0,003$); ganir ($P=0,0042$); lambar o focinho

(P=0,0075); e olhar fixo (P=0,0133) (Tabela 4). Os restantes sinais não foram influenciados significativamente pelo tempo (P > 0,05) (Tabela 4).

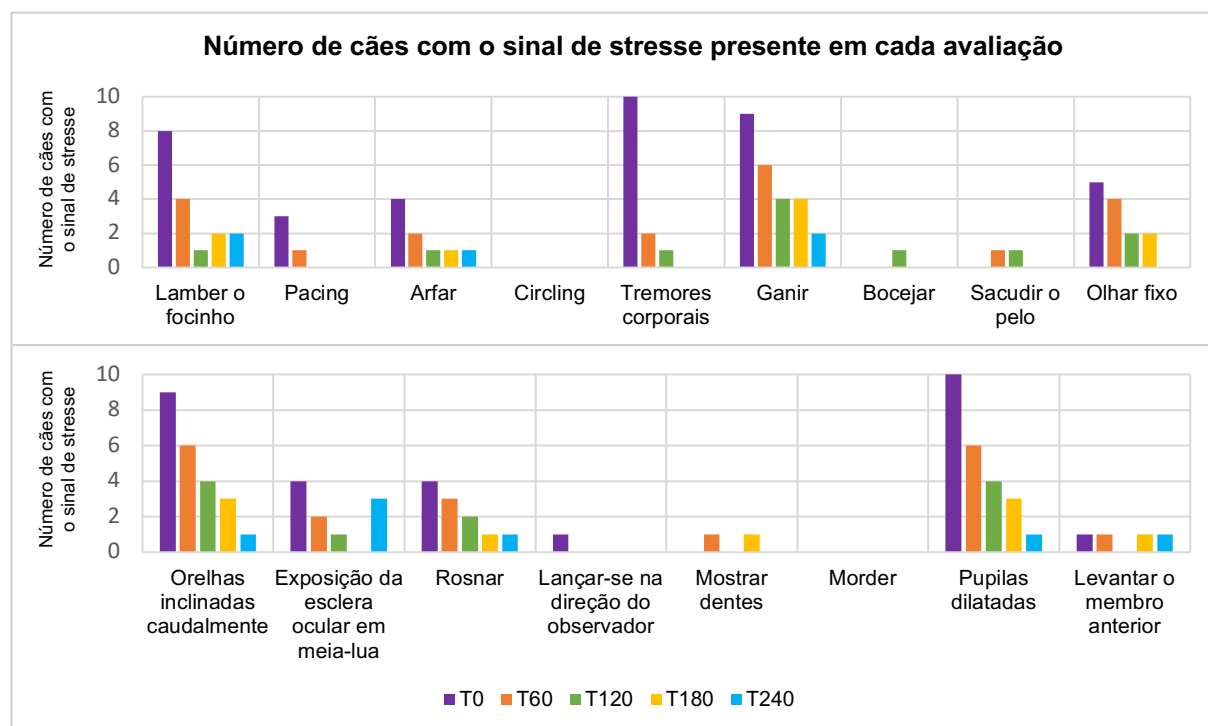


Figura 2: Número de cães com cada sinal de stress presente em cada avaliação (T0, T60, T120, T180, T240), (N total = 10).

Tabela 4 – Resultados da análise de regressão logística dos sinais de stress

	Qui-quadrado	Valor-P
Lamber o focinho	7,1515	0,0075***
<i>Pacing</i>	3,4261	0,0642 ^{ns}
Arfar	2,8262	0,0927 ^{ns}
Tremores corporais	8,8243	0,003***
Ganir	8,2127	0,0042***
Bocejar	0,0009	0,9765 ^{ns}
Sacudir o pelo	0,2191	0,6397 ^{ns}
Olhar fixo	6,1234	0,0133**
Orelhas inclinadas caudalmente	11,0486	0,0009***
Exposição da esclera ocular em meia-lua	0,8133	0,3671 ^{ns}
Rosnar	3,1759	0,0747 ^{ns}
Lançar-se em direção ao observador	0,015	0,9024 ^{ns}
Mostrar dentes	0,0018	0,9664 ^{ns}
Pupilas dilatadas	12,655	0,0004***
Levantar o membro anterior	0,0037	0,9515 ^{ns}
<i>Circling</i>	Sinal não apresentado	
<i>Morder</i>	Sinal não apresentado	

Qui-quadrado e Valor-P de cada sinal de stress, calculados através do *software* SAS® 9.4. Os valores-P assinalados com *** identificam os sinais de stress que são significativamente influenciados pelo tempo, para P < 0,01. Os valores-P assinalados com ** identificam os sinais de stress que são significativamente influenciados pelo tempo, para P < 0,05. Os valores-P assinalados com ^{ns} identificam os sinais de stress que não são significativamente influenciados pelo tempo, em que P > 0,05.

Observou-se também uma redução significativa da probabilidade destes seis sinais de stresse, serem observados ao longo do tempo (Figura 3).

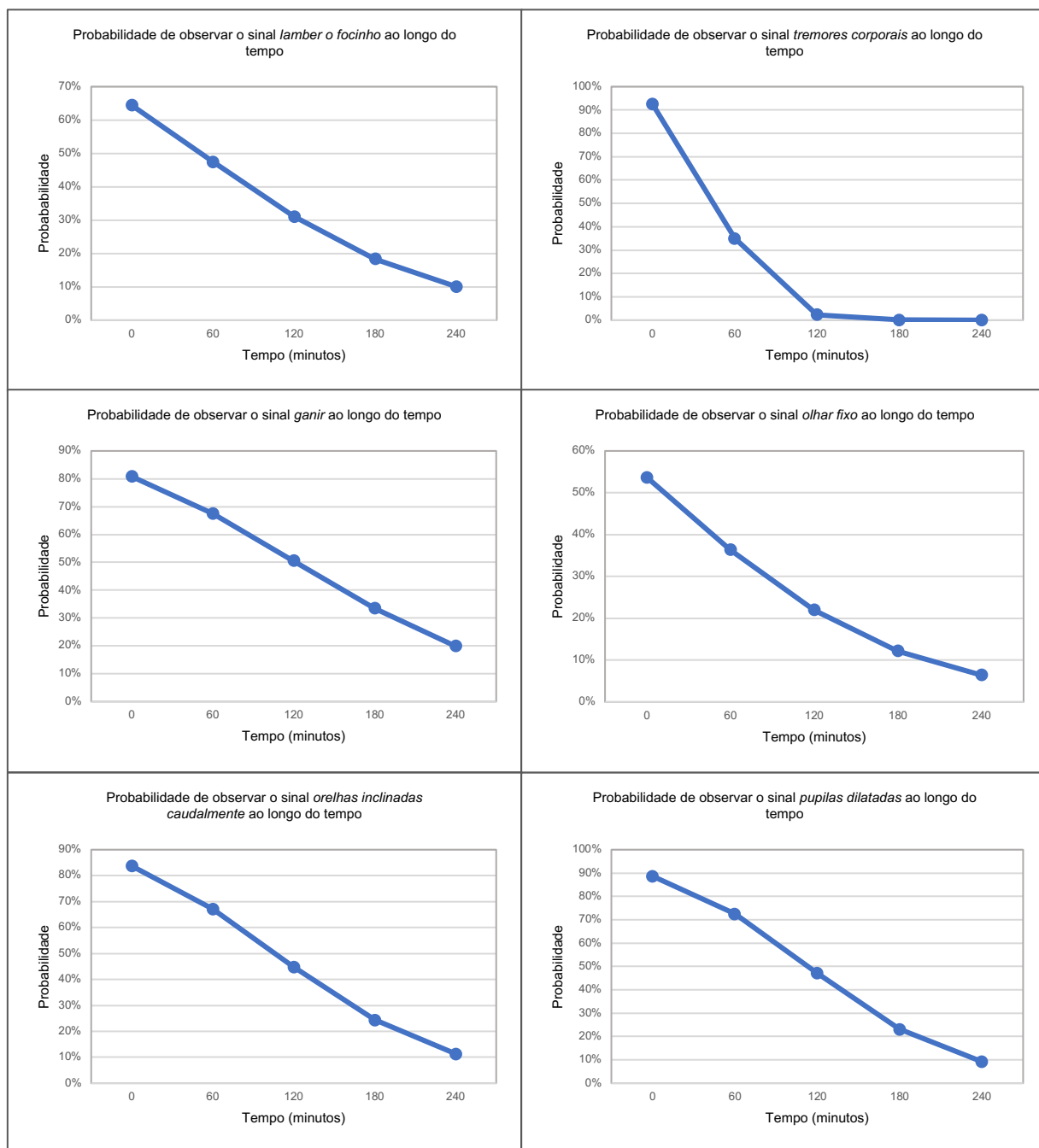


Figura 3: Probabilidade de observação dos sinais de stresse ao longo do tempo (lamber o focinho, tremores corporais, ganir, olhar fixo, orelhas inclinadas caudalmente e pupilas dilatadas).

Efeitos adversos

Em algumas gravações e após a administração de gabapentina, sete dos cães incluídos no estudo foram observados deitados em decúbito esternal. Não foram observados efeitos adversos.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A administração por via oral de gabapentina na dose de 20 mg/kg, a um total de dez cães, teve como objetivo determinar se uma dose única deste fármaco reduz os sinais de stresse apresentados em cães hospitalizados. Estes animais foram observados e avaliados quanto aos sinais de stresse apresentados imediatamente antes da administração e após administração a cada hora, durante um período temporal total de 4 horas.

Os resultados do presente estudo indicam que a administração de gabapentina contribui para a redução da expressão de sinais de stresse em cães hospitalizados, uma vez que, após a administração do fármaco, a média das pontuações totais de stresse foi diminuindo em cada avaliação. Ou seja, em média, o número de sinais de stresse observados foi decrescendo ao longo do tempo.

Estes resultados foram comprovados estatisticamente através da análise dos dados com o modelo misto e com uma estimativa das *lsmeans* das pontuações totais, utilizando o *software* SAS® 9.4. Observou-se que a pontuação total foi influenciada significativamente pelo efeito aleatório do animal ($P < 0,05$), algo considerado previsível, uma vez que os cães incluídos no estudo possuem características individuais e diferem em diversos fatores. Observou-se também que a pontuação total foi influenciada significativamente pelo efeito fixo do tempo ($P < 0,01$), isto é, concluímos que a gabapentina teve um efeito estatisticamente significativo na redução dos sinais de stresse ao longo do tempo. Tendo estes valores em consideração, foram analisadas as diferenças entre as pontuações registadas em cada tempo. Concluiu-se que houve efetivamente uma redução significativa da média das pontuações totais entre o T0 e os restantes períodos ($P < 0,01$), seguido do T60, com valores também significativamente superiores ($P < 0,05$) aos dos períodos T120, T180 e T240. No entanto, não se observaram diferenças significativas ($P > 0,05$) entre as médias das pontuações totais registadas no T120, T180 e T240. Isto acontece uma vez que, apesar de ter havido uma redução dos valores entre estes períodos, esta redução não foi tão pronunciada.

Apesar de se ter observado uma diminuição dos sinais de stresse ao longo do tempo, concluiu-se que seis destes sinais (pupilas dilatadas, orelhas inclinadas caudalmente, tremores corporais, ganir, lambar o focinho, olhar fixo) foram influenciados significativamente pelo tempo ($P < 0,05$). Adicionalmente, foi possível concluir que a probabilidade de estes seis sinais serem observados diminuiu ao longo do tempo, ou seja, nenhum destes comportamentos se tornou mais prevalente. Assim, houve uma influência estatisticamente significativa da gabapentina na redução destes sinais de stresse ao longo do tempo. Tendo isto em consideração, concluiu-se que em casos de cães com níveis de stresse elevados, nos quais estes sinais são identificados, a utilização de gabapentina pode ser benéfica.

Os restantes nove sinais de stresse (*pacing*, arfar, bocejar, sacudir o pelo, exposição da esclera ocular em meia lua, rosnar, lançar o corpo em direção ao observador, mostrar dentes, levantar o membro anterior) não foram influenciados significativamente pelo tempo ($P > 0,05$). Considerou-se que estes resultados podem estar relacionados com o facto de estes sinais não serem tão prevalentes na avaliação inicial da população de cães em estudo.

Há fatores que diferem ligeiramente entre os animais que são difíceis de padronizar, dado ser um estudo clínico, realizado num contexto hospitalar, em animais com problemas médicos. Quando os animais apresentam patologias que lhes causam dor e desconforto, estes podem apresentar uma postura mais defensiva ou, com o objetivo de reduzirem o seu gasto de energia, uma postura mais retraída (Horwitz & Mills, 2009). Estes fatores podem influenciar os resultados.

Além disto, considera-se que o stresse em cães hospitalizados pode ser influenciado pelo ambiente (Yin, 2009). Uma vez que as observações e gravações foram realizadas em dias diferentes é incontornável que os cães incluídos no estudo possam ter sido sujeitos a ambientes distintos, com diferenças na movimentação do pessoal técnico e no ruído, presentes no hospital.

Uma forma de avaliar os efeitos ambientais seria através da utilização de cães controlo, ou seja, as gravações e classificações seriam feitas a pares de cães, nos quais um cão receberia gabapentina e outro não, sendo que o cão controlo teria de igualmente demonstrar sinais de stresse para que a comparação de resultados fosse possível. No entanto, isto não foi realizado porque no momento da seleção dos cães aptos para o estudo, raramente estavam presentes, em simultâneo, dois cães com sinais de stresse, além de que seriam animais diferentes, com patologias distintas, de difícil comparação. Outra opção poderia passar pelo uso de outra molécula ansiolítica com efeito conhecido, mas atualmente não existe um psicofármaco com suficiente número de estudos em ambiente hospitalar que permita que este seja considerado como *gold standard*, a ser usado como comparativo com a gabapentina. Assim, optou-se por utilizar cada cão como o seu próprio controlo, começando a sua classificação imediatamente antes da administração de gabapentina.

O internamento do Hospital Veterinário Bom Jesus está estruturado de acordo com as necessidades comportamentais dos animais, mantendo assim um ambiente tranquilo e apropriado para cada espécie. Adicionalmente, os funcionários possuem formação para executar um maneio adequado, em contexto *animal friendly*, e por forma a evitar fatores despoletantes de stresse. Por esta razão o ambiente não foi considerado um fator fortemente limitante do estudo.

Um dos efeitos secundários da gabapentina descritos na literatura é a sonolência (Horwitz, 2018). Sete dos cães incluídos no estudo apresentaram-se deitados em decúbito esternal em algumas gravações após a administração de gabapentina. No entanto, isto pode ser interpretado como um estado de repouso normal e periódico que ocorre quando os níveis de stresse no animal são reduzidos e este sente maior conforto, sendo inclusive considerado um efeito benéfico neste contexto. Em contrapartida não foram observados outros efeitos secundários, tais como ataxia, e nenhum evento adverso atribuível à administração concomitante de medicamentos foi observado.

Em conclusão, considera-se que o uso da gabapentina poderá ter benefícios na área de etologia clínica em cães sujeitos a stresse hospitalar. É expectável que parte dos cães hospitalizados demonstrem níveis elevados de stresse, o que pode comprometer o seu bem-estar, dificultar o seu maneio e prejudicar a sua recuperação clínica.

É importante ter em consideração a saúde física e o estado geral de cada paciente, bem como as possíveis interações medicamentosas e efeitos adversos, na tomada de decisão relativamente ao uso de fármacos em Medicina Veterinária, nomeadamente no uso de psicofármacos. Com o presente

estudo conclui-se que a gabapentina, na dose de 20 mg/kg via oral, poderá ser um fármaco de escolha, seguro, para redução do stresse em cães hospitalizados, apresentando um efeito clínico 1 hora após a sua administração e com uma duração de pelo menos 4 horas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allerton, F. (2020). *BSAVA Small Animal Formulary, Part A: Canine and Feline* (10^a ed., pp. 179-180). British Small Animal Veterinary Association.

Asres, A., & Amha, N. (2014). Effect of Stress on Animal Health: A Review. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*, 4(27), 116–121.
<https://www.iiste.org/Journals/index.php/JBAH/article/view/18643/18919>

Bleuer-Elsner, S., Medam, T., & Masson, S. (2021). Effects of a single oral dose of gabapentin on storm phobia in dogs: A double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Veterinary Record*.
<https://doi.org/10.1002/vetr.453>

Calder, C. D. (2019). Animal Behavior Case of the Month. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. <https://doi.org/10.2460/javma.254.2.213>

Crowell-Davis, S. L., Murray, T. F., & Dantas, L. M. S. (2019). *Veterinary Psychopharmacology* (2^a ed., pp. 149-156). Wiley-Blackwell.

Erickson, A., Hrbín, K., MacPherson, J., Rundle, K., & Overall, K. L. (2021). A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. *The Canadian Veterinary Journal*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8360309/>

Gilbert-Gregory, S. E., Stull, J. W., Rice, M. R., & Herron, M. E. (2016). Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.
<https://doi.org/10.2460/javma.249.11.1281>

Horwitz, D. F., & Mills, D. S. (2009). *BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine* (2^a ed.). British Small Animal Veterinary Association.

Horwitz, D. F. (2018). *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Canine and Feline Behavior* (2^a ed.). Wiley-Blackwell.

Lloyd, J. K. F. (2017). Minimising stress for patients in the veterinary hospital: Why it is important and what can be done about it. *Veterinary Sciences*.

Patronek, G. J., & Dodman, N. H. (1999). Attitudes, procedures, and delivery of behavior services by veterinarians in small animal practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.

Plumb, D. C. (2008). *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (6^a ed. pp. 415-417). PharmaVet Inc.

Stahl, S. M. (2005). *Essential Psychopharmacology, The Prescriber's Guide*. (pp. 201-205) Cambridge University Press.

Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (4^a ed.). Cambridge University Press.

Uccheddu, S., Piotti, P., Alliani, M., Mariti, C., Nuti, V., Ogi, A., Pierantoni, L., Gazzano, A. (2019). Management of specific fears and anxiety in the behavioral medicine of companion animals: punctual use of psychoactive medications. *Dog Behavior*, 5(2), 23-30.
<https://doi.org/10.4454/db.v5i2.109>

Van Haaften, K. A., Forsythe, L. R. E., Stelow, E. A., & Bain, M. J. (2017). 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*, 251(10). <https://doi.org/10.2460/javma.251.10.1175>

Yin, S. (2009). *Low Stress Handling Restraint and Behavior Modification of Dogs & Cats: Techniques for Developing Patients Who Love Their Visits* (1^a ed.). CattleDog Publishing.