

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS**

**EFEITOS FARMACOLÓGICOS DA ADMINISTRAÇÃO DO DIMETIL  
SULFÓXIDO EM EQUINOS (*Equus caballus*)**

**JEFFERSON DA SILVA PIRES**

**PORTO ALEGRE**

**2019**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS**

**EFEITOS FARMACOLÓGICOS DA ADMINISTRAÇÃO DO DIMETIL  
SULFÓXIDO EM EQUINOS (*Equus caballus*)**

**Autor: JEFFERSON DA SILVA PIRES**  
**Tese apresentada como**  
**requisito parcial para obtenção do grau**  
**de Doutor em Ciências**  
**Veterinárias na área de Medicina Animal: Equinos**  
**Orientador: CLAUDIO CORREA NATALINI**

**PORTO ALEGRE**

**2019**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

#### CIP - Catalogação na Publicação

Pires, Jefferson da Silva

EFEITOS FARMACOLÓGICOS DA ADMINISTRAÇÃO DO DIMETILSULFÓXIDO EM EQUINOS (*Equus caballus*) / Jefferson da Silva Pires. -- 2019.

45 f.

Orientador: Claudio Correa Natalini.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Medicina Animal: Equinos, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Dimetil sulfóxido. 2. Equinos. 3. Farmacologia.

I. Natalini, Claudio Correa, orient. II. Título.

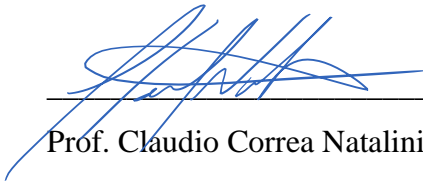
Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

JEFFERSON DA SILVA PIRES

**EFEITOS FARMACOLÓGICOS DA ADMINISTRAÇÃO DO DIMETIL  
SULFÓXIDO EM EQUINOS (*equus caballus*)**

Aprovada em 1º abril de 2019.

APROVADO POR:



---

Prof. Claudio Correa Natalini, PhD.  
Orientador e Presidente da Comissão

---

Prof. Dr. Eduardo Malchitsky  
Membro da Comissão

---

Prof. Dr. Flávio Della Corte  
Membro da Comissão

---

Prof. Dr. Julio Cesar Mendes Soares  
Membro da Comissão

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais Sydney (*in memoriam*) e Celia que me estimularam com o seu carinho e a sua convivência durante mais essa jornada.

## **AGRADECIMENTOS**

A minha irmã Ingrid pelo auxílio na realização desse trabalho;

A minha esposa Viviane pela compreensão e ajuda durante o período do Doutorado;

Aos meus filhos, Andy, Martina e Mhel, motivo maior para essa conquista;

Ao Professor Claudio Corrêa Natalini pelas orientações durante a realização desse experimento;

À Capes pelo auxílio recebido para a realização desse projeto;

Ao Grande Arquiteto Do Universo - Deus.

## **RESUMO**

Quimicamente o dimetil sulfóxido é um líquido dipolar e extremamente higroscópico. É produzido a partir da madeira. A substância é solúvel em água e deve ser preparada em solução a 10% em salina 0.9% ou glicose 5% para uso por via intravenosa. O DMSO tem aplicações médicas amplas em pequenos e grandes animais. Em geral, o DMSO pode ser aplicado por via tópica ou intravenosa. DMSO foi utilizado em equinos da raça crioula por via intravenosa para realização da avaliação clínica comparativa entre a fenilbutazona e determinação dos valores farmacocinéticos, em dois experimentos diferentes, onde não encontramos diferenças clínicas significantes entre os tratamentos realizados em relação a fenilbutazona.

Palavras chaves: analgesia, DMSO equinos

## **ABSTRACT**

Chemically dimethyl sulfoxide is a dipole liquid and extremely hygroscopic. It is produced from wood processing. The substance is water soluble and should be prepared as a 10% solution in 0.9% saline or 5% glucose for intravenous use. DMSO has broad medical applications in small and large animals. In general, DMSO can be applied topically or intravenously. DMSO was applied intravenously in horses to perform the comparative clinical evaluation between phenylbutazone and determination of pharmacokinetic values in two different experiments, where we did not find significant clinical differences between the treatments performed in relation to phenylbutazone.

**Key words:** analgesia, DMSO, horse.



## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	4
<b>HIPÓTESES</b> .....	6
Hipóteses nulas ( $H_0$ ):.....	6
Hipóteses alternativas ( $H_1$ ):.....	6
<b>AVALIAÇÃO CLÍNICA COMPARATIVA DOS EFEITOS ANTIINFLÁTORIOS DO DIMETIL SULFÓXIDO EM SOLUÇÃO E FENILBUTAZONA EM EQUINOS (<i>equus caballus</i>)</b> .....	7
RESUMO .....	7
ABSTRACT.....	7
INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA .....	9
MATERIAL E MÉTODOS .....	10
RESULTADOS .....	13
DISCUSSÃO.....	20
CONCLUSÃO .....	22
REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	23
<b>FARMACOCINÉTICA DO DIMETIL SULFÓXIDO EM EQUINOS (<i>Equus caballus</i>)</b> ..	26
RESUMO .....	26
ABSTRACT.....	26
INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA .....	26
MATERIAL E MÉTODOS .....	28
RESULTADOS .....	29
DISCUSSÃO.....	30
CONCLUSÃO .....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31
<b>CONCLUSÃO</b> .....	33
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	34

## INTRODUÇÃO

Quimicamente o dimetil sulfóxido (DMSO) é um líquido dipolar e extremamente higroscópico. É um solvente obtido no processo de industrialização da madeira. A substância é solúvel em água, devendo ser preparada em uma diluição há 10% em solução salina 0.9% ou glicose 5% para uso por via intravenosa. A solução comercial é apresentada na concentrada de 99% podendo ser utilizada topicamente sem diluir em quantidade não superior a 300ml por dia em equinos por até 30 dias. As doses recomendadas clinicamente para uso intravenoso em equinos variam de 100mg/kg a no máximo 1g/kg (LEAKE, C.D., 1966; BLYTHE L.W. et. al., 1986).

Os efeitos farmacológicos do DMSO segundo Rosenkrantz H. et al. (1963) e Santos et al. (2003) são variados, o DMSO sequestra radicais livres hidróxidos, o seu metabólito dimetil sulfida é capaz de neutralizar radicais livres com oxigênio. Este mecanismo de ação ajudar a explicar os efeitos anti-inflamatórios, criopreservantes, anti-isquêmico e radioprotetor do DMSO descritos por Ashwood-Smith, M.J. (1962). Haiglert, H. (1983), relata que o DMSO demonstrou possuir poder analgésico similar ao da morfina, em uma comparação de duas provas de dor, entretanto o controle da dor ocorreu por um mecanismo de ação que não envolve os receptores opióides, Lu, C.; Mattson, M.P., (2001) descrevem o mecanismo de ação da analgesia do DMSO, com ação no sistema nervoso central, onde atua bloqueando as vias glutamatérgicas evidenciando dessa forma o seu mecanismo para controle da dor, especificamente ativando o receptor NMDA, produzindo analgesia em nível de medula espinhal e na região do hipocampo no sistema nervoso central. Seu efeito analgésico em dores agudas e crônicas pode ser comparado aos efeitos analgésicos dos opióides nas dores de origem musculoesqueléticas. As propriedades analgésicas do DMSO se equivalem as da morfina mesmo não atuando sobre os receptores opióides, pois quando fizemos o uso da naloxona, a mesma não suprime o efeito analgésico do DMSO, evidenciando um mecanismo de ação diferente dos opióides quando comparados com a morfina (HAIGLERT, H., 1983).

Sotolongo Jr, J.R., Swerdlow, F., Schiff, H.I et. al, (1984); Rawls, W. Cox, L, Rovner, E.S., (2016) descrevem o uso do DMSO para tratamento da cistite causada por lupus eritematoso e o uso intravesical do DMSO para o tratamento da cistite intersticial concomitante com o tratamento para a dor.

O DMSO penetra a pele facilmente ao contato, por este motivo, o medicamento pode ser empregado para promover a absorção transdermal de outros fármacos que

normalmente não penetrariam a pele intacta. O DMSO tem fraca atividade antibacteriana clínica, mas tem atividade antifúngica eficaz quando aplicada topicamente (MARIN-PADILLA, M., 1959), de acordo com Kwak, G.; Choi, S.H.;Kim, H, (2010) sua ação antifúngica é devida a inibição da ação antioxidante da enzima metionina sulfóxida redutase A elevando assim os níveis de peróxido de hidrogênio causando a morte celular.

As propriedades anti-inflamatórias e analgésicas do DMSO já foram investigadas por Preziosi, P.; Scapagnini, U. (1966) e Jacob, S.W. et al. (1965), sendo o efeito anti-inflamatório agudo o mais reconhecido e mais efetivo. Kallings, P. (1993), corrobora com a descrição desses efeitos, sendo que esta característica permite a recomendação do medicamento como potente agente anti-inflamatório para procedimentos cirúrgicos, entretanto Kelmer, G. et al. (2008) relata que o DMSO não foi efetivo para controlar os efeitos anti-inflamatórios em equinos submetidos a choque endotóxico experimental em nenhuma das doses utilizadas, 20 mg/kg e 1 gr/kg.

De acordo como Smith, G et. al. (1998) o DMSO também parece reduzir a agregação plaquetária, o que explicaria seus efeitos nos casos dos episódios isquêmicos. Este efeito associado aos efeitos bloqueadores da síntese de prostaglandinas E<sub>2</sub>, F<sub>2-α</sub>, H<sub>2</sub> e G<sub>2</sub>, permite explicar também os efeitos anti-inflamatórios do medicamento.

O DMSO também produz efeito diurético quando utilizado em doses de 100 mg/kg por via venosa (BLYTHE L.W. et. al., 1986), provavelmente por sua ação higroscópica ou conforme Niu. X, Smith; C. W.; Kubes, P. (1994) o DMSO tem efeito antioxidante, consequentemente promove o sequestro de óxido nítrico, que produz vasoconstrição no leito vascular renal, aumentando o volume de filtração renal, efeitos que permitem reduzir adicionalmente o edema tecidual.

O DMSO também causa inibição da enzima álcool de-hidrogenase, permitindo se preconizar o seu uso em intoxicações causadas por etilenoglicol, inibindo a formação de metabólitos tóxicos (ROSEN, H. et al., 1965).

O uso do DMSO como crioprotetor para congelamento de células é muito descrito, entretanto, Hanslick, J.L. et al, (2009); Tony, P. et al. (2015); relatam efeitos adversos do DMSO quando utilizado para criopreservação, relacionado a concentração utilizada, nunca devendo ultrapassar a 10%, devido a causar destruição celular em concentrações maiores. Quando realizamos o congelamento de células medula óssea a serem transplantada em crianças, onde, devido ao seu baixo peso corporal em relação a

concentração de DMSO utilizada, pode produzir apoptose nos neurônios centrais, mas essa lesão não ocorre em todo o sistema nervoso central de forma disseminada.

## JUSTIFICATIVA

O equino é uma espécie que tem alcance socioeconômico importante no Brasil pois seja qual for o objetivo de sua criação, fatores como empregos, indústria e serviços estão envolvidos. O uso racional de analgésicos apropriados pode aumentar o rendimento global da criação desta espécie, contribuindo para o crescimento do país como um todo.

O alívio da dor em equinos que sofrem de processos álgicos diversos ainda é negligenciada. Lesões nos tecidos moles e/ou ortopédicas ainda são essencialmente tratadas com anti-inflamatórios não esteroidais que são muito eficientes para terapia dos processos inflamatórios, mas com potência analgésica intrínseca pobre.

Os derivados opióides estão entre os analgésicos mais potentes que se conhece e se usa em medicina humana e animal. Em seres humanos e caninos produzem analgesia e sedação, enquanto em equinos produz excitação devido as suas ações nos receptores opióides localizados no sistema nervoso central, dessa forma não são a escolha ideal.

Os analgésicos anti-inflamatórios além da sua ação analgésica podem ser usados para tratamento de diversos processos dolorosos. A fenilbutazona, não é classificada como analgésico clássico, possui atividade analgésica potente por duas vias, sem a grande maioria das contraindicações e efeitos não desejáveis de derivados opióides. Por ser um AINEs derivado do grupo das pirazolonas, que possivelmente iniba as duas principais vias de metabolismo do ácido araquidônico, a fenilbutazona possui potente ação analgésica anti-inflamatória, classicamente utilizada para dores viscerais, embora exista um grande potencial para uso em dores ortopédicas.

O Dimetil sulfóxido (DMSO) tem aplicação médica ampla em pequenos e grandes animais. Em geral, o DMSO pode ser aplicado por via tópica ou intravenosa. A recomendação para aplicação tópica é para redução de edema e inflamações de tecidos moles. Outras aplicações incluem a terapia de condições isquêmicas, traumas do sistema nervoso central com edema cerebral, queimaduras e úlceras de pele, como terapia adjuvante nas cirurgias intestinais e para analgesia pós-operatória e dor intensa de difícil controle, para amiloidose em caninos, para redução do edema de glândulas mamárias, adjuvante na administração de antibacterianos nas mastites bovinas, e redução das lesões teciduais nas quimioterapias (JACOB, S.W., & WOOD, D.C.1967).

Todas estas possibilidades de aplicação clínica justificam a realização do estudo sobre os efeitos farmacológicos da administração do dimetil sulfóxido em equinos, visto que esta espécie animal está sujeita a traumatismos e lesões inflamatórias em função dos usos destes animais em esportes e trabalho.

## HIPÓTESES

Hipóteses nulas ( $H_0$ ):

- A administração intravenosa de dimetil sulfóxido não causa efeitos sobre os parâmetros bioquímicos de equinos;
- A administração intravenosa de dimetil sulfóxido produz analgesia em equinos

Hipóteses alternativas ( $H_1$ ):

- A administração intravenosa de dimetil sulfóxido causa efeitos sobre os parâmetros bioquímicos de equinos;
- A administração intravenosa de dimetil sulfóxido não produz analgesia em equinos;
- A administração intravenosa de dimetil sulfóxido produz hiperalgesia em equinos.

**AVALIAÇÃO CLÍNICA COMPARATIVA DOS EFEITOS ANTIINFLÁTORIOS  
DO DIMETIL SULFÓXIDO EM SOLUÇÃO E FENILBUTAZONA EM  
EQUINOS (*equus caballus*).**

Pires, J. S., Natalini, C.C.

**RESUMO**

Dezesseis equinos adultos, com peso médio de  $310 \pm 35$  kg e com idade média de  $2 \pm 0,3$  anos foram selecionados. Os animais foram alojados em piquetes de pasto nativo com acesso a água potável há vontade. Os animais foram submetidos a jejum sólido de 12 horas e hídrico de 4 horas anteriormente aos experimentos. Oito equinos receberam uma formulação de Fenilbutazona por via intravenosa, na dose de 2.2mg/kg diariamente, (GRUPO CONTROLE) por 4 dias (96 horas) e os outros oito animais receberam uma dose diária de dimetil sulfóxido (GRUPO DMSO) em solução a 10% diluído em solução salina 0,9% 1g/kg por via intravenosa também por 4 dias (96 horas). Foi utilizada a orquiectomia como modelo de dor e inflamação aguda. Os animais foram submetidos à sedação com detomidina na dose de 0,02mg/kg por via IV. Após sedação, os animais foram anestesiados com a associação de diazepam 0,05mg/kg e quetamina 2.5mg/kg por via IV. Os protocolos demonstraram-se seguros para serem utilizados nas condições em que o experimento foi realizado. Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os protocolos.

Palavras chaves : equinos, DMSO, fenilbutazona

**ABSTRACT**

Sixteen adult horses, with a mean weight of  $310 \pm 35$  kg and mean age of  $2 \pm 0.3$  years were selected. The animals were housed in native pasture pickets with access to potable water at will. The animals were fasted solid for 12 hours and 4 hours for water prior to the experiments. Eight horses were given intravenous formulation of phenylbutazone at a dose of 2.2 mg / kg daily (CONTROL GROUP) for 4 days (96 hours) and the other eight animals received a daily dose of dimethyl sulfoxide (DMSO GROUP) in solution at 10% diluted in saline solution 0.9% 1g / kg intravenously also for 4 days (96 hours). Orchiectomy was used as a model of pain and acute inflammation. The animals were submitted to sedation with detomidine at a dose of 0.02 mg / kg IV. After sedation, the animals were anesthetized with the combination of diazepam 0.05mg / kg and ketamine 2.5mg / kg IV. The protocols were shown to be safe for use under the



conditions under which the experiment was performed. No significant differences were found between protocols.

Key words: equine, DMSO, phenylbutazone

## INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A Fenilbutazona vem sendo utilizada como anti-inflamatório há mais de 50 anos, foi colocada no mercado no ano de 1949, como sendo um fármaco que apresenta os melhores benefícios para a clínica de equinos (LEES, P.; TOUTAIN, P. L., 2013; SOMA, L.R., UBOH, C.E., MAYLIN, G.M., 2011).

Quando comparado o efeito anti-inflamatório da fenilbutazona com o Meloxicam, demonstra que a primeira tem maior potência para tratar laminite, entretanto a sua utilização, depende mais da preferência clínica do médico veterinário que realmente sua eficiência, fato devido a não ocorrer a autorização de uso do Meloxicam no Canadá (BANSE, H., et. al, 2017). Owens, J.G., Kamerling, S.G., Staton, S.R. et. al, (1996), realizaram um estudo comparando o efeito da fenilbutazona com o cetoprofeno para prevenir sinovite induzida experimentalmente em equinos,

O uso da fenilbutazona é associado a diversos efeitos adversos devido a sua farmacodinâmica que reduz a concentração de prostaglandinas causada por sua ação não seletiva no sítio alostérico da enzima ciclooxigenase 1, entretanto, Pedersen, S.K. et al, (2017) relata que a fenilbutazona casou lesões na região do piloro e antro pilórico até 7 dias após o final do tratamento, mesmo sem causar redução da concentração da prostaglandina E<sub>2</sub>.

Kallings, P., (1993); Knych, H.K., (2017) relatam que o bloqueio do sítio alostérico da enzima ciclo oxigenase 1, causa o aumento a formação de produtos da enzima lipo oxigenase podendo potencializar a liberação de substancia de reação lenta anafilaxia nos pulmões.

O uso do DMSO na prática clínica foi bem restrito, acreditamos que devido a proibição de uso publicada em 11 de novembro de 1965 pelo Departamento de saúde do Estados Unidos da América que determinou seu uso ilegal como fármaco, entretanto, a partir da década de 80 foi reintroduzido na prática clínica (SCHEINBERG, M.A., PERNAMBUCO, J.C., BENSON, M.D, (1984); SOTOLONGO JR, J.R., et al, (1984).

Worthley, E.G.; Schott,C.D., (1969), apresentam um estudo sobre a toxicidade do DMSO, administrado em quatro doses e quatro diluições diferentes, usando ratos, onde apresentaram suas doses letais 50 (DL<sub>50</sub>) que variam de 10,9 gr/kg quando administrado sem diluição, a dose letal vai aumentando proporcionalmente a redução da diluição,

demonstrando que quando mais diluído for o DMSO maior vai ser a sua dose letal, onde a diluição a 10% não apresentou nenhum óbito no estudo realizado. Rubin, L.F.; (1983), descreve que a busca por novas aplicações médicas do DMSO tem sido ampla e contínua.

O objetivo deste trabalho é comparar os efeitos anti-inflamatórios e toxicológicos da fenilbutazona e DMSO em equinos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Dezesseis equinos adultos, com peso médio de  $310 \pm 35$  kg e com idade média de  $2 \pm 0,3$  anos foram selecionados, esses animais foram tratados previamente com vermífugos e foram submetidos a exame clínico e coleta de sangue para realização de hemograma e bioquímica para fins de avaliação clínica e adaptação ao ambiente, 15 dias prévios ao início do experimento. Os animais foram alojados em piquetes de pasto nativo com acesso a água potável a vontade. Os animais foram submetidos a jejum sólido de 12 horas e hídrico de 4 horas anteriormente aos experimentos. Foi utilizada a cirurgia de orquiectomia como modelo de dor e inflamação aguda. Os animais foram submetidos à sedação com detomidina na dose de 0,02 mg/kg por via IV. Após sedação, os animais foram anestesiados com a associação de diazepam 0,05 mg/kg e quetamina 2.5 mg/kg por via IV. Após assumirem o decúbito lateral, os animais foram submetidos a orquiectomia pelo método fechado conforme descrição da literatura (ADAMS & FESSLER, 2000), através da incisão de pele da bolsa escrotal cirurgicamente preparadas com solução de iodo-povidona e álcool e aplicação do emasculador de Reimer ao cordão espermático. Após dois minutos da aplicação do emasculador em cada cordão, este foi seccionado e o emasculador removido. A ferida cirúrgica foi lavada com solução de iodo-povidona e a região deixada aberta como preconizado pela literatura para drenagem. A área pélvica foi pulverizada com uma solução de cipermetrina com sulfato de prata para evitar a deposição de ovos de moscas. Os animais receberam por via intramuscular 6.000.000 de UI de uma associação de penicilinas G (potássica, procaína e benzatina) associadas à estreptomicina para prevenção de infecções. Oito equinos receberam uma formulação de Fenilbutazona por via intravenosa, na dose de 2.2mg/kg diariamente, (Grupo Controle) por 4 dias (96 horas) e os outros oito animais receberam uma dose diária de dimetil sulfóxido (Grupo DMSO) de 1gr/kg, diluído a 10% em solução salina 0,9% por via intravenosa por 4 dias (96 horas), imediatamente após a realização do procedimento cirúrgico.

Para avaliação toxicológica foram observados os mesmos animais por um período de 15 dias após a realização da última aplicação do DMSO. Os efeitos toxicológicos foram determinados através de exames sanguíneos para provas de função hepática e renal.

Amostras de sangue venoso foram igualmente utilizadas para avaliação hematológica e bioquímica dos animais para fins de determinação de efeitos tóxicos para as funções hepática e renal. Para estas avaliações, os tempos de coleta foram 00 horas (tempo basal), 48 horas e 96 horas.

Para realização dos testes bioquímicos foi utilizada a técnica de espectrofotometria ultravioleta com reagentes apropriados para cada enzima avaliada. Para avaliação da função hepática foram analisadas as enzimas Aspartato aminotransferase AST (UI/L) e Gama glutamil transferase GGT (UI/L). Para avaliação da função renal foram utilizadas as determinações de Creatinina sérica (mg/dl) e Uréia (mg/dl). Para atividade pancreática como pancreatite e/ou necrose pancreática, foram analisadas as concentrações de Amilase (UI/L) e Lipase (UI/L). Estas enzimas podem também sofrer alteração (redução) nas lesões renais agudas, sendo, portanto, auxiliares para avaliação deste parâmetro.

Para se reconhecer a diferença entre a atividade da AST se hepática ou muscular, foi realizada a detecção sérica de Creatinino Kinase CK (UI/L). Todas as enzimas foram determinadas a partir de testes bioquímicos específicos através do uso de kits de detecção colorimétricos.

Para avaliação de possíveis efeitos sobre as células sanguíneas das séries vermelha e branca, bem como a concentração de hemoglobina e a contagem plaquetária, amostras de sangue venoso acondicionadas em frascos contendo EDTA, foram analisadas automaticamente em leitor apropriado para animais, que automaticamente seleciona a espécie animal a ser avaliada.

Algumas avaliações foram realizadas de forma indireta, com a avaliação dos efeitos analgésicos produzidos, que foi adicionalmente estudadas através da avaliação de parâmetros como a frequência cardíaca, a frequência respiratória, pressão arterial, alterações comportamentais e motilidade intestinal através da ausculta de sons intestinais. Para determinação da frequência cardíaca os sons cardíacos foram determinados através de ausculta do hemitórax esquerdo pelo período consecutivo de 60 segundos e contados o número de batimentos (FC/bpm). Para determinação da frequência respiratória, foram

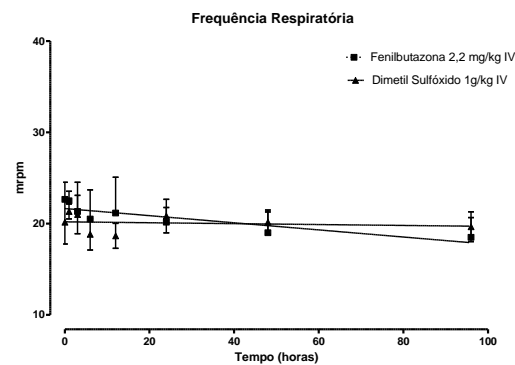
observados o número de excursões torácicas em período de 60 segundos (mrpm). A pressão arterial sistólica foi determinada com sistema de Doppler (ultrassom) aplicado à artéria da base de cauda com o animal em estação (mm Hg). Os sons intestinais foram contados nos quatro quadrantes abdominais para identificação de redução dos borboríngos (borboríngos/2 minutos). Possíveis alterações comportamentais seriam anotadas como observações especiais. Foi observada também do ponto de vista comportamental o apetite, através da observação do comportamento normal de pastoreio e ingestão de aveia oferecidos diariamente aos animais.

O número de unidades experimentais foi calculado com base em um valor de alfa de 0.20 e de beta de 0.8, assumindo uma variabilidade de 20 mm Hg entre as pressões arteriais entre os tratamentos. Os dados foram avaliados assumindo-se uma distribuição não Gaussiana, através do teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de comparação de médias de Mann Whitney, com intervalo de confiança de 95% ( $p < 0.05$ ) sendo considerado estatisticamente significativo. Os resultados estão descritos como média  $\pm$  desvio padrão de dois grupos com  $n=8$  equinos.

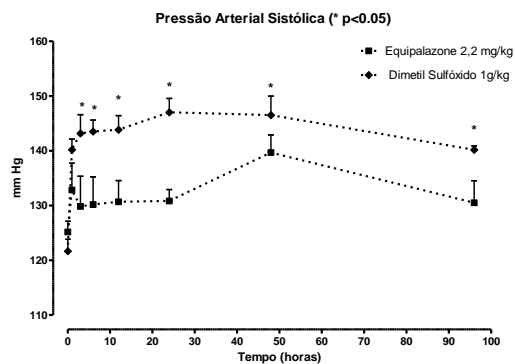
## RESULTADOS

Toda as sedações ocorreram de forma apropriada, sem aparecimentos de efeitos adversos, permitindo assim a administração da associação farmacológica para realizar a anestesia. A indução anestésica ocorreu sem intercorrências, permitindo a realização do procedimento cirúrgico. Após a realização do procedimento cirúrgico, todos os animais recuperaram-se adequadamente do procedimento anestésico.

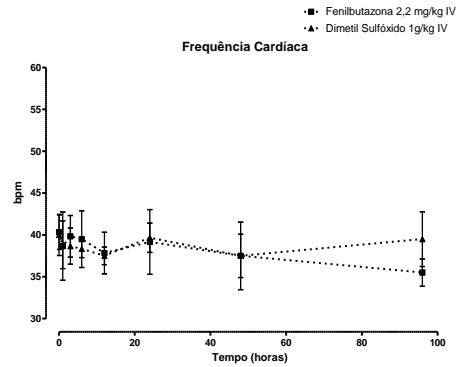
Não foram observados efeitos depressores da frequência respiratória, não ocorrendo diferenças entre o grupo DMSO 1g/kg IV e o grupo fenilbutazona 2,2mg/kg IV.



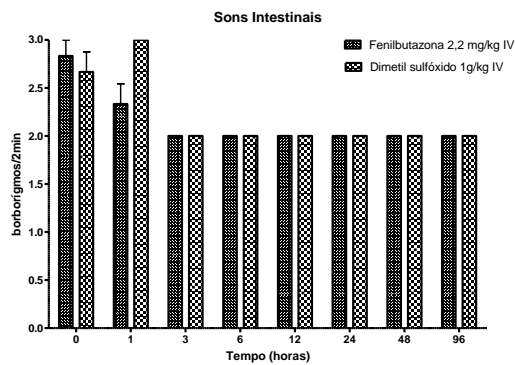
Os valores de pressão arterial sistólica dos animais que receberam fenilbutazona foram significativamente menores que nos animais do grupo DMSO 1g/kg IV.



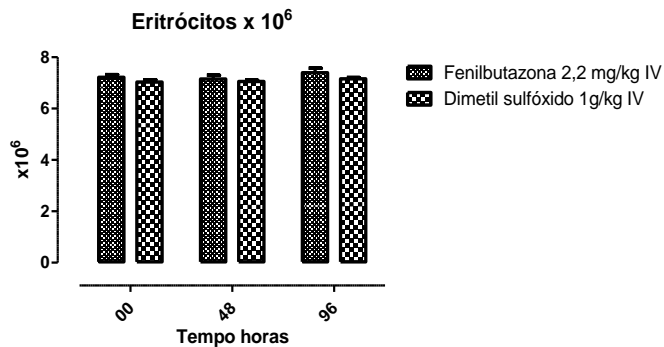
Não houve diferença significativa nos valores da frequência cardíaca entre os animais que receberam fenilbutazona 2,2mg/kg IV e o grupo DMSO 1g/kg IV.



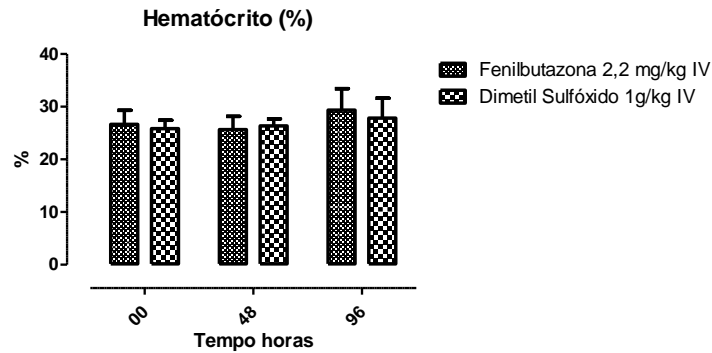
As doses de fenilbutazona 2,2mg/kg IV e/ou DMSO 1g/kg IV não produziram depressão da motilidade gastrointestinal, sendo os sons intestinais em borborignos por 2 minutos, entretanto ocorreram diferenças entre os tratamentos.



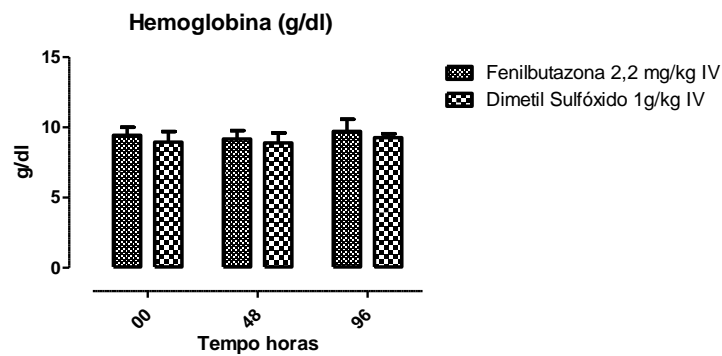
Não ocorreram alterações entre a contagem de eritrócitos dos animais que receberam fenilbutazona injetável em doses de 2,2 mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV.



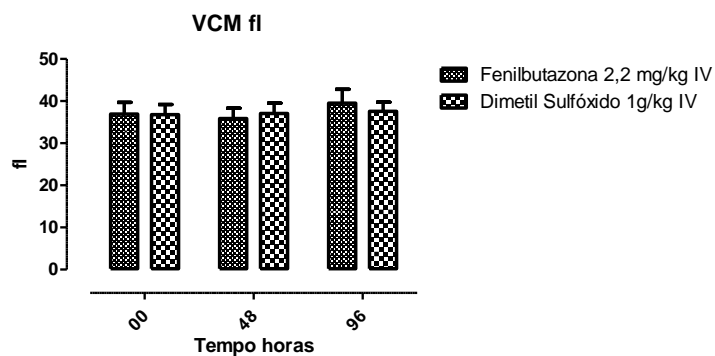
Não ocorreram alterações entre o hematócrito dos animais que receberam fenilbutazona injetável em doses de 2,2 mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV.



Não ocorreram alterações entre as concentrações de hemoglobina dos animais que receberam fenilbutazona injetável em doses de 2,2mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV.

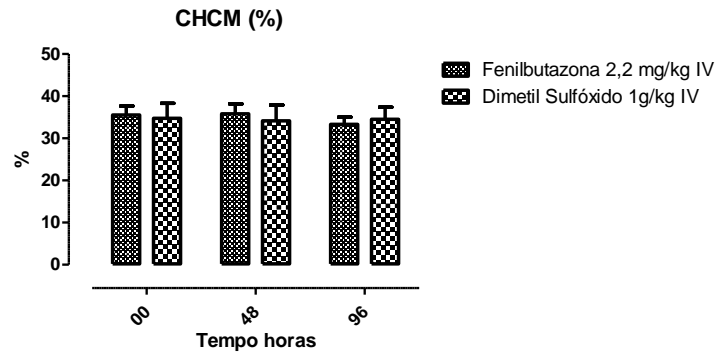


Não ocorreram alterações entre o volume corpuscular médio dos animais que receberam fenilbutazona injetável em doses de 2,2mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV.

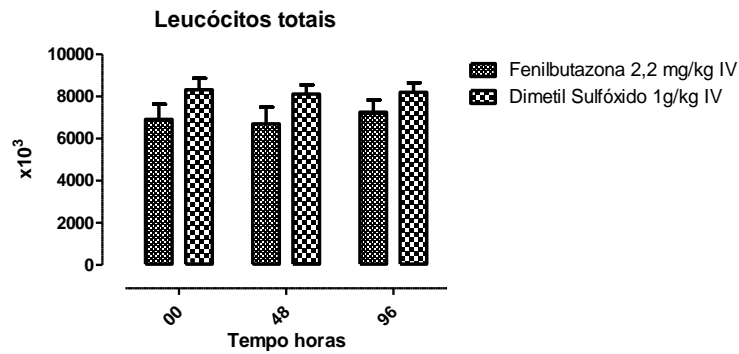




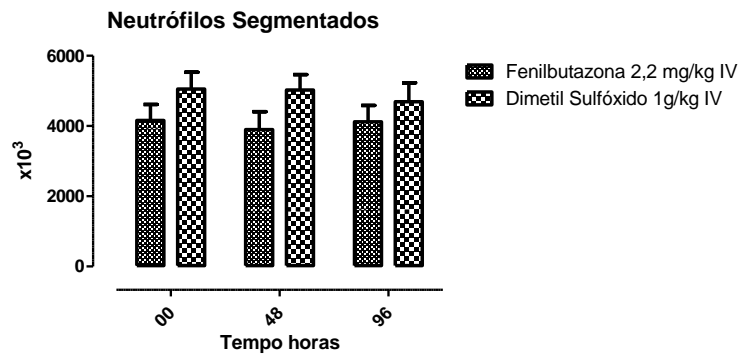
Não ocorreram diferenças estatísticas na concentração de hemoglobina corpuscular média entre as doses de fenilbutazona 2,2mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV.



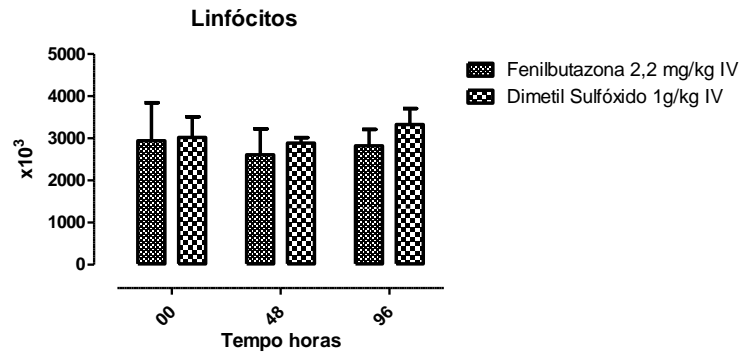
Foram encontradas diferenças estatísticas entre as doses de fenilbutazona injetável de 2,2mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV na contagem de leucócitos totais.



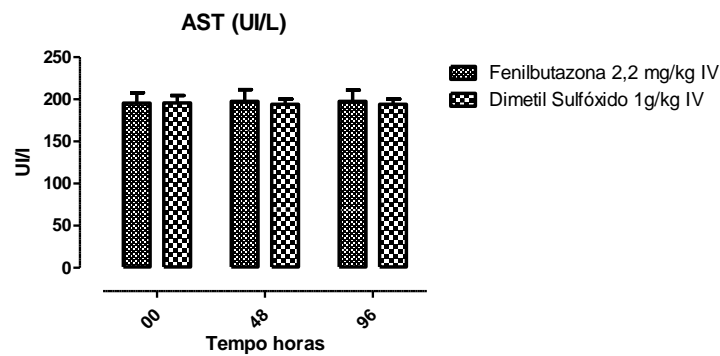
Foram encontradas diferenças entre os protocolos utilizados, na contagem de neutrófilos segmentados, doses de Fenilbutazona injetável de 2,2mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV.



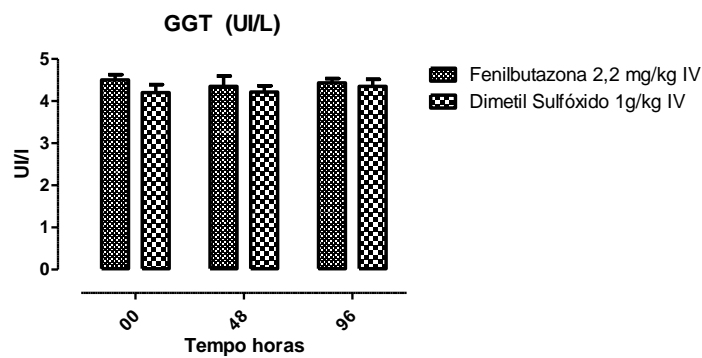
Não ocorreram diferenças entre as doses de Fenilbutazona injetável de 2,2mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV na contagem de linfócitos.



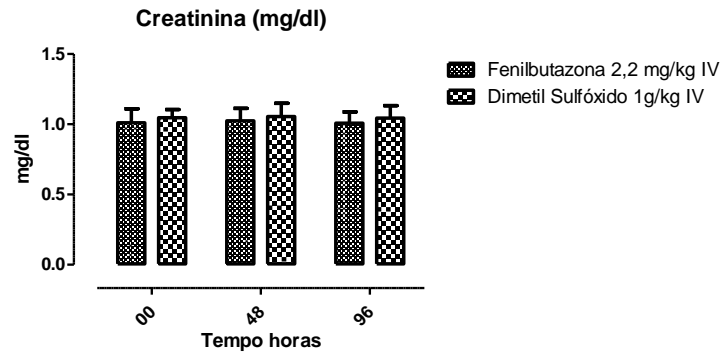
Não ocorreram diferenças entre as doses de fenilbutazona injetável de 2,2 mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV na concentração plasmática de AST.



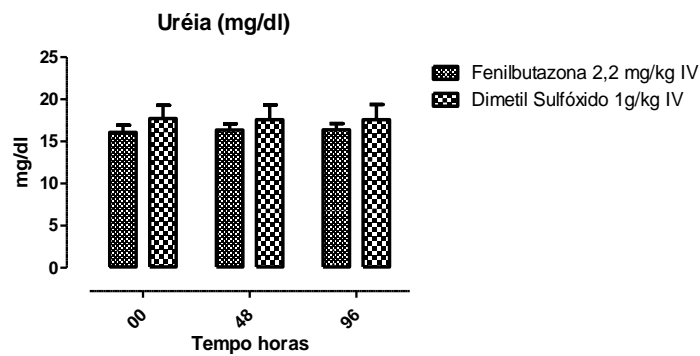
Não ocorreram diferenças entre as doses de fenilbutazona injetável de 2,2 mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV na concentração plasmática de GGT.



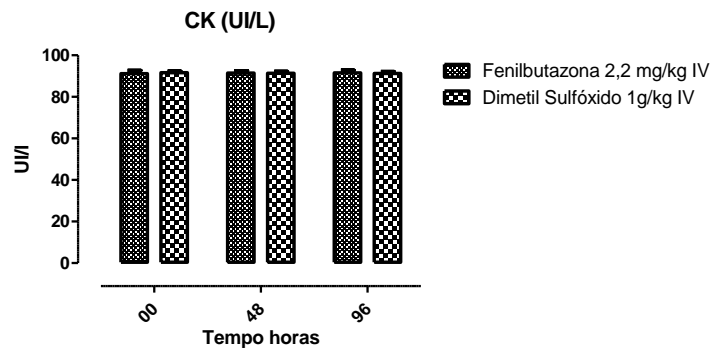
Não ocorreram diferenças estatísticas entre as doses de fenilbutazona injetável de 2,2 mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV na concentração plasmática de creatinina.



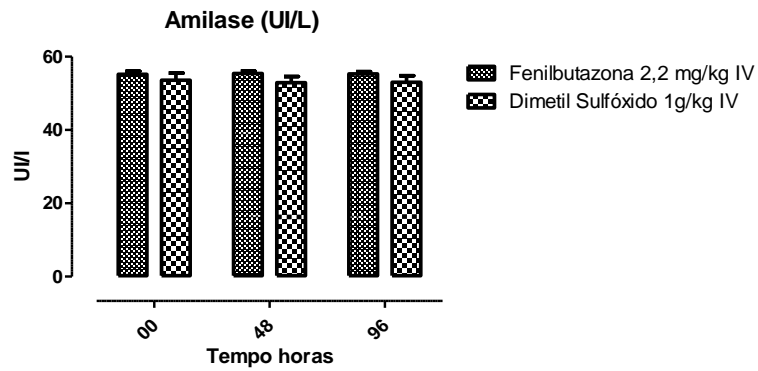
Não ocorreram diferenças entre as doses de fenilbutazona injetável de 2,2mg/kg e o grupo DMSO 1g/kg IV na concentração plasmática de ureia.



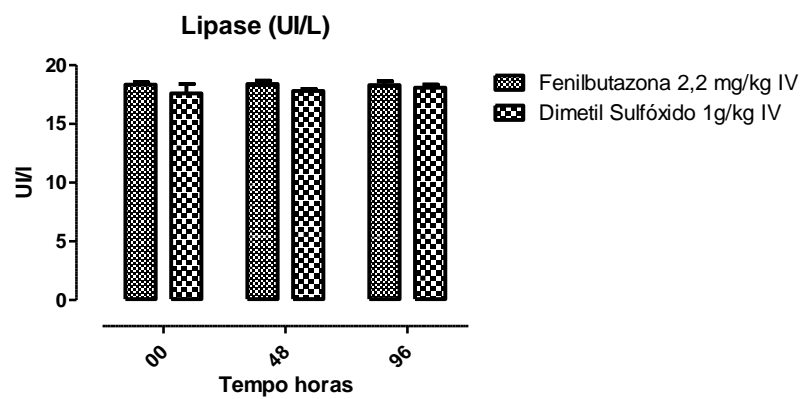
Não foram encontradas diferenças estatísticas entre as doses de fenilbutazona injetável de 2,2mg/kg e o grupo DMSO 1gr/kg IV na concentração plasmática da enzima CK.



Não ocorreram diferenças estatísticas entre as doses de fenilbutazona injetável de 2,2 mg/kg e o grupo DMSO 1gr/kg IV na concentração plasmática da enzima amilase.



Não ocorreram diferenças entre as doses de fenilbutazona injetável de 2,2 mg/kg e o grupo DMSO de 1gr/kg IV na concentração plasmática da enzima lipase.



## DISCUSSÃO

O parâmetro de frequência respiratória não apresentou alterações significativas dos valores nos tempos avaliados, demonstrando não ocorrer depressão ou estimulação dos centros respiratórios, causadas por dor, em nenhum dos dois protocolos, corroborando com o descrito por Knych, K.H., (2017).

A comparação dos parâmetros de frequência cardíaca entre os dois protocolos e nos tempos avaliados, apresentaram valores dentro dos valores fisiológicos normais para equinos adultos, (FOREMAN, H.J. et al, 2008). A permanência dos valores normais durante o procedimento indica que não ocorreu resposta autossômica ao procedimento cirúrgico que pudesse sugerir dor durante e após o procedimento. Num primeiro momento pode ter ocorrido efeito aditivo da analgesia da detomidina e quetamina que foram utilizadas para a realização do procedimento, entretanto após o término dos efeitos desses fármacos a analgesia foi mantida pela fenilbutazona através da inibição não seletiva da enzima COX-1(KNYCH, H.K.; 2017), e no caso do DMSO por ação central nos receptores do NMDA (LU, C. & MATTSON, M.P., 2001). Haigler, H., (1983), relatou que o DMSO possui poder analgésico similar ao encontrado com a morfina, quando comparado aos resultados obtidos com a realização de duas provas de dor, entretanto, o controle da dor ocorre por um mecanismo de ação que não envolve os receptores opióides, Lu, C.; Mattson, M.P., (2001) descrevem a ação do DMSO no sistema nervoso central, onde o mesmo atua sobre as vias glutamatérgicas evidenciando dessa forma o seu mecanismo de ação para controle da dor, atuando sobre o receptor NMDA, que produz analgesia em nível de medula espinhal e na região do hipocampo..

Os valores da pressão arterial sistólica foram significativamente menores no grupo que recebeu fenilbutazona quando comparado com o grupo que recebeu DMSO, este resultado foi obtido devido, o efeito higroscópico do DMSO que produziu um aumento do volume vascular, concordando com o descrito na literatura (FOREMAN, H.J. et al. 2008), entretanto, de acordo com o descrito por Niu, X; Smith, C. W.; Kubes, P. (1994), essa elevação da pressão arterial é causada pelo sequestro do óxido nítrico (NO), que é um potente vasodilatador, pelo DMSO, originado então uma redução do leito vascular.

Foi encontrada variação significativa na motilidade intestinal média nos animais, no grupo tratado com fenilbutazona, uma hora após a sua utilização, no experimento indo de acordo com o reportado por Knych, H.K.; (2017), que relata que pode ocorrer a

redução da motilidade intestinal devido a diminuição da concentração de prostaglandinas levando a uma redução da contração da musculatura lisa e conseqüentemente a redução da motilidade.

Na avaliação dos parâmetros contagem de eritrócitos, hematócrito, concentração de hemoglobina, volume corpuscular médio, concentração de hemoglobina corpuscular média não foram detectadas alterações significativas conforme descrito por Rubin, L.F.; (1983), que relata que alterações na composição da série vermelha somente ocorrem quando se administram concentrações maiores que 50% de DMSO, principalmente relacionadas a rápida ocorrência de hemólise. Mackay, R.J et al, (1983) em seu estudo relata o aparecimento de efeitos adversos como retenção de líquidos, formação de edemas, náuseas e aparecimento de doenças renais e hepáticas, devido ao uso de doses elevadas de fenilbutazona tanto por via oral como intravenosa. Knych, H.K.; (2017) descreve que os efeitos tóxicos da fenilbutazona ocorrem devido ao uso por tempo prolongado e doses maiores que o recomendado, entretanto, Pedersen, S.K., et al, (2017) descreve a ocorrência de úlceras gástricas mesmo com uso de doses e intervalos adequados de aplicações.

A contagem de leucócitos totais, neutrófilos segmentados e linfócitos demonstram ausência de efeito depressor sobre a imunidade celular pelos protocolos, conforme descrito por Knych, H.K., (2017) mas há evidência do DMSO impedindo a marginalização de polimorfo nucleares neutrófilos, referenciado por Rubin, L.F. (1983) levando a elevação do número de leucócitos totais e neutrófilos.

Para a aferição do perfil hepático foram avaliados as seguintes enzimas AST e GGT. Onde de acordo com o relatado por Knych, H.K., (2017) não foram encontradas alterações clínicas sugestivas de lesão hepática. Para avaliar a ocorrência de lesão muscular esquelética, que pudesse interferir na leitura do perfil hepático foi realizado concomitante a mensuração da enzima CK que também como descrito por Kallings, P., (1993) e corroborado por Knych, H.K., (2017) não apresentou alterações fora dos padrões normais para essa enzima.

Para verificação de alterações no perfil renal foram analisados os níveis séricos de ureia e creatinina que não demonstraram alterações significativas, entretanto, Crivellenti, L.Z.; Crivellenti, S.B.; Carvalho, M.B, (2013) relatam a pouca efetividade do uso do DMSO em caninos com doença renal crônica em estadiamento 2 e 3, podendo causar óbito em animais com estadiamento 4. Entretanto esse experimento foi realizado com

animais já doentes crônico, ou seja, com doença renal crônica e lesões já estabelecidas. As descrições da diminuição da azotemia, sejam elas decorrentes de isquemia (KEDAR et al., 1983), nefrotoxinas (ALI & MOUSA, 2001; JO et al., 2004) ou glomerulopatias induzidas (LOTAN et al., 1984), forma descritas em animais com patologia aguda.

Foram aferidas as enzimas pancreáticas, amilase e lipase, que não demonstraram alterações significativas, evidenciando que as doses utilizadas nesse ensaio não produziram alterações clínicas na função pancreática indo em consonância com o descrito por Knich, H.K., (2017).

Efeitos tóxicos do DMSO como má formações congênitas (FERM, V.H., 1966), lesões de córnea (JACOB, S.W. & WOOD, D.C., 1967), Worthley E.G. & Schott C.D., (1969) demonstraram, em ratos, ser possível a ocorrência de lesões graves e mesmo causar a morte quando utilizamos o DMSO em dosagens e concentrações inadequadas, apesar desses relatos não encontramos nenhuma dessas alterações nos protocolos utilizados.

## CONCLUSÃO

A administração de DMSO na dose de 1gr/kg por via intravenosa não produziu alterações significativas nos parâmetros avaliados nesse experimento, com exceção da pressão arterial sistólica e quando comparada a sua ação analgésica com a da fenilbutazona, na dose de 2,2 mg/kg, por via intravenosa produziu ação similar em equinos submetido a cirurgia de orquiectomia. Os protocolos demonstraram-se seguros para serem utilizados nas condições em que o experimento foi conduzido. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os protocolos.

## REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ali, B. H.; Mousa, H.M. Effect of dimethyl sulfoxide on gentamicin induced nephrotoxicity in rats. *Human & Experimental Toxicology*, London, v.20, p.199-203, 2001. Disponível em: <<http://het.sagepub.com/content/20/4/199.abstract>> Acesso em: abril. 2019.

Adams, SB, Fessler JF. *Atlas of Equine Surgery*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 209-214, 2000.

Banse, H., Cribb, A.E. & UCVM class 2016. Comparative efficacy of oral meloxicam and phenylbutazone in 2 experimental pain models in the horse. *Can Vet J*. 58, 157 – 167, 2017

Colluci, M., Maione, F., Bonito, M.C., et. al., New insights of dimethyl sulphoxide effects (DMSO) on experimental in vivo models of nociception and inflammation. *Pharmacological Research*, 57, 419 – 425, 2008.

Crivellenti, L.Z., Crivellenti, S.B., Carvalho, M.B. Toxicidade do dimetil sulfóxido em cães hípidos e doentes renais crônicos. *Ciência rural*, v. 43, nº 10, 1831 – 1837, 2013.

Ferm, V.H. Teratogenic effect of dimethyl sulfoxide. *Lancet*, 7430, 208, 1966.

Foreman, H.J., Barange, A., Lawrence, L.M. et. al., Effects of single-dose intravenous phenylbutazone on experimentally induced, reversible lameness in horse. *J. vet. Pharmacol Therap*. 31, 36 – 44, 2008.

Jacob, S.W., Wood, D.C. Dimethyl sulfoxide (DMSO). *American journal of surgery*. v. 114, 414 – 426, 1967.

Jo, S.K. et al. Delayed DMSO administration protects the kidney from mercuric chloride–induced injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, Baltimore, v.15, p.2648-2654, 2004. Disponível em: <<http://jasn.asnjournals.org/content/15/10/2648.full.pdf+html>>. Acesso em: abril. 2019.

Haigler, H.J. Comparison of the analgesic effects of Dimethyl sulfoxide and morphine. *Ann NY Acad Sci*, 411, 19 – 27, 1983.

Kallings, P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice.*, vol 9 n. 3 december 1993.



- Kedar, I. et al. Dimethyl sulfoxide in acute ischemia of the kidney. *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York. v.411, p.131-134, 1983.
- Kelmer, G., Doherty, T.J., Elliot, S. et. al. Evaluation of dimethyl sulfoxide effects on initial response to endotoxin in the horse. *Equine vet. J.* 40 v.4, 358 – 363, 2008.
- Knych, H.K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs use in horse. *Vet Clin Equine*, 2016.
- Kwak, G., Choi, S.H., Kim, H. Y. Dimethyl sulfoxide elevates hydrogen peroxide-mediated cell death in *Saccharomyces cerevisiae* by inhibiting the antioxidant function of methionine sulfoxide reductase A. *BMB reports*. V 43, n° 9, 622 – 628, 2010.
- Lees, P., Toutain, P.L., Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, toxicology and residues of phenylbutazone in humans and horses. *The Veterinary Journal*. 196, 294 – 303, 2013.
- Lotan, D. et al. Reduction of protein excretion by dimethyl sulfoxide in rats with passive heyman nephritis. *Kidney International*, New York, v.25, p.778-788, 1984. Disponível em: <<http://www.nature.com/ki/journal/v25/n5/pdf/ki198490a.pdf>>. Acesso em: abril. 2019.
- Lu, C., Mattson, M.P. Dimethyl sulfoxide suppresses NMDA and AMPA induced ion currents and calcium influx and protects against excitotoxic death in hippocampal neurons. *Experimental Neurology*, 170. 180 – 185, 2001.
- Mackay, R.J., French, T.W., Nguyen, H.T. et. al, Effects of large doses of phenylbutazone administration to horses. *Am J Vet Res*, V44, n.5, 774 – 780, 1983.
- Marin-Padilla, M. Mesodermal alterations induced by dimethyl sulfoxide. *Soc. Exp. Biol. Med.* 122, 717 – 720, 1966.
- Mealey, K.L., Matthews, N. S., Peck, K.E. et. al. Comparative pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolites oxyphenbutazone in clinically normal horses and donkeys. *AJVR*. V 58, n.1, 53 – 55, 1997.
- Niu, X., Smith, C.W., Kubes, P. Intracellular oxidative stress induced by nitric oxide synthesis inhibition increases endothelial cell adhesion to neutrophils. *Circulation research*, v. 74, n° 6, 1133 – 1140, 1994.

- Owens, J.G., Kamerling, S.G., Staton, S.R. et. al. Effects of pretreatment with ketoprofen and phenylbutazone on experimentally induced synovitis in horses. *AJVR*, V57, n. 6, 866 – 874, 1996.
- Pedersen, S.K., Cribb, A.E., Read, E.K. et. al, Phenylbutazone induces equine glandular gastric disease without decreasing prostaglandina E<sub>2</sub> concentrations. *J vet Pharmacol Therap*, 1 – 7, 2017.
- Rawls, W.F., Cox, L., Rovner, E. S. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as intravesical therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a review. *Neurourology and Urodynamics*. 9999, 1 - 8, 2016.
- Rubin, L. F. Systemic toxicity of DMSO. *Ann NY Acad Sci*, 411, 6 – 10, 1983.
- Scheinberg, M.A., Pernambuco, J.C., Benson, M.D. DMSO and colchicine therapy in amyloid disease. *Ann Rheun Dis*. 43, 421 – 423, 1984.
- Soma, L.R., Uboh, C.E. Maylin, G.M. The use of phenylbutazone in the horse. *J vet Pharmacol Therap*. 35, 1 -12, 2011.
- Sotolongo jr, J.R., Swerdlow, F., Schiff, H.I, Schapira, H.E. Successful treatment of lupus erythematosus cystitis with DMSO. *Urology*, 23, 125 – 127, 1984.
- Stanley, W.J. & Wood, D.C. Dimethyl sulfoxide (DMSO) toxicology, pharmacology and clinical experience. *American Journal of Surgery*. V. 114, 414 - 426, 1967.
- Worthley, E.G., Schott, C.D., The toxicity of four concentrations of DMSO. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 15, 275 – 281, 1969.

## FARMACOCINÉTICA DO DIMETIL SULFÓXIDO EM EQUINOS (*Equus caballus*).

PIRES, J.S., NATALINI, C.C.

### RESUMO

O dimetil sulfóxido (DMSO) foi administrado por via intravenosa em oito equinos na dose de 1,0 mg / kg, onde encontramos uma meia-vida de  $8,53 \pm 0,29$  horas. um tempo médio de residência de  $9,8 \pm 0,42$  horas, área sobre a curva gráfica de  $13,49 \pm 1,42$  mg / kg / h e uma depuração de  $0,079 \pm 0,0087$  l / kg / h. A concentração de 10% mostrou-se eficaz e não teve efeitos adversos em animais experimentais. Com referência aos valores obtidos, podemos afirmar que é seguro administrá-lo duas vezes ao dia, sem ocorrência de efeitos colaterais.

Palavras chaves: DMSO, cavalo, clereance.

### ABSTRACT

Dimethyl sulfoxide (DMSO) was administered intravenously in 8 horses at the dose of 1.0 gr / kg, where we found a half-life of  $8.53 \pm 0.29$  hours. a mean residence time of  $9.8 \pm 0.42$  hours, area over the graph curve of  $13.49 \pm 1.42$  mg / kg / hr and a clearance of  $0.079 \pm 0.0087$  L / kg / hr. The concentration of 10% was shown to be effective and had no adverse effects on experimental animals. With reference to the obtained values we can affirm that it is safe to administer it twice a day without occurrence of side effects.

Key words: DMSO, horse, clereance

### INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Dimetil sulfóxido (DMSO) é um solvente orgânico hidrossolúvel, obtido durante o processo de industrialização da madeira, utilizado há mais de 60 anos, possuindo várias ações anti-inflamatórias e terapêuticas em humanos e animais (STURION, et al, 1999). No trabalho de Jacob, S.W., De la Torre, J. C., (2009) descrevem o uso do DMSO no tratamento de traumas no sistema nervoso central e nos casos de infarto agudo do miocárdio em humanos

Em humanos, a dose descrita de uso do DMSO de  $1\text{mg.kg}^{-1}$  tem demonstrado ser mais efetiva quando comparada com manitol, corticoides e barbitúricos no tratamento de traumas cranianos (Blythe et al, 1986)

Seu uso na clínica médica em animais é pouco descrito, entretanto, o uso em equinos tem demonstrado ser mais efetivo clinicamente que o manitol, ureia, cortisona e barbitúricos no tratamento de edemas ou aumento de pressões intracranianas, especialmente, em animais com lesão efetiva, outros usos como por exemplo crio preservativo é bem detalhado, mesmo sendo economicamente mais efetivo.

De acordo com Yellowless, P. Greenfield, C. McIntyre, N.; (1980), a concentração plasmática do DMSO não poderia ser determinada sem a marcação com radioisótopo.

A literatura descreve uma grande variação das doses utilizadas em equinos Soma, L.R. et al. (2017), entretanto não há consenso da dose a ser utilizada em cada procedimento (Santos, N.C. et al, 2003).

O propósito desse trabalho é determinar a concentração plasmática, sua velocidade de distribuição e o clereance de eliminação do DMSO em equinos na dose de  $1\text{ gr/kg}$  por via venosa.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 8 equinos da com idade variando entre 2 e 8 anos, com peso médio de  $300 \pm 45$  kg, sendo submetidos à sedação com detomidina na dose de 0,02 mg/kg por via IV. Após os animais foram instrumentalizados para a coleta de amostras, colocação de cateter 14 G na veia jugular para administração do DMSO e coleta de sangue para a realização das análises.

Amostras de sangue venoso foram coletadas no momento zero, imediatamente antes da aplicação do DMSO e após, nos intervalos de 30 minutos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 e 24 horas após a administração do DMSO. O DMSO foi infundido na concentração de 10%, não sendo utilizado dispositivos para aumentar a velocidade de infusão, sendo efetivada com duração de 15 minutos aproximadamente.

Detecção das concentrações plasmáticas, foram obtidas coletando-se o sangue venoso em frascos à vácuo com EDTA. Após centrifugação, o plasma foi pipetado e tratado para detecção do fármaco e seu metabólito. A técnica utilizada foi a de cromatografia líquida de ultra performance (UHPLC, Thermo Fischer ltd.) com níveis de detecção mínimos estabelecidos como 100  $\mu\text{g/mL}$  para o dimetil sulfoxido (DMSO) e 10  $\mu\text{g/mL}$  dimetil sulfida (DMS). O volume plasmático de 5mL foi tratado com NaOH e acetato de etila para obtenção de amostras com  $\text{pH} = 7.0$  e sem proteínas plasmáticas. Após evaporação até secagem total, as amostras foram reconstituídas com 200  $\mu\text{L}$  de metanol, e as alíquotas foram introduzidas na bomba quaternária de HPLC para detecção das concentrações de DMSO e DMS segundo técnica já determinada (BLYTHE et al. 1986 e SALOMONSSON, M.L., BONDESSON, U., HEDELAND, M., 2016). Amostras batizadas com DMSO em concentrações variando de 10 a 100  $\mu\text{g/mL}$  foram utilizadas para controle e validação da metodologia, utilizando-se plasma equino de animais não tratados. As corridas foram consideradas válidas para coeficiente de variação  $< 5\%$  para os níveis mínimos de detecção.

## RESULTADOS

A fase de distribuição do DMSO é muito rápida  $\pm 10$  minutos, sendo difícil realizar a sua determinação devido a primeira amostra ser coletada em 0,5 hr. O tempo de meia vida do DMSO foi de  $8,53 \pm 0,29$  horas.

As variáveis farmacocinéticas do DMSO estão apresentadas na tabela 1.

TABELA 1 – Valores farmacocinéticos do dimetil sulfóxido em equinos na dose de 1,0 gr/kg.

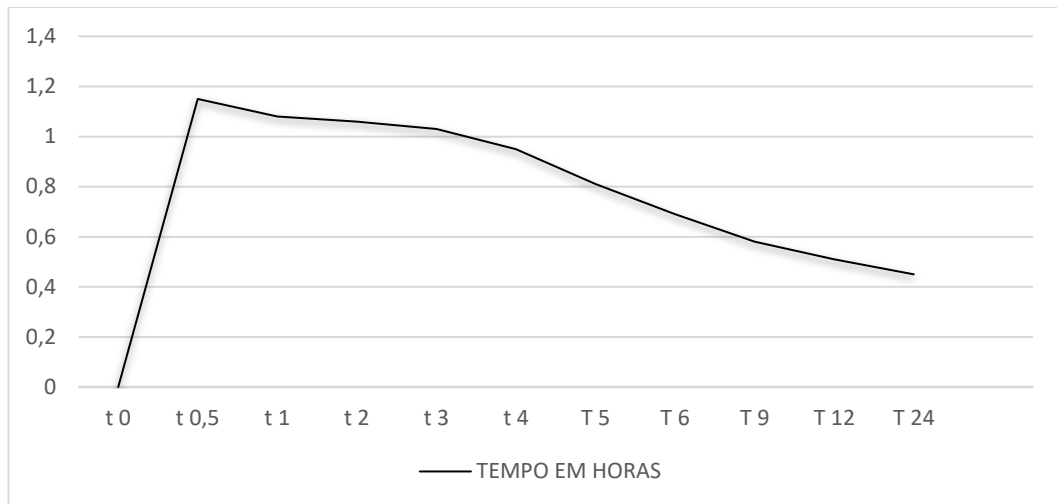
Valores farmacocinéticos	Equinos n°									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	Desvio padrão
$\lambda_1$ (hr <sup>-1</sup> )	5,28	6,53	12,85	14,45	16,26	14,25	13,24	15,27	12,26	4,08
$\lambda_2$ (hr <sup>-1</sup> )	0,079	0,085	0,080	0,075	0,076	0,078	0,072	0,081	0,078	0,004
$T_{1/2}$ (hr)	8,1	8,3	8,2	8,9	8,6	8,7	8,7	8,8	8,53	0,29
AUC (mg/ml/hr)	11,35	11,81	12,92	14,75	14,52	14,35	13,05	15,21	13,49	1,42
$V_1$ (L/kg)	0,52	0,48	0,45	0,32	0,49	0,53	0,41	0,35	0,41	0,096
$V_{d\text{ área}}$ (L/kg)	1,02	0,98	1,05	1,08	0,92	0,88	1,03	0,93	0,98	0,070
$V_{d\text{ ss}}$ (L/kg)	0,79	0,82	0,83	0,82	0,72	0,69	0,84	0,79	0,78	0,054
MRT (hr)	9,2	10,0	9,8	10,1	10,5	9,5	9,4	9,9	9,8	0,42
Cl (L/kg/hr)	0,078	0,094	0,085	0,075	0,073	0,079	0,065	0,084	0,079	0,0087

Os valores da concentração plasmática em relação ao tempo foram feitos de acordo com a seguinte equação:

$$C = C_1(e^{+\lambda_1 t} - 1) e^{-\lambda_2 t} + C_2(e^{+\lambda_2 t} - 1) e^{-\lambda_2 t}$$

Os valores das concentrações plasmática de DMSO encontradas em relação aos tempos estudados estão descritos estão apresentados na figura 1.

Figura 01 – Curva dos valores médios da Concentração plasmática do DMSO em equinos.



## DISCUSSÃO

De acordo com Soma, L.R. et al. (2017), é muito limitado o número de informações sobre a farmacocinética do DMSO em várias espécies, devido a isso não encontramos dados relativos a farmacocinética do uso do DMSO injetável em equinos para uma efetiva comparação.

Blythe et al, (1986), utilizou animais com peso médio mais elevado (452 a 511 kg em comparação com  $300 \pm 45$  kg), mesmo usando doses equipotentes isso pode ter ocasionado o aparecimento de diferenças na farmacocinética do fármaco. Outro fator a ser considerado é a idade dos animais, novamente uma grande variação (2 a 18 anos em comparação com 2 a 8 anos).

A disposição e a farmacocinética do DMSO em cavalos não parece ser um fenômeno dependente da dose de acordo com o descrito por Blythe et al, (1986) devido ao  $t_{1/2}$  e ao tempo médio de permanência (MRT) do DMSO das duas doses utilizadas possuírem valores similares. Ainda descreve que as áreas abaixo dos gráficos da concentração do DMSO versus o tempo a dose de 1gr/kg apresenta uma curva 10 vezes maior que a dose de 0,1 gr/kg.

O tempo de meia-vida encontrado,  $8,53 \text{ hr} \pm 0,29$  é semelhante ao descrito por Blythe et al, (1986), que encontrou  $8,60 \text{ hr} \pm 0,3$ , quando usou  $1 \text{ gr} \cdot \text{kg}^{-1}$  em um dos seus tratamentos, entretanto Soma, R.L. et. al, (2017) utilizando uma dose de  $107 \text{ mg/kg IV}$  encontrou um tempo de meia vida médio maior 14,1 horas.

São poucos estudos farmacocinéticos que utilizam o DMSO por via venosa, onde somente podemos comparar com o estudo de Kolb, et al, (1967), que usou caninos da raça Beagle como modelo experimental, que encontrou uma  $t_{1/2}$  de 36 horas.

Yellowless, Greenfield & McIntyre, (1980), descrevem que o uso do DMSO por via venosa atinge rapidamente altas concentrações plasmáticas e se distribui para os tecidos muito rapidamente, indo em consonância com a dificuldade em mensurar a distribuição do fármaco, Soma, R. L. et. al., (2017) também encontrou um tempo distribuição extremamente rápido indicando que o DMSO se liga rapidamente as proteínas plasmáticas

O MRT pode ser interpretado como sendo o tempo que o fármaco permanece sem ser metabolizado circulando pelo organismo fazendo a sua biofase. Em nosso experimento encontramos  $9.8 \text{ hr} \pm 0,42$ , valores bem próximos aos de Blythe et al, (1986), concordando que o  $t_{1/2}$  e o MRT são independentes da dose utilizada.

A frequência de utilização com base num tempo meia vida de 8,53hr indica que podemos utilizá-lo 2 vezes ao dia de forma segura.

## CONCLUSÃO

A aplicação de DMSO na concentração de 10% pela via venosa não relevou efeitos adversos, a administração venosa apresenta um elevado tempo de distribuição muito rápido, devido a sua ligação a proteína plasmática. A metodologia utilizada neste estudo permite concluir que a concentração plasmática de DMSO pode ser detectada por 24 horas após uma única administração venosa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Blythe, L.L., Craig, A.M., Christensen, J.M. et. al. Pharmacokinetic disposition of dimethyl sulfoxide administered intravenously to horses. AJVR, V 47, n. 8, 1739 – 1743, 1986.

Franz, T.J., Van Bruggen, J.T. A possible mechanism of action of DMSO. Ann NY Acad Sci, 141, 302 – 309, 1967



Haigler, H.J. Comparison of the analgesic effects of Dimethyl sulfoxide and morphine. *Ann NY Acad Sci*, 411, 19 – 27, 1983.

Jacob, S.W., De la Torre, J. C. Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage. *Pharmacological Reports*, 61, 225 – 235, 2009.

Jacob, S.W., Herschler, R. Pharmacology of DMSO. *Cryobiology*. 23, 14 – 27, 1986.

Jacob, S.W., Herschler, R.J. Roenbaum, E.E. Dimethyl sulfoxide (DMSO) Laboratory and clinical evaluation. *JAVMA*, V 147: n 12, 1350 – 1359, 1965.

Kolb, K.H., Jaenicke, G., Kramer, M., et. al, Absorption distribution and elimination of labeled dimethyl sulfoxide in man and animals. *Ann NY Acad Sci*, V. 141: n1, 85-95, 1967.

Peterson, C.G., Robertson, R.D. A pharmacodynamic study of dimethyl sulfoxide. *Ann NY Acad Sci*, 411, 273 - 276, 1983.

Pope, D.C., Oliver, W.T. Dimethyl sulfoxide (DMSO). *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* V30, 3 – 8, 1966.

Salomonsson, M.I., Bondesson, U., Hedeland, M. Quantification of dimethyl sulfoxide (DMSO) in equine plasma as urine using HILIC-MS/MS. *Drug test analysis*, n° 9, 935 – 941, 2017.

Soma, L.R., Robinson, M.A., You, Y., Boston, R.C., Rudy, J. Pharmacokinetics, disposition, and plasma concentrations of dimethyl sulfoxide (DMSO) in the horse following topical, oral, and intravenous administration. *J. vet pharmacol therap.* n° 41, 384 – 392, 2018.

Sturion, D. J.; Pinheiro, E. R.; Pardo, P. E.; Tanaka, N. M. Efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos do dimetil sulfóxido em aplicações tópicas em cães. *Revista Unopar Científica Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 1, p. 41-47, 1999.

Yellowless, P., Greenfield, C., McIntyre, N. Dimethyl sulfoxide – induced toxicity. *The Lancet*. V 316: n 8202, 1004 – 1006, 1980.

## CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nos permitem concluir que a aplicação do DMSO por via venosa em equinos não causa efeitos sobre os parâmetros bioquímicos analisados e influencia positivamente a analgesia em equinos, possuindo uma analgesia igual a morfina, dessa forma aceitamos as duas primeiras hipóteses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ashwood-Smith, M.J., Radioprotective Effect of combination of aet or cysteamine with dimethyl sulfoxide. 1962 Int. J. Radiat. Biol. 5, 201-202 1962.
- Blythe, L.L., Craig, A.M., Christensen, J.M. et. al. Pharmacokinetic disposition of dimethyl sulfoxide administered intravenously to horses. AJVR, V 47, n. 8, 1739 – 1743, 1986.
- Distefano, V. And Klahn, J.J., Observations on the pharmacology and hemolytic activity of dimethyl sulfoxide. 1965 Toxic. Appl. Pharmacol. 7, 660-666p. 1965.
- Foreman. et al. Effects of single-dose intravenous phenylbutazone on experimentally induced, reversible lameness in the horse. J. Vet. Pharmacol. Therap. 31, 39–44, 2007.
- Haigler, H.J. Comparison of the analgesic effects of Dimethyl sulfoxide and morphine. Ann NY Acad Sci, 411, 19 – 27, 1983.
- Hanslick, J.L., Lau, K., Noguchi, K.K., Olney, J.W., Zorumsky, C.F. Dimethyl sulfoxide (DMSO) produces widespread apoptosis in the developing central nervous system. Neurobiology of disease. 34, 1 – 10, 2009.
- Jacob, S.W., Wood, D.C. Dimethyl sulfoxide (DMSO). American journal of surgery. v. 114, 414 – 426, 1967.
- Jacob, S.W., Herschler, R.J. And Rosenbaum, E.E., Dimethyl sulfoxide (DMSO) laboratory and clinical evaluation. 1965 J. Amer. Vet. Med. Assoc. 147, 1350-1359p. 1965.
- Kallings, P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Vet Clin of North America: Equine Practice. V. 9, n. 3, p. 523-541, 1993.
- Kelmer, G., Doherty, T.J., Elliot, S. et. al. Evaluation of dimethyl sulphoxide effects on initial response to endotoxin in the horse. Equine vet. J. 40 v.4, 358 – 363, 2008.
- Kwak, G., Choi, S.H., Kim, H. Y. Dimethyl sulfoxide elevates hydrogen peroxide-mediated cell death in *Saccharomyces cerevisiae* by inhibiting the antioxidant function of methionine sulfoxide reductase A. BMB reports. V 43, n° 9, 622 – 628, 2010.
- Leake, C.D., Dimethyl sulfoxide. Science 152, 1646-1649 17 Jun 1966.

Lu, C., Mattson, M.P. Dimethyl sulfoxide suppresses NMDA and AMPA induced ion currents and calcium influx and protects against excitotoxic death in hippocampal neurons. *Experimental Neurology*, 170. 180 – 185, 2001.

Marin-Padilla, M., Mesodermal alterations induced by dimethyl sulfoxide. 1966 *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 122, 717-720, 1966.

Niu, X., Smith, C.W., Kubes, P. Intracellular oxidative stress induced by nitric oxide synthesis inhibition increases endothelial cell adhesion to neutrophils. *Circulation research*, v. 74, n° 6, 1133 – 1140, 1994.

Preziosi, P. And Scapagnini, U., Action of dimethyl sulfoxide on acute inflammatory reactions. 1966 *Curr. Ther. Res.* 8, 261-264 1966.

Pyle, H.M. And Boyer, H.F., Effects of dimethyl sulfoxide on blood cells and bone marrow. 1961 *Vox Sang* 6,199-200 1961.

Rawls, W.F., Cox, L., Rovner, E. S. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as intravesical therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a review. *Neurourology and Urodynamics*. 9999, 1 - 8, 2016.

Rosen, H., Blumenthal, A., Panasevich, R. And Mccallum, J., Dimethyl sulfoxide (DMSO) as a solvent in acute toxicity determinations. 1965 *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 120, 511-514, 1965.

Rosenkrantz, H., Hadidian, Z., Seay, H. And Mason, M.M., Dimethyl sulfoxide, its steroid solubility and endocrinologic and pharmacologic-toxicologic characteristics. *Cancer Chemother. Rep* n° 31, 7 – 24, 1963.

Santos, N.C., Figueira-Coelho, J., Martins-Silva, J. Saldanha, C. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular and molecular aspects. *Biochemical Pharmacology* n°65, 1035 – 1041, 2003.

Smith G, Bertone AL, Kaeding C, Simmons EJ, Aposteles S. Anti-inflammatory effects of topically applied dimethyl sulfoxide gel on endotoxin-induced synovitis in horses. *Am J Vet Res*, 59(9):1149-1152, 1998.

Sotolongo jr, J.R., Swerdlow, F., Schiff, H.I, Schapira, H.E. Successful treatment of lupus erythematosus cystitis with DMSO. *Urology*, 23, 125 – 127, 1984.

Picoli, T., Barbosa, J.S., Vargas, G.D., Hübner, S. O., Fischer, G. Toxicidade e eficiência do dimetil sulfóxido (DMSO) no congelamento de células madin-darby bovine kidney (MDBK). *Science and animal health*. v. 3, n°2, 159 – 168, 2015.