



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Roberta Nunes Parentoni

Estudo da dor e avaliação de toxicidade da dipirona por via epidural em coelhos

Patos/PB  
2018

**TESE**

**PPGMV / UFCG**

**Roberta Nunes Parentoni**

**2018**

**Estudo da dor e avaliação de toxicidade da dipirona por via epidural em coelhos**

ROBERTA NUNES PARENTONI

Estudo da dor e avaliação de toxicidade da dipirona por via epidural em coelhos

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicina Veterinária.

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Patos/PB  
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**ROBERTA NUNES PARENTONI**  
**Doutoranda**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicina Veterinária.

APROVADO EM ..... / ..... / .....

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto  
Presidente

Prof. Dr. Almir Pereira de Souza  
Membro Interno

Prof. Dr. Ana Lucélia Araújo  
Membro Externo

Profa. Dra. Vanessa Lira de Santana  
Membro Externo

Profa. Dra. Rosângela Maria Nunes da Silva  
Membro Externo

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, pelo dom da vida e por me fazer persistir para a realização deste sonho.

Ao meu marido, Arthur Brasil, que em todos os momentos me apoiou e esteve ao meu lado, contribuindo de forma única e inquestionável para que nossos objetivos fossem alcançados, sempre com carinho e muita dedicação. Te Amo,  $\pi$ !

À minha mãe, Regina de Moura, e aos meus irmãos Leandro, Luísa e Márcio, família que Deus me deu e que guardo no coração. O apoio de vocês com palavras de encorajamento e conforto fizeram ser o que sou e chegar onde estou. Amo vocês.

À minha segunda família, Dona Ziza, Seu Brasil, André e Carol, por todo apoio nos momentos difíceis e palavras de conforto.

Ao meu orientador, prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto, pela confiança depositada em mim desde a Iniciação Científica, por todos os ensinamentos e oportunidades.

Aos meus colegas de trabalho, Fernanda, Laura, Sóstenes e Millena, por todos os minutos dedicados à realização desta pesquisa.

A todos os funcionários, colegas e professores da UFCG que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desta tese.

## EPÍGRAFE

*“A grandeza não vem quando as coisas sempre vão bem para você, mas a grandeza vem quando você é realmente testado, quando você sofre alguns golpes, algumas decepções, quando a tristeza chega. Porque apenas se você esteve nos mais profundos vales você poderá um dia saber o quão magnífico é se estar no topo da mais alta montanha”.*

(Richard Milhous Nixon)

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
RESUMO .....	8
ABSTRACT .....	9
LISTA DE ILUSTRAÇÕES .....	10
LISTA DE TABELAS .....	11
1. INTRODUÇÃO GERAL .....	12
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	15
3. CAPÍTULO I: Dor e uso de dipirona em coelhos: revisão; Ciência Rural	19
RESUMO .....	20
ABSTRACT .....	20
INTRODUÇÃO .....	21
DESENVOLVIMENTO .....	22
Classificação da dor em animais de laboratório .....	22
Mecanismos de nocicepção/dor .....	23
Sinais clínicos e reconhecimento da dor em coelhos .....	26
Dipirona .....	27
Uso da dipirona em coelhos .....	31
CONCLUSÃO .....	32
REFERÊNCIAS .....	32
4. CAPÍTULO II: Efeitos neurotóxicos e sistêmicos da dipirona administrada pela via epidural em coelhos; Ciência Rural .....	43
RESUMO .....	44
ABSTRACT .....	45
INTRODUÇÃO .....	45
MATERIAL E MÉTODOS .....	46
RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	50
CONCLUSÃO .....	53
FONTES DE AQUISIÇÃO .....	53
COMITÊ DE ÉTICA .....	53
REFERÊNCIAS .....	53

<b>5. CAPÍTULO III: Intoxicação aguda em coelhos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) por dipirona administrada via epidural; Laboratory Animals .....</b>	<b>60</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>61</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>RELATO DE CASO .....</b>	<b>63</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>70</b>
<b>DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE .....</b>	<b>72</b>
<b>FINANCIAMENTO .....</b>	<b>72</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>72</b>
<b>6. CONCLUSÃO GERAL .....</b>	<b>76</b>



## RESUMO

O entendimento da sensibilidade dos animais à dor faz com que se busquem formas de tratá-los, optando-se sempre pelos meios mais acessíveis, rápidos e menos invasivos. Neste intuito, esta tese consiste em três capítulos que abordam a temática de analgesia e bem-estar animal vinculado ao uso da dipirona, também denominado metamizol. O primeiro capítulo consta de uma revisão de literatura acerca da dor e uso da dipirona em coelhos, ressaltando-se os mecanismos de nocicepção, dor, neurotransmissores de ação excitatória e inibitória, sinais clínicos e o reconhecimento desta através de escalas. O segundo capítulo é apresentado como artigo científico, onde administrou-se dipirona, pela via peridural, na dose de 1 mg/kg, e realizaram-se avaliações clínicas, neurológicas e histopatológicas, demonstrando que a dipirona, na dose proposta, mostrou-se segura do ponto de vista neurológico e sistêmico em leporídeos. O terceiro capítulo trata-se de um relato de caso sobre intoxicação aguda de dipirona por via epidural em três coelhos, nas doses de 50, 20 e 5 mg/kg. Após a aplicação do fármaco dois animais que foram submetidos às maiores doses tiveram reações clínicas que culminaram em óbito em até 50 minutos, sendo realizada a necropsia imediatamente após a confirmação do óbito. O terceiro animal submetido à dose de 5 mg/kg apresentou inicialmente prurido, limitação dos movimentos dos membros pélvicos, sem alteração da sensibilidade dolorosa, contrações abdominais e defecação. Após uma hora da aplicação da dipirona o animal obteve recuperação da sensibilidade dolorosa, no entanto o mesmo demonstrou paralisia permanente dos membros pélvicos. Sugere-se que a dipirona em doses acima de 5 mg/kg por via epidural cause neurotoxicidade, sendo seu uso contraindicado em coelhos. Desta forma, concluímos que o uso de analgésicos em animais de experimentação proporciona bem-estar animal, bem como, resultados mais confiáveis às pesquisas realizadas, sendo a dipirona um fármaco de ampla utilização para o tratamento da dor em animais de laboratório, tendo segurança farmacológica nas doses de 20 a 50 mg/kg quando aplicada pelas vias oral ou intravenosa. Na dose de 1 mg/kg de dipirona via epidural não foram observadas alterações clínicas e histopatológicas, sendo esta dose, proposta para novos estudos de ação analgésica do fármaco.

**PALAVRAS-CHAVE:** Analgésico; Bem-estar animal; Leporídeo; Metamizol; Peridural.

## ABSTRACT

Understanding the sensitivity of animals to pain makes us to seek ways to treat them, always choosing the most accessible, fast and least invasive means. In this sense, this thesis consists of three chapters that approach the subject of analgesia and animal welfare linked to the use of dipyrone, also called metamizole. The first chapter consists of a review of the literature on pain and use of dipyrone in rabbits, emphasizing the mechanisms of nociception, pain, neurotransmitters of excitatory and inhibitory action, clinical signs and the recognition of this through scales. The second chapter contains a scientific paper, where the dose of 1 mg/kg were administered in the epidural route and clinical, neurological and histopathological evaluations were performed, demonstrating that dipyrone at the proposed dose was safe from the neurological and systemic point of view in leporidae. The third chapter report a case on acute epidural dipyrone intoxication in three rabbits at doses of 50, 20 and 5 mg/kg. After the application of the drug two animals that were submitted to the highest doses had clinical reactions that culminated in death in up to 50 minutes, and necropsy was performed immediately after confirmation of death. The third animal submitted to the dose of 5 mg/kg initially presented pruritus, limited movement of pelvic limbs without alteration of pain sensitivity, abdominal contractions and defecation. After an hour of application of the dipyrone the animal obtained recovery of pain sensitivity, however the same demonstrated permanent paralysis of the pelvic limbs. It is suggested that dipyrone at epidural doses above 5 mg / kg causes neurotoxicity and is contraindicated in rabbits. In this way, we conclude that the use of analgesics in experimental animals provides animal welfare, as well as, more reliable results to the researches carried out, being dipyrone a widely used drug for the treatment of pain in laboratory animals, having pharmacological safety in the doses of 20 to 50 mg/kg when applied by the oral or intravenous routes. At the dose of 1 mg / kg of dipyrone via epidural, clinical and histopathological changes were not observed, and this dose was proposed for new studies of analgesic action of the drug.

**KEY WORDS:** Analgesic; Animal welfare; Epidural; Leporideo; Metamizole.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	<b>Página</b>
<b>CAPÍTULO I</b>	
FIGURA 1 - Escala Facial de dor em coelhos proposta por KEATING et al. (2012) .....	42
<b>CAPÍTULO II</b>	
FIGURA 1 - Fotomicrografia de medula espinhal de coelho submetido à administração de dipirona (1mg kg <sup>-1</sup> ) diluída em água para injeção para 0,3mL kg <sup>-1</sup> (GD), pela via epidural. A) Medula espinhal lombar. Observa-se presença de astrócitos (cabeça de seta) com núcleos tumefeitos e vesiculosos, distribuídos de forma aleatória por toda a substância cinzenta. 20x. HE. B) Medula espinhal lombar. Observa-se astrócitos com núcleos tumefeitos e vesiculosos, dispostos em grupos de cinco células (seta) ou de forma individual (cabeça de seta). 40x. HE .....	59
<b>CAPÍTULO III</b>	
FIGURA 1 - Fotomicrografia de medula espinhal de coelho submetido à administração de dipirona (50, 20 e 5 mg/kg) diluída em água para injeção para 0,3 mL/kg, pela via epidural. A) Segmento de medula lombar, observa-se discreta tumefação astrocitária. HE, 20µm. B) Segmento de medula lombar, observa-se tumefação astrocitária, individuais e em grupos de até seis células. HE, 20µm. C) Segmento de medula torácica, observa-se áreas multifocais a coalescentes de cavitações por malácia do neurópilo da substância cinzenta, associada à presença de células Gitter, que se estende até a substância branca. HE, 100µm. D) Segmento de medula torácica, observa-se área de malácia associada a múltiplas células Gitter. HE, 20µm .....	75

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO II

### Página

TABELA 1 - Média $\pm$ desvio padrão da frequência cardíaca (FC) e da temperatura corporal (TC) e mediana $\pm$ desvio interquartilico da frequência respiratória ( <i>f</i> ) em coelhos submetidos à administração de água para injeção (0,3mL kg <sup>-1</sup> ) (GC) ou dipirona (1mg kg <sup>-1</sup> ) diluída em água para injeção para 0,3mL kg <sup>-1</sup> (GD), pela via epidural .....	57
TABELA 2 - Média $\pm$ desvio padrão dos valores do número total de hemácias (He) (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ), hemoglobina (Hb) (g dL <sup>-1</sup> ), hematócrito (Ht) (%), volume corpuscular médio (VCM) (fL), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (g dL <sup>-1</sup> ), número total de leucócitos (Leuc) (mm <sup>3</sup> ), linfócitos (Linf) (mm <sup>3</sup> ), eosinófilos (Eos) (mm <sup>3</sup> ), neutrófilos segmentados (Neut) (mm <sup>3</sup> ), plaquetas (Plaq) (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) e proteína plasmática total (PPT) (g dL <sup>-1</sup> ) e mediana $\pm$ desvio interquartilico do número de monócitos (Mon) (mm <sup>3</sup> ) em coelhos, imediatamente antes (M0) e 24 horas após (H24) serem submetidos à administração de água para injeção (0,3mL kg <sup>-1</sup> ) (GC) ou dipirona (1mg kg <sup>-1</sup> ) diluída em água para injeção para 0,3mL kg <sup>-1</sup> (GD), pela via epidural .....	58

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

A regulamentação da experimentação animal no Brasil foi implementada a partir da publicação da lei Arouca em 2008 (Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008), instituindo o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) que estabelece e faz cumprir através dos Comitês de Ética no Uso de Animais (CEUA's) das instituições de pesquisa e com o apoio dos Conselhos Regionais de Medicina Veterinária (CRMV's) dos estados, as resoluções normativas (RN) e orientações técnicas a respeito dos cuidados e utilizações das espécies animais classificadas como filo Chordata, subfilo Vertebrata para as pesquisas no Brasil (CONCEA, 2018).

A presença do Médico Veterinário como responsável técnico nos centros de pesquisa que utilizam animais é obrigatória, desde a RN nº 06 de 10 de julho de 2012 do CONCEA, sendo evidenciada a importância deste profissional para a sanidade e bem-estar animal. Desta forma, o médico veterinário deve ter conhecimento da biologia e comportamento das espécies animais que estão sob os seus cuidados, utilizando de métodos e meios para prevenir, identificar e tratar a dor e patologias associadas aos estudos que estes animais são submetidos (CONCEA, 2018).

O coelho doméstico e de experimentação pertence à ordem Lagomorpha, família Leporidae, gênero *Oryctolagus cuniculus*. Possui quatro incisivos na mandíbula superior o que o distingue da ordem Rodentia por estes indivíduos possuírem somente dois dentes incisivos. Comportamentalmente esses animais são dóceis, de fácil manipulação e acomodação, podendo reagir de forma agressiva por contenção indevida e são susceptíveis ao estresse, assustando-se facilmente. Para o correto manejo no laboratório, não devem ser mantidos sexos iguais em uma mesma gaiola, evitando-se assim brigas entre machos e pseudogestação nas fêmeas. Os coelhos são mais sensíveis ao calor que ao frio, sendo recomendada uma temperatura ambiental aproximada de 17 °C a 21 °C e com umidade relativa do ar em 40% a 60% (COUTO, 2002). Estes animais possuem valores fisiológicos de temperatura corporal variando de 38,3 °C a 39,5 °C, frequência respiratória entre 32 e 60 movimentos/minuto e cardíaca de 200 a 300 batimentos/minuto (NOWLAND et al., 2015). Esses animais têm sido muito utilizados como modelo experimental, sobretudo em experimentos envolvendo avaliações cirúrgicas, anestésicas e/ou analgésicas, desempenhando papel de indiscutível relevância (BAUMGARTNER et al., 2011).

A utilização da dipirona, também denominada metamizol, como analgésico, é muito estudada para o tratamento de dores agudas e crônicas em diversas espécies animais e no

homem, com o intuito de entender o seu modo e local de ação, que até o momento estão parcialmente indefinidos, devido à ação em diversos sítios de antinocicepção.

A dipirona era classificada como um anti-inflamatório não esteroide (AINE), porém, devido a novos estudos e descobertas acerca de sua atuação, observou-se que os efeitos deste fármaco são principalmente analgésicos, antipiréticos e antiespasmódicos, desprovida de atividade anti-inflamatória. É um fármaco do grupo das pirazolonas, produzido a partir do alcatrão (anilina), considerado um analgésico não opióide sintético. A exclusão da dipirona do grupo dos AINEs foi baseada na sua discreta influência na inibição das ciclooxigenases 1 (COX-1) e 2 (COX-2), sendo observada uma importante ação da dipirona e dos seus metabólitos ativos (4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e 4-aminoantipirina (4-AA)) na ciclooxigenase 3 (COX-3) que está presente no sistema nervoso central (SNC) e que possui baixa correlação com os mecanismos inflamatórios (CHANDRASEKHARAN et al., 2002).

Além da ação sobre a COX-3, foi sugerido por Carlsson et al. (1986) que a antinocicepção promovida pela dipirona está relacionada à estimulação e ativação da matéria cinzenta periaquedutal central, que exerce um efeito inibidor sobre a transmissão do impulso na medula espinhal. Outros mecanismos de ação, tais como a ativação da via NO-cGMP na periferia (DUARTE et al., 1992), têm sido sugeridos para explicar o efeito antinociceptivo da dipirona. Os efeitos centrais da dipirona têm sido associados ainda à ativação de receptores opioides endógenos (TORTORICI et al., 1996) e a uma interação direta sobre a ligação do glutamato aos seus receptores (BEIRITH et al., 1998). Outro mecanismo proposto da ação analgésica da dipirona está relacionado ao sistema endocanabinoide, cujo funcionamento depende dos receptores canabinóide 1 (CB1) e canabinóide 2 (CB2), acoplados com uma proteína G, por seus ligantes (anandamida e 2-araquidonoil glicerol) e suas enzimas responsáveis pela sua sintetização e metabolização (SAITO et al., 2010).

Vias alternativas de administração de fármacos são bastante estudadas na Medicina Veterinária, visando obter-se maior eficiência e diminuição da dose empregada e dos efeitos indesejáveis. Entre tais vias destaca-se a via epidural, que é comumente empregada em cirurgias abdominais e dos membros pélvicos dos animais domésticos, objetivando-se uma melhor anestesia intra-operatória e analgesia pós-operatória, além de uma redução no consumo de fármacos utilizados no trans-cirúrgico (injetáveis ou inalatórios), pela diminuição da sensibilidade na região a ser operada (TAMANHO et al., 2009). Diversos fármacos foram testados por essa via nos cães, gatos, ratos, camundongos e coelhos, incluindo anestésicos (GASPARINI et al., 2007; CHAI et al., 2008; CARREGARO et al., 2010), sedativos (CAIRES & CLARK, 2014), AINE's (WANG et al., 1995; FELIPE et al., 2017) e analgésicos

opioides (ORLANDO et al, 2012). Todavia, é necessário avaliar a toxicidade de qualquer substância que será colocada em contato com o SNC, uma vez que cada fármaco possui características químicas e farmacológicas diferentes, podendo causar lesões medulares (MOURA et al., 2015).

A potencialização dos efeitos analgésicos quando da associação da dipirona com opióides foram relatados por diversos autores e comprovam que a analgesia multimodal proporciona ao animal alívio da dor em tempo e qualidade melhor do que quando do uso dos fármacos isoladamente (TAYLOR et al., 1998; LÓPEZ-MUÑOZ et al., 2008).

Sendo assim, todos os estudos realizados para a composição desta tese visaram o esclarecimento dos mecanismos da dor, das formas de sua avaliação em coelhos e sugestões de formas para aplacá-la, trazendo conforto e bem-estar aos animais.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAUMGARTNER, C.; KOENIGHAUS, H.; EBNER, J.; HENKE, J.; SCHUSTER, T.; ERHARDT, W. Comparison of dipyron/propofol versus fentanyl/propofol anaesthesia during surgery in rabbits. **Laboratory Animals**, v. 45, n. 1, p. 38–44, 2011. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1258/la.2010.010091>>. Acesso em: 12/10/2016.

BEIRITH, A.; SANTOS, A. R. S.; RODRIGUES, A. L. S.; CRECZYNSKI-PASA, T. B.; CALIXTO, J. B. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyron in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. **European Journal of Pharmacology**, v. 345, n. 3, p. 233–245, 1998. Disponível em: <<http://ac-els-cdn-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/S0014299998000260/1-s2.0-S0014299998000260->>>. Acesso em: 08/04/2017.

CAIRES, L. P.; CLARK, R. M. O. Agonistas alfa-2 pela via epidural na analgesia de cães e gatos – revisão de literatura. **Veterinária e Zootecnia**, v. 21, n. 3, p. 359-369, 2014. Disponível em: <<http://www.fmvz.unesp.br/rvz/index.php/rvz/article/view/566/550>>. Acesso em: 02/05/2017.

CARLSSON, K.H.; HELMREICH, J.; JURNA, I. Activation of Inhibition from the Periaqueductal Grey Matter Mediates Central Analgesic Effect of Metamizol (Dipyron). **Pain**, v. 27, n. 3, p. 373-390, 1986. Disponível em: <<http://ac-els-cdn-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/0304395986901612/1-s2.0-0304395986901612->>>. Acesso em: 08/05/2017.

CARREGARO, A. B.; FREITAS, G. C.; MARQUES, J. S.; TREIN, T. A.; POHL, V. H.; SALBEGO, F. Z. Cardiorespiratory and analgesic effects of ketamine via epidural route, intravenous continuous infusion or association of both, in dogs submitted to femoral osteosynthesis. **Ciência Rural**, v. 40, n. 7, p. 1583-1589, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v40n7/a662cr2932.pdf>>. Acesso em: 24/05/2017.



CHAI, Y. F.; YANG, J.; LIU, J.; SONG, H. B.; YANG, J. W.; LIU, S. L.; ZHANG, W. S.; WANG, Q. W. Epidural anaesthetic effect of the 8% emulsified isoflurane: a study in rabbits. **British Journal of Anaesthesia**, v. 100, n. 1, p. 109–15, 2008. Disponível em: <[http://link-periodicos-capes-govbr.ez292.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl41/?frbrVersion=7&ctx\\_ver=](http://link-periodicos-capes-govbr.ez292.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl41/?frbrVersion=7&ctx_ver=)>. Acesso em: 23/05/2017.

CHANDRASEKHARAN, N. V.; HU DAI.; ROOS, L. T. K.; EVANSON, N. K.; TOMSIK, J.; ELTON, T. S.; SIMMONS, D. L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. **PNAS**, v. 99, n. 21, p. 13926–13931, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC129799/pdf/pq2102013926.pdf>>. Acesso em: 12/05/2017.

CONCEA, **MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES**. Disponível em: <<http://www.mctic.gov.br/mctic/opencms/institucional/concea/index.html>>. Acesso em: 22/06/2018.

COUTO, S. E. R. Criação e Manejo de Coelhos. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. (Orgs.). **Animais de Laboratório: criação e experimentação** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6. Disponível em: <<http://books.scielo.org/id/sfwjtj/pdf/andrade-9788575413869.pdf>>. Acesso em: 21/06/2018

DUARTE, I. D. G.; DOS SANTOS, I. R.; LORENZETTI, B. B.; FERREIRA, S. H. Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitization involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway. **European Journal of Pharmacology**, v. 217, n. 2-3, p. 225-227, 1992. Disponível em: <[http://ac-els-cdn-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/0014299992908814/1-s2.0-0014299992908814-main.pdf?\\_tid=0dc12d6a-3f8f-11e7-](http://ac-els-cdn-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/0014299992908814/1-s2.0-0014299992908814-main.pdf?_tid=0dc12d6a-3f8f-11e7-)>. Acesso em: 12/05/2017.

FELIPE, G. C.; HENRIQUE, F. V.; REGO, R. O.; ALVES, A. P.; OLIVEIRA, K. D. S.; FIRMINO, M. O.; MEDEIROS, L. K. G.; SILVA, G. A.; BATISTA, L. F.; DANTAS, A. F. M.; SOUZA, B. B.; NÓBREGA NETO, P. I. Systemic and neurotoxic effects of epidural meloxicam in rabbits. **Ciência Rural**, v. 47, n. 5, p. 1-7, 2017. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/cr/v47n5/1678-4596-cr-47-05-e20160177.pdf>>. Acesso em: 10/05/2017.

GASPARINI, S. S.; LUNA, S. P. L.; CASSU, R. N.; UIECHI, E.; CROCCI, A. J. Anestesia epidural com ropivacaína, lidocaína ou associação de lidocaína e xilazina em cães. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico. **Ciência Rural**, v. 37, n. 2, p. 418-424, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v37n2/a19v37n2.pdf>>. Acesso em: 10/05/2017.

LÓPEZ-MUÑOZ, F. J.; GODÍNEZ-CHAPARRO, B.; HUERTA-CRUZ, J. C.; GUEVARA-LÓPEZ, U.; DOMÍNGUES-RAMÍREZ, A. M.; CORTÉS-ARROYO. The antinociceptive efficacy of morphine, metamizol, or their combination in an experimental rat model with different levels of inflammatory pain. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 91, n. 1, p. 196-201, 2008. Disponível em: <<http://ac-els-cdn-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/S0091305708002621/1->>. Acesso em: 12/05/2017.

MOURA, L. F. L.; VIDOR, S. B.; TRINDADE, A. B.; MORSCHBACHER, P. D.; OLESKOVICZ, N.; CONTESINI, E. A. Subarachnoid meloxicam does not inhibit the mechanical hypernociception on carrageenan test in rats. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.65, n.2, p.124-129, 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-70942015000200124](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942015000200124)>. Acesso em: 12/10/2017.

NOWLAND, H. M; BRAMMER, D. W.; GARCIA, A.; RUSH, H. G. Biology and Diseases of Rabbits. In: FOX, J. G.; ANDERSON, L. C.; OTTO, G. M. PRITCHETT-CORNING, K. R.; WHARY, M. T. (Eds). **Laboratory Animal Medicine**. 3<sup>a</sup> ed. Amsterdam: Elsevier, 2015. Cap 10. p. 411-461.

ORLANDO, C. F. P.; DAMASCENO, A. D.; GOULART, D. S. Neurotoxicidade induzida por analgésicos: revisão de literatura. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 16, n.3, p.137-148, 2012. Disponível em: <<http://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/4968/2894>> . Acesso em: 12/10/2016.

SAITO, V.M. et al. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?. **Revista Brasileira de**

**Psiquiatria**, v.32, (Suppl.1), S7-14, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v32s1/a04v32s1.pdf>> Acesso em: 12 dez. 2017.

TAMANHO, R. B.; OLESKOVICZL, N.; MORAES, A. N.; FLÔRES, F. N.; DALLABRIDA, A. D.; REGALIN, D.; CARNEIRO, R.; PACHECO, A. D.; ROSA, A. C. Anestesia epidural cranial com lidocaína e morfina para campanhas de castração em cães. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, p. 115-122, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v40n1/a424cr1916.pdf>>. Acesso em: 12/04/2017.

TAYLOR, J.; MELLSTROM, B.; FERNAUD, I.; NARANJO, J. R. Metamizol potentiates morphine effects on visceral pain and evoked c-Fos immunoreactivity in spinal cord. **European Journal of Pharmacology**, v. 351, n. 1, p. 39-47, 1998. Disponível em: <<http://ac-els-cdn-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/S0014299998002982/1-s2.0>>. Acesso em: 23/05/2017.

TORTORICI V, VÁSQUEZ E, VANEGAS H. Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyron microinjected into the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- and on-cells. **Brain Research**, v. 725, n. 1, p. 106-10. 1996. Disponível em: <<http://ac-els-cdn-com.ez292.periodicos.capes.gov.br/0006899396001965/1-s2.0-0006899396001965->>. Acesso em: 20/05/2017.

WANG, B. C.; LI, D.; HILLER, J. M.; PASTERNAK, B. S.; TURNDORF, H. The Antinociceptive Effect of S-(+)-Ibuprofen in Rabbits: Epidural Versus Intravenous Administration. **Anesthesia e Analgesia**, v. 80, n. 1, p. 92-6, 1995. Disponível em: <[http://journals.lww.com/anesthesiaanalgesia/Abstract/1995/01000/The\\_Antinociceptive\\_Effect\\_of\\_S\\_\\_\\_\\_Ibuprofen\\_in.16.aspx](http://journals.lww.com/anesthesiaanalgesia/Abstract/1995/01000/The_Antinociceptive_Effect_of_S____Ibuprofen_in.16.aspx)>. Acesso em: 12/05/2017

### **3. CAPÍTULO I**

#### **DOR E USO DE DAPIRONA EM COELHOS: REVISÃO**

“Pain and dipyrone use in rabbits: review”

**(Artigo submetido à revista Ciência Rural, Qualis B1)**

**Dor e uso de dipirona em coelhos: revisão****Pain and dipyron use in rabbits: review****RESUMO**

A dor em animais de laboratório pode ser compreendida como uma experiência sensorial e emocional aversiva, que representa a consciência animal sobre dano ou ameaça à integridade tecidual, que altera a fisiologia e o comportamento do animal a fim de reduzir ou evitar danos. Para um bom desenvolvimento de trabalhos experimentais que utilizem animais deve-se levar em consideração o controle da dor e do estresse, os quais podem ser significativamente reduzidos com o emprego de fármacos analgésicos. A dipirona, também denominada metamizol, é reconhecida como um importante analgésico e antitérmico na Medicina Veterinária, atuando principalmente na inibição da COX-3 e no sistema endocanabinoide. Devido a sua segurança farmacológica, seu baixo custo e pouca interferência nos resultados das pesquisas, a dipirona é utilizada sistematicamente em leporinos nos mais diversos procedimentos, tais como toracotomias, laparotomias e transplantes, garantindo analgesia e bem-estar animal. Para coelhos preconizam-se doses que variam entre 20 e 50 mg/kg por via oral, intra-muscular e subcutânea, quatro vezes ao dia por até três dias. Recomenda-se o uso da dipirona na referida espécie uma vez que ela consegue debelar a dor de forma eficaz.

Palavras-chave: Analgesia, Bem-estar animal, Leporinos, Metamizol.

**ABSTRACT**

Pain in laboratory animals can be understood as an aversive sensorial and emotional experience, which represents animal awareness of damage or threat to tissue integrity,

1 which changes the animal's physiology and behavior in order to reduce or avoid  
2 damage. It is known that for a good development of experimental researches who use  
3 animals must take into account the control of pain and stress, which can be significantly  
4 reduced with the use of analgesic drugs. Dipyrone is recognized as an important  
5 analgesic and antipyretic in veterinary medicine, acting mainly in the inhibition of  
6 COX-3 and the endocannabinoid system. Due to its pharmacological safety, its low cost  
7 and little interference in the research results, dipyrone has been used systematically in  
8 experimental rabbits in several procedures, such as thoracotomies, laparotomies and  
9 transplants. Doses for rabbits are recommended ranging from 20 to 50 mg/kg, four  
10 times a day for up to three days. It is recommended to use dipyrone in this species since  
11 it can effectively relieve pain.

12 Key words: Analgesia, Animal Welfare, Leporid, Metamizole.

13

## 14 **INTRODUÇÃO**

15 O coelho doméstico é uma espécie muito usada em pesquisas experimentais, por  
16 apresentar-se como excelente modelo, sobretudo, para as áreas de imunologia,  
17 traumatologia, enxertos ósseos e testes de medicamentos (BARTH et al., 2007;  
18 AZEVEDO et al., 2014; NOWLAND et al., 2015). Contudo, nesses estudos os animais  
19 avaliados são submetidos a procedimentos que causam dor e estresse e, quando não  
20 reconhecidas e controladas, essas variáveis podem interferir significativamente nos  
21 resultados.

22 A dor em animais é definida como: “uma experiência sensorial e emocional  
23 aversiva que representa a consciência animal sobre dano ou ameaça à integridade  
24 tecidual, que altera a fisiologia e o comportamento do animal a fim de reduzir ou evitar  
25 danos” (MOLONY & KENT, 1997). Apesar de os animais não verbalizarem em

1 linguagem compreensível aos seres humanos, a simples ocorrência da dor deve ser  
2 tratada de forma eficiente, com objetivo de reduzir e minimizar seus danos (CASTENS  
3 & MOBERG, 2000).

4 A dor surge da ativação de um conjunto de receptores (nociceptores) altamente  
5 especializados e das vias neurais, frente a um potencial estímulo nocivo ao tecido. A sua  
6 percepção pode variar de acordo com a severidade da injúria, doença, e condição  
7 emocional, o que pode ser evidenciado em alterações biológicas e no comportamento  
8 (HELLYER et al., 2007).

9 A compreensão dos sinais de dor em animais de experimentação e as atitudes  
10 tomadas frente à sintomatologia apresentada são fundamentais para o bom  
11 desenvolvimento da pesquisa, uma vez que, se essas condições forem negligenciadas, os  
12 resultados das pesquisas poderão ser comprometidos, invalidando o experimento  
13 (MOBERG, 1999). Diante disto, objetivou-se com este trabalho realizar uma revisão de  
14 literatura sobre a nocicepção/dor e o uso da dipirona em coelhos submetidos à pesquisas  
15 experimentais.

16

## 17 **DESENVOLVIMENTO**

18

### 19 **Classificação da dor em animais de laboratório**

20 O limiar de dor dos animais é definido como a menor experiência dolorosa  
21 individual que pode ser reconhecida. Este limiar varia entre as espécies e dentro da  
22 mesma espécie e é influenciado por diversos fatores, como: intensidade de aplicação do  
23 estímulo, espessura da pele, perfusão sanguínea e nível de estresse do indivíduo  
24 (HELLYER et al., 2007).

1 O reconhecimento do processo doloroso por parte dos Médicos Veterinários e  
2 pesquisadores que cuidam de animais de laboratório submetidos às pesquisas é essencial  
3 para o sucesso dos experimentos e, com o intuito de facilitar este entendimento, o  
4 Nacional Research Council (NCR) (2009), sugeriu que a dor seja classificada como  
5 momentânea, recorrente e tônica:

6 A dor momentânea (aguda) é referida a um fenômeno breve, de caráter protetor,  
7 surge através da ativação de nociceptores por um estímulo nocivo, podendo acarretar ou  
8 não dano tecidual perceptível. Normalmente essa dor possui curta duração (segundos ou  
9 minutos). Em procedimentos cirúrgicos, por ocorrer a indução de lesão mais severa, a  
10 dor momentânea pode ser caracterizada como mais duradoura (dias).

11 A dor recorrente (crônica) é aquela que dura além do curso esperado para cura,  
12 apresentando longa duração (semanas, meses ou anos). Em animais de laboratório ela  
13 está relacionada com os subprodutos de pesquisas e geralmente não associada  
14 diretamente com a dor primária.

15 A dor tônica possui mecanismos causais diferentes das dores momentânea e  
16 recorrente, podendo persistir por dias ou semanas. Para estudar a grande diversidade  
17 desses mecanismos, vários modelos animais foram desenvolvidos e reconhecidos como  
18 modelos de dor persistente.

19

## 20 **Mecanismos de nocicepção/dor**

21 O conceito de nocicepção refere-se ao processamento, pelo sistema nervoso  
22 central (SNC) e periférico, de estímulos do ambiente externo geradas pela ativação dos  
23 nociceptores (REECE, 2017).

24 A nocicepção tem origem na ativação dos receptores periféricos por estímulos  
25 nocivos na pele, os quais detectam mudanças relacionadas ao calor, à pressão e aos



1 estímulos químicos. Os ramos centrais dos nociceptores se ligam ao corno dorsal da  
2 medula espinhal, onde fazem ligações sinápticas com uma matriz complexa de  
3 neurônios que desempenham diferentes funções no processamento da nocicepção.  
4 Quando os estímulos nociceptivos chegam ao corno dorsal da medula espinhal, ocorre a  
5 liberação de neurotransmissores, pelas fibras nervosas aferentes, que permitem  
6 respostas aos estímulos dolorosos (DEMARCO & PASCOE, 2008).

7 Os nociceptores são terminações nervosas livre, constituídos de corpo celular  
8 com um axônio periférico e um terminal. Eles possuem origem nos gânglios da raiz  
9 dorsal ou nos gânglios trigêmeos, sendo responsáveis por responderem tanto a estímulos  
10 externos quanto ao ramo central que transporta informações ao SNC. A transmissão dos  
11 impulsos é realizada por dois tipos de fibras nervosas: as fibras C, que são as mais  
12 frequentes e apresentam como características não serem mielinizadas, possuem 0,4 a  
13 1,2  $\mu\text{m}$  de diâmetro, velocidade de condução de impulso de 0,5 a 2 m/s e respondem a  
14 estímulos químicos, mecânicos, térmicos e polimodais; e as fibras A-delta, que possuem  
15 uma camada fina de mielina, diâmetro de 2 a 6  $\mu\text{m}$ , velocidade de condução de impulso  
16 de 12 a 30 m/s e respondem a estímulos térmicos e mecânicos (LOPES, 2003; NRC,  
17 2009). Ainda existe um terceiro grupo de fibras, menos frequente, de receptores que são  
18 conhecidos como “silenciosos”, que geralmente só respondem a estímulos nocivos  
19 extremos (NRC, 2009).

20 Na dinâmica dos neurotransmissores relacionados à nocicepção, o  
21 neurotransmissor excitatório mais abundante é o glutamato, que é liberado em resposta  
22 a estímulos nocivos de baixa intensidade nas vesículas dos neurônios pré-sinápticos,  
23 conduzidos pelas fibras A-delta. Preferencialmente, o glutamato se liga aos receptores  
24 do neurônio pós-sináptico: ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico  
25 (AMPA), cainato e N-metil-d-aspartato (NMDA). Esses receptores são canais iônicos

1 dependentes de ligante e sua ativação pode produzir potenciais pós-sinápticos  
2 excitatórios rápidos (EPSP) que codificam o início, a duração, a intensidade e a  
3 localização de um estímulo nocivo (MUIR & WOOLF, 2001).

4 Os principais neurotransmissores inibitórios relacionados à nocicepção são o  
5 ácido gama-amino-butírico (GABA) e a glicina. Eles são liberados pelo corno dorsal da  
6 medula espinhal em resposta a ativação da nocicepção. A ação do GABA nessa região é  
7 mediada pelos receptores GABAérgicos, a saber, GABAA (canal de cloreto),  
8 ionotrópicos e GABAB (acoplado à proteína G) que estão presentes nas fibras pré-  
9 sinápticas de fibras A-delta e C. A modulação da nocicepção pelo GABA nas fibras A-  
10 delta e C parece ser através da ativação do GABAB, e nos neurônios de projeção pela  
11 ativação do GABAA (HARVEY et al., 2004). Os receptores de glicina são canais  
12 iônicos controlados por ligantes distribuídos principalmente na lâmina II (substância  
13 gelatinosa) do corno dorsal da medula espinhal, em sítios pós-sinápticos. Acredita-se  
14 que a função desses receptores é a modulação da nocicepção por meio da  
15 hiperpolarização de neurônios de segunda ordem, ocorrendo diminuição da sua  
16 excitabilidade (HARVEY et al., 2004)

17 Além do GABA e da glicina, a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) e a  
18 norepinefrina (NE) são neurotransmissores cruciais para a antinocicepção, os quais  
19 possuem ações antinociceptivas correlacionadas (FIELDS et al., 1991). A NE age  
20 inibindo a nocicepção, ativando receptores alfa-1 nos interneurônios inibidores do corno  
21 dorsal da medula espinhal, o que causa a estimulação da liberação de GABA e glicina,  
22 que por sua vez reduz a excitação de interneurônios excitatórios. Além disso, a NE se  
23 liga aos receptores alfa-2 nas membranas pré e pós sinápticas e de segunda ordem dos  
24 neurônios aferentes primários (AP), mediando a antinocicepção através da redução da  
25 liberação de glutamato dos neurônios AP, o que reduz a excitação dos neurônios de

1 projeção (SONOHATA et al., 2004).

2 A mediação da 5-HT é feita por vários subtipos de receptores que são expressos  
3 nos interneurônios do corno dorsal e nas membranas pós-sinápticas de segunda ordem.  
4 Os subtipos e mecanismos exatos envolvidos na antinocicepção mediada por este  
5 neurotransmissor não estão firmemente estabelecidos (YOSHIMURA & FURUE,  
6 2006).

7 O impulso nervoso após chegar ao corno dorsal da medula espinhal é  
8 transmitido pelos neurônios aferentes primários através de ligações mono ou  
9 polissinápticas com neurônios de segunda ordem, e são transmitidos a um dos sete  
10 tratos espinhais paralelos para as diversas áreas do tronco encefálico, mesencéfalo,  
11 prosencéfalo e córtex cerebral. Desta forma, quando ocorre o processamento das  
12 informações nociceptivas há a percepção de dor (DEMARCO & PASCOE, 2008).

13

#### 14 **Sinais clínicos e reconhecimento da dor em coelhos**

15 Os coelhos frequentemente são apresentados como bons modelos para estudos  
16 experimentais (SILVA et al., 1996; NOWLAND et al., 2015; MEIRELLES, 2015),  
17 todavia, para haver sucesso nessas experimentações científicas, é necessário o  
18 entendimento do comportamento e das expressões que os animais apresentam durante e  
19 após os procedimentos.

20 De forma geral, coelhos quando submetidos a experimentos que envolvem dor  
21 demonstram apreensão, ansiedade, inapetência, dorso arqueado, tentam se esconder,  
22 apresentam vocalizações, aumento das frequências cardíaca e respiratória e reduzem o  
23 consumo de alimentos e a higienização corporal. Eventualmente alguns animais podem  
24 ficar agressivos, aumentando a quantidade de arranhões e de lambidas (NRC, 2009).

1           A fim de melhorar a abordagem da percepção da dor nos animais que passam  
2 por experimentação, o comitê de ética e bem-estar animal da Universidade do Estado do  
3 Colorado, Estados Unidos, sugeriu uma escala de reconhecimento de dor em coelhos  
4 para alguns procedimentos, como os de cirurgia ortopédica, elencando em critérios (de  
5 pé, marcha com movimento, inchaço, dor à palpação do membro operado,  
6 comportamento, temperatura corporal e aparência de incisão) e em escores (0;1;2;3),  
7 resultando em um valor total que aplicado, indica medidas de intervenção analgésica ou  
8 não, até eutanásia do animal ao escore de dor diagnosticado (STASIAK et al., 2003).  
9 KEATING et al. (2012), sugeriram uma escala de dor em coelhos baseada nas suas  
10 expressões faciais (Figura 1). Esse modelo foi realizado utilizando uma sequência de  
11 imagens de vídeos da cabeça e da face dos animais que avaliaram a abertura da órbita  
12 ocular, a posição da bochecha, formato do nariz, posição das vibrissas, e posição da  
13 orelha antes, durante e após os procedimentos realizados. LEACH & HEDENQVIST  
14 (2012) descreveram um manual para utilização desta escala, adicionando figuras para  
15 cada unidade de ação e intensidade. HAMPSHIRE & ROBERTSON (2015) validaram a  
16 escala facial de dor em coelhos proposta por KEATING et al. (2012), sendo uma  
17 escolha segura para avaliação e monitoração de dor e distresse pós-procedimento nestes  
18 animais.

19

## 20 **Dipirona**

21           A dipirona, também conhecida como metamizol, é um analgésico, antipirético,  
22 não opióide sintético, desprovido de atividade anti-inflamatória, do grupo das  
23 pirazolonas, produzido a partir do alcatrão (anilina). Esse fármaco foi desenvolvido em  
24 1920, na Alemanha, pela empresa AG Hoechst (VALE, 2006) sendo muito utilizado em  
25 todo mundo, tanto na medicina humana quanto na veterinária (BAUMGARTNER et al.,

1 2009). Entretanto, alguns países como Estados Unidos (1977), Austrália, Suécia (1974)  
2 e Israel, proibiram o uso e a comercialização da dipirona, para humanos, em virtude dos  
3 efeitos adversos que a mesma pode causar. Na América Latina, Ásia e em vários países  
4 europeus o uso da dipirona em seres humanos e animais é regulamentado (VALE,  
5 2006).

6 Quimicamente a dipirona apresenta-se como 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-  
7 metilaminometanossulfônico (ROGOSCH et al., 2012) com fórmula química:  
8  $C_{13}H_{17}N_3O_4S$ . O metabolismo da dipirona, quando administrada por via oral, ocorre  
9 inicialmente com a reação de hidrólise gastrointestinal e formação do 4-  
10 metilaminoantipirina (4-MAA). Ao chegar no fígado esse composto origina os  
11 metabólitos secundários 4-aminoantipirina (4-AA), 4-acetilaminoantipirina (4-AAA) e  
12 4-formilaminoantipirina (4-FAA), pela ação da enzima N-acetil-transferase (VLAHOV  
13 et al., 1990; LEVY et al., 1995). Desses metabólitos, o 4-MAA e o 4-AA apresentam as  
14 maiores atividades farmacológicas, sendo o 4-MAA um inibidor 50 vezes mais potente  
15 em COX do que o 4-AA. A meia vida terminal do 4-MAA é de 2,2 a 3,7 horas e a do 4-  
16 AA de 5 a 8 horas, permitindo uma duração de eficácia do fármaco de 6 a 8 horas. Os  
17 metabólitos 4-FAA e 4-AAA parecem ser farmacologicamente inativos (LEVY et al.,  
18 1995; MAIER, 1999).

19 Cerca de 90% da excreção da dipirona é realizada pelos rins, na forma de seus  
20 metabólitos. Quando aplicada por via intravenosa a dipirona pode ser detectada no  
21 plasma em 15 minutos, entretanto se for administrada por via oral ela não poderá ser  
22 detectada no plasma nem na urina (VLAHOV et al., 1990; ZYLBER-KATZ et al.,  
23 1992).

24 A principal forma de atuação da dipirona no organismo é como potente  
25 analgésico, contudo o seu mecanismo de ação analgésica não foi completamente

1 elucidado. Acreditava-se que esse medicamento fosse um inibidor não seletivo de  
2 ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2) (BROGDEN, 1986). Com os  
3 avanços nas pesquisas farmacêuticas CHANDRASEKHARAN et al. (2002), relataram a  
4 ocorrência de uma nova isoenzima, derivada da COX-1, chamada ciclooxigenase-3  
5 (COX-3), que é encontrada principalmente no SNC. Observou-se também que a  
6 dipirona é capaz de inibir de forma seletiva a COX-3 e conseqüentemente reduzir os  
7 níveis de dor.

8         Outro mecanismo proposto da ação analgésica da dipirona está relacionado ao  
9 sistema endocanabinoide, cujo funcionamento depende dos receptores CB1 e CB2,  
10 acoplados com uma proteína G, por seus ligantes (anandamida e 2-araquidonoil  
11 glicerol) e suas enzimas responsáveis pela sua sintetização e metabolização (SAITO et  
12 al., 2010). A ativação de CB1 e de canabinoides endógenos simultaneamente promove  
13 diminuição da sensibilidade dolorosa e conseqüente analgesia. De acordo com  
14 ROGOSCH et al. (2012), que avaliaram as atividades dos metabólitos da dipirona em  
15 camundongos, a 4-MAA e a 4-AA originam dois novos metabólitos - os araquidonoil-  
16 conjugados - que são agonistas dos receptores CB1 que participam do sistema  
17 antinociceptivo descendente.

18         Assim como ocorre com os opioides, o uso contínuo da dipirona induz à  
19 tolerância pelo organismo, isto é, com o passar do tempo são necessárias doses maiores  
20 do medicamento para se obter o mesmo efeito. TORTORICI & VANEGAS (2000),  
21 sugeriram que o mecanismo de ação da dipirona pode estar envolvido com a ativação do  
22 sistema opioidérgico endógeno, uma vez que foi realizada a aplicação da dipirona na  
23 substância cinzenta central de ratos duas vezes ao dia constatando-se a perda  
24 progressiva do efeito antinociceptivo da dipirona e da morfina por tolerância cruzada.

25         A dipirona também atua como um bom antipirético, apesar de o seu mecanismo

1 de ação para este efeito também não estar esclarecido. Segundo NIKOLOVA et al  
2 (2012), a dipirona atua no hipotálamo para redução da febre e inibição da síntese de  
3 prostaglandinas. Todavia MALVAR et al. (2011), avaliando o efeito antipirético  
4 induzido da dipirona em ratos, observaram uma redução dos índices febris enquanto que  
5 a quantidade de PGE-2 não foi alterada.

6 Para Gulmez et al. (2006), a dipirona possui efeitos espasmolíticos na  
7 musculatura lisa da traqueia, inibindo a liberação de  $Ca_2^+$  intracelular. Posteriormente,  
8 GULMEZ et al. (2007) observaram que o fármaco tinha efeito relaxante no trato  
9 respiratório inferior. DORETTO et al. (1998) avaliaram a eficácia da dipirona no  
10 tratamento de epilepsia em ratos e verificaram que em doses a partir 300mg/kg, via oral,  
11 os animais apresentaram reduções nas extensões tônico-clônicas.

12 Os efeitos adversos da dipirona raramente são observados em animais de  
13 laboratório (roedores e leporinos) e geralmente estão associados à administração de  
14 doses acima de 3100 mg/kg, via oral. Ratos, cobaias e camundongos que ingeriram  
15 experimentalmente a dipirona em doses de 1000mg/kg a 4000 mg/kg apresentaram  
16 convulsões, sedação e redução do consumo de alimentos. Ratas prenhes tratadas com  
17 dipirona na dose de 625 mg/kg/dia, via oral, apresentaram gastrite hemorrágica,  
18 aumento do baço, redução do número e na sobrevivência de filhotes e óbito. Além  
19 disso, ratos submetidos a aplicações intravenosas e subcutâneas de dipirona nas doses  
20 de 50, 150 e 450 mg/kg apresentaram aumento dos reticulócitos, redução do peso  
21 corporal e, na dose mais alta, aumento nos pesos do baço, fígado e rins. Em coelhas  
22 prenhes tratadas com dipirona em doses de 100 e 400 mg/kg, via oral, observou-se  
23 redução do peso materno e do feto, aumento da ocorrência de reabsorções fetais e  
24 ossificação retardada (EMEA, 2003).

25 Em seres humanos os efeitos adversos da dipirona são bem documentados,

1 relacionados principalmente à agranulocitose (IBÁÑEZ et al., 2005; MERIDA et al.,  
2 2009; HUBER et al., 2015). A agranulocitose é uma alteração hematológica rara onde  
3 ocorre a redução do número de neutrófilos ( $<500/\text{mm}^3$ ) e, ocasionalmente, pode estar  
4 associada à ingestão de medicamentos tais como, AINES e analgésicos não opioides  
5 (ANDRÈS & MALOISEL, 2008). O mecanismo causador da agranulocitose por  
6 fármacos é heterogêneo e ainda não é bem compreendido. Contudo, acredita-se que seja  
7 um fenômeno imunomediado por linfócitos CD8+ e células T específicas para linfócitos  
8 (ADAM et al., 2014). Supõe-se também que esses fármacos e seus metabólitos  
9 interagem com componentes da matriz extracelular e interferem na regulação da  
10 granulopoiese (GUEST & UETRECHT, 1999). Em animais de laboratório não há  
11 relatos da ocorrência de agranulocitose causada por dipirona, fato confirmado pelo  
12 experimento de NOVAK & FERGUSON (1966), que tentaram induzir agranulocitose  
13 em ratos utilizando dipirona, sem sucesso.

14 Outros efeitos da dipirona em humanos estão relacionados a alterações  
15 gastrointestinais como náusea, vômito, diarreia e dores abdominais. Não é recomendado  
16 o uso da dipirona em pessoas com doença hepática crônica, portadores de hepatite B,  
17 insuficiência hepática e insuficiência renal aguda (LEVY et al., 2001).

18

### 19 **Uso da dipirona em coelhos**

20 A dipirona é utilizada sistematicamente no controle da dor em coelhos em  
21 procedimentos pré, trans, e pós cirúrgicos (BAUMGARTNER et al., 2009;  
22 SCHUHMANN & COPE, 2014). A dose recomendada para leporinos varia entre 20 e  
23 50 mg/kg por vias intramuscular, intravenosa e subcutânea, administrada a cada quatro  
24 horas (BIBERACH et al., 2015). A dipirona apresenta-se também como uma opção no  
25 controle da dor em coelhos de experimentação quando são submetidos a procedimentos



1 que envolvam a lesão da fáscia, musculatura, cateterismo cardíaco, implante de *stents*,  
2 indução de aterosclerose e terapia gênica. O fármaco pode ser utilizado associada com  
3 opioides e AINES a fim de potencializar os efeitos analgésicos em procedimentos mais  
4 invasivos como toracotomia, laparotomias, nefrectomia uretostomia, transplantes e  
5 patologias como necrose, cirrose, e falha aguda do fígado (COULTER et al., 2009;  
6 BIBERACH et al., 2015).

7

## 8 **CONCLUSÃO**

9       Através desta revisão é possível observar avanços nas pesquisas, relacionado ao  
10 bem-estar dos animais de laboratório no diagnóstico, monitoramento e controle da dor.  
11 Estas ações, além de diminuir vieses nos resultados dos estudos, estão em conformidade  
12 com o princípio dos “3 R’s” de redução, refinamento e substituição de animais com  
13 atenção à qualidade de manutenção dos modelos submetidos à experimentação. A dor  
14 em animais de experimentação é um fenômeno que pode e deve ser controlado, sendo  
15 possível aplacá-la através do uso de fármacos analgésicos, como a dipirona e suas  
16 associações. Desta forma, garantem resultados representativos para a pesquisa,  
17 conciliando o uso de animais com o seu bem-estar.

18

## 19 **REFERÊNCIAS**

20 ADAM, J. The involvement of specific t cells in the pathogenesis of metamizole-  
21 induced agranulocytosis. **Clinical and Translational Allergy**, v.4, (Suppl 3), p.107,  
22 2014. Disponível em: <<http://doi.org/10.1186/2045-7022-4-S3-P107>>. Acesso em: 15  
23 mar. 2018. doi: 10.1186/2045-7022-4-S3-P107.  
24 ANDRÈS, E.; MALOISEL, F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute  
25 neutropenia. **Current Opinion Hematology**, v.15, n.1, p.15-21, 2008. Disponível em:

- 1 <<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=18043241>>. Acesso em: 15 mar. 2018. doi:  
2 10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9
- 3 AZEVEDO, A.S. et al. Use of chitosan and  $\beta$ -tricalcium phosphate, alone and in  
4 combination, for bone healing in rabbits. **Journal of Materials Science Materials in**  
5 **Medicine** (Online), v.25, p.481-486, 2014. Disponível em:<  
6 <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10856-013-5091-2>>. Acesso em: 15 mar.  
7 2018. doi: 10.1007/s10856-013-5091-2.
- 8 BARTH, T. et al. Avaliação de pirogênios em produtos de uso veterinário pelos testes  
9 da hipertermia em coelhos e do lisado de amebócitos do *Limulus*. **Ciência**  
10 **Rural** (online), v.37, n.1, p.190-194, 2007. Disponível em:  
11 <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782007000100030&lng=en&nrm=iso)  
12 [84782007000100030&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782007000100030&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 15 mar. 2018. doi:  
13 10.1590/S0103-84782007000100030.
- 14 BAUMGARTNER, C.M. et al. Cardiovascular effects of dipyrone and propofol on  
15 hemodynamic function in rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, v.70,  
16 n.11, p.1407-1415, 2009. Disponível em:  
17 <[https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.70.11.1407?url\\_ver=Z39.88-](https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.70.11.1407?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)  
18 [2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.70.11.1407?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)>. Acesso em:  
19 Acesso em: 15 mar. 2018. doi: 10.2460/ajvr.70.11.1407
- 20 BIBERACH, J.H. et al. **Pain management for laboratory animals**. 2<sup>a</sup> ed. 2015. 69p.
- 21 BROGDEN, R.N. Pyrazolone derivatives. **Drugs**. v.32, p.60-70. Suppl 4, 1986.
- 22 CARSTENS, E.; MOBERG, G.P. Recognizing pain and distress in laboratory  
23 animals. **ILAR Journal**, v.41, n.2, p.62-71, 2000. Disponível em:  
24 <<https://academic.oup.com/ilarjournal/article/41/2/62/746988>>. Acesso em: 07 abr.  
25 2018. doi: 10.1093/ilar.41.2.62

- 1 CHANDRASEKHARAN, N.V. et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by  
2 acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression.  
3 **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**,  
4 v.99, n.21, p.13926-13931, 2002. Disponível em:  
5 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC129799/>>. Acesso em: 15 dez. 2017.  
6 doi: 10.1073/pnas.162468699
- 7 COULTER, C.A. et al. Reported analgesic administration to rabbits, pigs, sheep, dogs  
8 and non-human primates undergoing experimental surgical procedures. **Laboratory**  
9 **Animals**, v.43, p.232–238, 2009. Disponível em:  
10 <<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1258/la.2008.008021>>. Acesso em: 15 jan.  
11 2018. doi: 10.1258/la.2008.008021
- 12 DEMARCO, G.J.; PASCOE, P.J. Anatomy, Physiology, and Effects of Pain. In: FISH,  
13 R.E. et al. **Anesthesia and analgesia in laboratory animals**. Amsterdam: Elsevier,  
14 2008, 2<sup>a</sup> ed, cap. 1, p.3-25.
- 15 DORETTO, M. et al. Dipyrone, a novel anticonvulsant agent? Insights from three  
16 experimental epilepsy models. **Neuroreport**, v.9, n.10. p.2415-2421, 1998. Disponível  
17 em: <<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=9694238>>. Acesso em: 12 dez. 2017.
- 18 EMEA. **Metamizole Summary Report The European Agency for the Evaluation of**  
19 **Medicinal Products Veterinary Medicines and Inspections**. União Europeia:  
20 Committe For Veterinary Medicinal Products, 2003. 10p. Disponível em:  
21 <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits  
22 \\_-\\_Report/2009/11/WC500015055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits<br/>22 _-_Report/2009/11/WC500015055.pdf)>. Acesso em: 02 dez. 2017.
- 23 FIELDS, H.L. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. **Annual Review of**  
24 **Neuroscience**, v.14, n.1, p.219–245, 1991. Disponível em:

1 <<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ne.14.030191.001251>>.  
2 Acesso em: 06 abr. 2018. doi: 10.1146/annurev.ne.14.030191.001251

3 GUEST, I.; UETRECHT, J. Drugs that induce neutropenia/agranulocytosis may target  
4 specific components of the stromal cell extracellular matrix. **Medical Hypotheses**, v.53,  
5 n.2, p.145-151, 1999. Disponível em <[https://www.medical-](https://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(98)90734-4/pdf)  
6 [hypotheses.com/article/S0306-9877\(98\)90734-4/pdf](https://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(98)90734-4/pdf)>. Acesso em: 20 mar. 2018. doi:  
7 10.1054/mehy.1998.0734

8 GULMEZ, S.E. et al. Airway smooth muscle relaxations induced by dipyron. **Pharmacology**,  
9 v.78, n.4, p.202-208, 2006. Disponível em:  
10 <<https://www.karger.com/Article/Abstract/96688>>. Acesso em: 23 fev. 2018. doi:  
11 10.1159/000096688.

12 GULMEZ, S.E. et al. Dipyron improves small airway function in asthmatic patients  
13 with moderate obstruction. **Journal of investigational allergology & clinical**  
14 **immunology**, v.17, n.4 p.242-248, 2007. Disponível em:  
15 <<http://www.jiaci.org/summary/vol17-issue4-num237>>. Acesso em: 12 dez. 2017.

16 HAMPSHIRE, V.; ROBERTSON, S. Using the facial grimace scale to evaluate rabbit  
17 wellness in post-procedural monitoring. **Lab Animal**. v.44 n.7 p.259-260, 2015.  
18 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091129>>. Acesso em: 16  
19 mai. 2018. doi: 10.1038/labam.806

20 HARVEY, R.J. et al. GlyR {alpha}3: An essential target for spinal PGE2-mediated  
21 inflammatory pain sensitization. **Science**, v.304, n.5672, p.884-887, 2004. Disponível  
22 em: <<http://science.sciencemag.org/content/304/5672/884.long>>. Acesso em: 03 mar.  
23 2018. doi: 10.1126/science.1094925

- 1 HELLYER, P.W. et al. Pain and its management. In: TRANQUILLI, W. J. et al. **Lumb**  
2 **& Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4<sup>a</sup> ed. Oxford: Blackwell, 2007.  
3 Cap.3, p.31-59.
- 4 HUBER, M. et al. Metamizole induced agranulocytosis revisited: results from the  
5 prospective berlin case control surveillance study. **European Journal of Clinical**  
6 **Pharmacology**, v.71, n.2, p.219-227, 2015. Disponível em:  
7 <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-014-1777-8>>. Acesso em: 05 dez.  
8 2017. doi: 10.1007/s00228-014-1777-8
- 9 IBANEZ, L. et al. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). **European**  
10 **Journal of Clinical Pharmacology**, v.60, n.11, p.821-829, 2005. Disponível em:  
11 <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-004-0836-y>>. Acesso em: 22 jan.  
12 2018. doi: 10.1007/s00228-004-0836-y.
- 13 KEATING, S.C.J. et al. Evaluation of EMLA Cream for Preventing Pain during  
14 Tattooing of Rabbits: Changes in Physiological, Behavioural and Facial Expression  
15 Responses. **PLOS ONE**, v.7, n.9, p.1-11, e44437, 2012. Disponível em:  
16 <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044437>>. Acesso  
17 em: 02 dez. 2016. doi:10.1371/journal.pone.0044437
- 18 LEACH & HEDENQVIST. **Rabbit Grimace Scale (RbtGS): The Manual**. 2012. 4f.  
19 Escola de Agricultura, Comida e Desenvolvimento Rural, Universidade de Newcastle,  
20 Newcastle. Disponível em: <<https://www.nc3rs.org.uk/rabbit-grimace-scale>>. Acesso  
21 em: 16 mai. 2018.
- 22 LEVY, M. et al. Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. **Clinical**  
23 **Pharmacokinetics**, v.28, n.3, p.216-234, 1995. Disponível em:  
24 <<https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003088-199528030-00004>>. Acesso  
25 em: 22 mai. 2017. doi: 10.2165/00003088-199528030-00004.

- 1 LEVY, M. et al. Impairment of the metabolism of dipyron in asymptomatic carriers of  
2 the hepatitis-B virus does not occur in rapid acetylators. **European Journal of Clinical**  
3 **Pharmacology**, v.57, n.6-7, p.461-465, 2001. Disponível em:  
4 <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs002280100341>>. Acesso em: 30 jan.  
5 2018. doi: 10.1007/s002280100341.
- 6 MAIER, C. Dipyron (metamizol) - a never ending story. **Acute Pain**, v.2, n.4, p.165-  
7 166, 1999. Disponível em:  
8 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136600719980014X>>. Doi:  
9 10.1016/S1366-0071(99)80014-X.
- 10 MALVAR, D.C. The antipyretic effect of dipyron is unrelated to inhibition of PGE(2)  
11 synthesis in the hypothalamus. **British Journal of Pharmacology**, v.162, n.6, p.1401-  
12 1409, 2011. Disponível em: <  
13 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058171/>>. Acesso em: 21 jan. 2018.  
14 doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01150.x
- 15 MEIRELLES, R.P.C. **Modelo Experimental de Radiodermatite em Coelhos**. 2015.  
16 73f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina, Universidade  
17 Federal de São Paulo, São Paulo.
- 18 MERIDA R.L. et al. Agranulocytosis from metamizole: a potential problem for the  
19 British population. **Revista Clínica Española**, v.209, n.4, p.176-179, 2009. Disponível  
20 em:  
21 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256509713104?via%3Dihub>>.  
22 Acesso em: 10 dez. 2017. doi: 10.1016/S0014-2565(09)71310-4
- 23 MOBERG, G.P. When does stress become distress?. **Lab Animal**, v.28, n.4, p.22-26,  
24 1999.

- 1 MOLONY, V.; KENT, J.E. Assessment of acute pain in farm animals using behavioral  
2 and physiological measurements. **Journal of Animal Science**, v.75, n.1, 266–272,  
3 1997. Disponível em:  
4 <[https://academic.oup.com/jas/articleabstract/75/1/266/4624919?redirectedFrom=fullte](https://academic.oup.com/jas/articleabstract/75/1/266/4624919?redirectedFrom=fulltext)  
5 xt>. Acesso em 12 dez. 2017. doi: 10.2527/1997.751266x
- 6 MUIR, W.W.III.; WOOLF, C.J. Mechanisms of pain and their therapeutic implications.  
7 **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.219, n.10, p.1346–1356,  
8 2001. Disponível em:  
9 <<https://avmajournals.avma.org/doi/10.2460/javma.2001.219.1346>>. Acesso 25 jan.  
10 2018. doi:10.2460/javma.2001.219.1346.
- 11 NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Recognition and Alleviation of Pain in**  
12 **Laboratory Animals**. Washington, DC: The National Academies Press, 2009.  
13 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32658/>>. Acesso em: 19  
14 mar. 2018. doi: <https://doi.org/10.17226/12526>.
- 15 NOWLAND, M.H. et al. In: ANDERSON, L.C. et al. **Laboratory Animal**  
16 **Medicine**. 3<sup>a</sup> ed. Amsterdam: Elsevier, 2015. Cap 10. p. 411-461.
- 17 NIKOLOVA, I. et al. Metamizole: A review profile of A well-known “forgotten” drug.  
18 Part I: Pharmaceutical and nonclinical profile. **Biotechnology & Biotechnological**  
19 **Equipment**, v.26, n.6, p.3329-3337, 2012. Disponível em:  
20 <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.5504/BBEQ.2012.0089>>. Acesso em: 23 jan.  
21 2018. doi: 10.5504/BBEQ.2012.0089
- 22 NOVAK, A.F.; FERGUSON, N.M. Attempts at Induced Agranulocytosis in Rats Using  
23 Dipyrone. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.55, n.11, p.1306-1308, 1966.  
24 Disponível em:

- 1 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354915355477>>. Acesso em:  
2 04 mar. 2017. doi: 10.1002/jps.2600551129
- 3 PIERRE, S.C. et al. Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. **British Journal of**  
4 **Pharmacology**, v.151, n.4, p.494-503, 2007. Disponível em:  
5 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2013970/>>. Acesso em 03 fev. 2018.  
6 doi: 10.1038/sj.bjp.0707239
- 7 REECE, W. O. (Ed.). **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 13. ed. Rio de  
8 Janeiro: Guanabara Koogan, 740 p. 2017.
- 9 ROGOSCH, T. et al. Novel bioactive metabolites of dipyron (metamizol). **Bioorganic**  
10 **& Medicinal Chemistry**, v.20, n.1, p.101-107, 2012. Disponível em:  
11 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089611009643?via%3Dihub>>.  
12 Acesso em: 20 dez 2017. doi: 10.1016/j.bmc.2011.11.028
- 13 SCHUHMANN, B.; COPE, I. Medical treatment of 145 cases of gastric dilatation in  
14 rabbits. **The Veterinary record**, v.175, n.19, p.484, 2014. Disponível em:  
15 <<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/early/2014/07/10/vr.102491>>. Acesso em 25  
16 abr. 2018. doi: 10.1136/vr.102491
- 17 SAITO, V.M. et al. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new  
18 perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?. **Revista Brasileira**  
19 **de Psiquiatria**, v.32, (Suppl.1), S7-14, 2010. Disponível em:  
20 <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v32s1/a04v32s1.pdf>> Acesso em: 12 dez. 2017.  
21 doi:10.1590/S1516-44462010000500004
- 22 STASIAK, K.L. et al. Species-Specific Assessment of Pain in Laboratory Animal.  
23 **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v.42, n.4,  
24 p13-20, 2003. Disponível em:

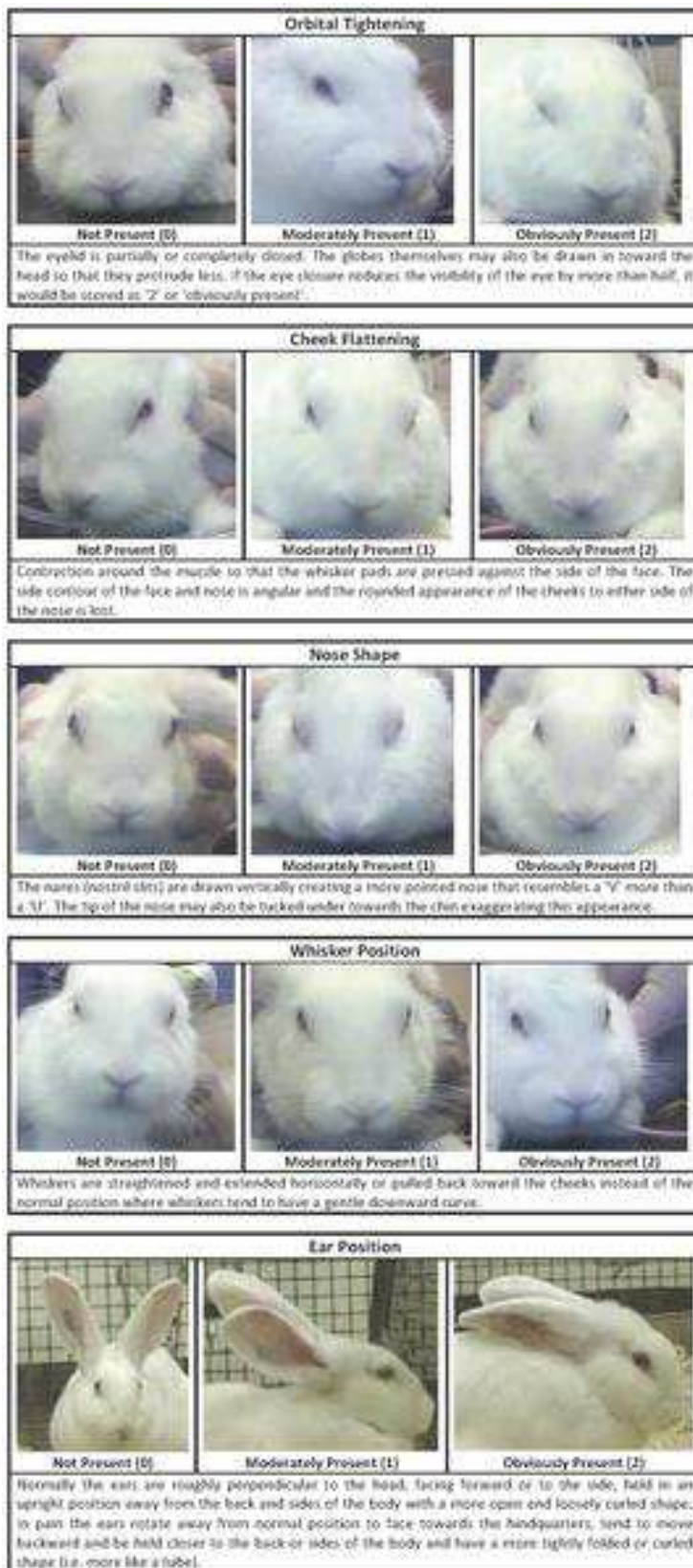


- 1 <<http://www.ingentaconnect.com/contentone/aalas/jaalas/2003/00000042/00000004/art>  
2 00004>. Acesso em: 12 dez. 2017
- 3 SILVA, A.M. et al. Evaluation of the rabbit as a model for Chagas disease - II:  
4 histopathologic studies of the heart, digestive tract and skeletal muscle. **Memórias do**  
5 **Instituto Oswaldo Cruz**, v.91, n.2, p.199-206, 1996. Disponível em:  
6 <<https://dx.doi.org/10.1590/S0074-02761996000200015>>. Acesso em: 12 jan. 2018.
- 7 SONOHATA, M. et al. Actions of noradrenaline on substantia gelatinosa neurones in  
8 the rat spinal cord revealed by in vivo patch recording. **The Journal of Physiology**,  
9 v.555, n.2, p. 515–526, 2004. Disponível em:  
10 <<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jphysiol.2003.054932>>.  
11 Acesso em: 28 dez. 2017. doi: 10.1113/jphysiol.2003.054932.
- 12 TORTORICI, V.; VANEGAS, H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone)  
13 microinjections into the periaqueductal grey of rats. **European Journal Neuroscience**,  
14 v.12, n.11, p.4074-4080, 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1046/j.1460-](https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00295.x)  
15 9568.2000.00295.x>. Acesso em: 05 dez 2017.
- 16 VALE, N. Desmistificando o uso da dipirone. In: CAVALCANTE, I.L, et al. **Medicina**  
17 **Perioperatoria**. Rio de Janeiro, SAERJ. 2006. Cap. 126, p.1107-1123.
- 18 YOSHIMURA, M.; FURUE, H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the  
19 descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. **Journal of**  
20 **pharmacological sciences**, v.101, n.2, p.107–117, 2006. Disponível em:  
21 <https://doi.org/10.1254/jphs.CRJ06008X>. Acesso em 26 abr. 2016.
- 22 VLAHOV, V. et al. Pharmacokinetics of metamizol metabolites in healthy subjects  
23 after a single oral dose of metamizol sodium. **European Journal of Clinical**  
24 **Pharmacology**, v.38, n.1, p.61-65, 1990. Disponível em:  
25 <https://doi.org/10.1007/BF00314805>. Acesso em: 15 nov. 2017.

- 1 ZYLBER-KATZ, E. et al. Formation and excretion of dipyron metabolites in man.
- 2 **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.42, n.2. p.187-191, 1992. Disponível
- 3 em: <https://doi.org/10.1007/BF00278482>. Acesso em 26 nov.2017.

4

1



2

3 Figura 1 - Escala Facial de dor em coelhos proposta por KEATING et al. (2012).

1

2

3

4

5

6

7

#### **4. CAPÍTULO II**

8

9

### **EFEITOS NEUROTÓXICOS E SISTÊMICOS DA DAPIRONA**

10

#### **ADMINISTRADA PELA VIA EPIDURAL EM COELHOS**

11

“Neurotoxic and systemic effects of dipyrone by epidural administration in rabbits”

12

**(Artigo submetido à revista Ciência Rural, Qualis B1)**

13

1 **Efeitos neurotóxicos e sistêmicos da dipirona administrada pela via epidural em**  
2 **coelhos**

3 **Neurotoxic and systemic effects of dipyron by epidural administration in rabbits**

4  
5 **RESUMO**

6 Os objetivos deste estudo foram verificar e avaliar a presença de alterações neurotóxicas  
7 e sistêmicas causadas pela administração de dipirona por via epidural, em coelhos. Doze  
8 coelhas híidas foram igualmente e aleatoriamente distribuídas em dois grupos, que  
9 receberam (via epidural) água para injeção ( $0.3 \text{ mL kg}^{-1}$ ) (grupo controle, GC) ou  
10 dipirona ( $1 \text{ mg kg}^{-1}$ ) + água para injeção ( $0.3 \text{ mL kg}^{-1}$ ) (grupo dipirona, GD). Foram  
11 avaliadas as frequências cardíaca (FC) e respiratória ( $f$ ), temperatura (TC) e a presença  
12 de alterações neurológicas antes da administração dos fármacos (M0), a cada 15 min,  
13 até 60 min (M15, M30, M45 e M60), e em três, seis, 12 e 24 h (H3, H6, H12 e H24)  
14 após a injeção epidural; as avaliações hematológicas foram em M0 e H24. Foi realizada  
15 eutanásia em dois animais de cada grupo 24 h, três e sete dias após o início do  
16 experimento para avaliar possíveis lesões medulares. As diferenças observadas nos  
17 parâmetros fisiológicos não foram sugestivas de efeitos adversos da dipirona. Não  
18 foram observadas alterações hematológicas relevantes. Nenhuma alteração foi  
19 observada nos exames neurológicos. Em ambos os grupos, foi observada a presença de  
20 astrócitos com núcleos avolumados e vesiculosos nos dois segmentos medulares  
21 estudados. A administração epidural lombossacra de dipirona não causa efeitos  
22 neurotóxicos e sistêmicos em coelhos na dose de  $1 \text{ mg kg}^{-1}$ .

23 **Palavras-chave:** Leporino; neurotoxicidade; injeção peridural; metamizol.

24

25

## 1 ABSTRACT

2 The aims of this study were to diagnostic and evaluate the presence of neurotoxic and  
3 systemic alterations caused by epidural administration of dipyrone in rabbits. Twelve  
4 healthy rabbits were equally and randomly distributed into two groups, which received  
5 epidurally water for injection ( $0.3 \text{ mL kg}^{-1}$ ) (control group, CG) or dipyrone ( $1 \text{ mg kg}^{-1}$ )  
6 + water for injection ( $0.3 \text{ mL kg}^{-1}$ ) (dipyrone group, DG). Heart and respiratory rates,  
7 temperature, and neurological abnormalities were assessed prior to drug administration  
8 (M0), every 15 min, until 60 min (M15, M30, M45, and M60), and at three, six, 12, and  
9 24 h (H3, H6, H12 and H24) after epidural injection; the hematological evaluation were  
10 at M0 and H24. Euthanasia was performed in two animals from each group 24 h, three,  
11 and seven days after the start of the experiment to evaluate possible spinal cord injury.  
12 The observed differences in the physiological parameters were not suggestive of  
13 adverse effects of dipyrone. No relevant hematological change was observed. No  
14 change was observed in the neurological examination. In both groups, the presence of  
15 astrocytes with enlarged and vesiculous nuclei was observed in the two spinal segments  
16 studied. The lumbosacral epidural administration of dipyrone does not cause neurotoxic  
17 and systemic effects in rabbits at a dose of  $1 \text{ mg kg}^{-1}$ .

18 **Key words:** Leporids; neurotoxicity; epidural injection; metamizol.

19

## 20 INTRODUÇÃO

21 A utilização da dipirona, também denominada metamizol, como analgésico, é  
22 muito estudada para o tratamento de dores agudas e crônicas em diversas espécies  
23 animais e no homem, com o intuito de entender o seu modo e local de ação, que até o  
24 momento estão parcialmente indefinidos, devido à ação em diversos sítios de  
25 antinocicepção.

1 A dipirona apresenta potentes propriedades analgésicas, antipiréticas e  
2 antiespasmódicas as quais estão relacionadas à inibição da enzima COX-3, sistema  
3 endocanabionóide e opioidérgico endógeno. (TORTORICI & VANEGAS, 2000;  
4 CHANDRASEKHARAN et al., 2002; SAITO et al., 2010)

5 A principal vantagem da administração de analgésicos por via epidural é a  
6 minimização dos efeitos adversos destes, pois usualmente é utilizada uma dose inferior  
7 que as outras vias (TAMANHO et al., 2009). Todavia, é necessário avaliar a toxicidade  
8 de qualquer substância que será colocada em contato com a medula espinhal, uma vez  
9 que cada fármaco possui características químicas diferentes, podendo causar lesões  
10 medulares (MOURA et al., 2015). A utilização de coelhos em testes farmacológicos é  
11 frequente, uma vez que há uniformidade de reações nas provas experimentais  
12 (BAUMGARTNER et al., 2011).

13 Devido à escassez de pesquisas avaliando a utilização de dipirona por via  
14 epidural em coelhos, é pertinente, portanto, avaliar a toxicidade dessa substância por  
15 essa via. Objetivou-se com este estudo verificar e avaliar a presença de alterações  
16 neurotóxicas e sistêmicas da administração da dipirona pela via epidural, em coelhos.

17

## 18 MATERIAL E MÉTODOS

19 Foram utilizadas 12 coelhas não castradas, hípidas, da raça Nova Zelândia, com  
20 aproximadamente seis meses de idade, pesando  $2,2 \pm 0,4$  kg, e adquiridas no Instituto de  
21 Pesquisa de Fármacos e Medicamentos da Universidade Federal da Paraíba, João  
22 Pessoa, PB. A higidez foi comprovada com base no exame clínico completo e em  
23 exames laboratoriais (hemograma e bioquímica sérica hepática<sup>a</sup> – fosfatase alcalina e  
24 aspartato aminotransferase – e renal<sup>a</sup> – ureia e creatinina, como também parasitológico  
25 de fezes).

1 Os animais foram mantidos em gaiolas individuais durante 15 dias para  
2 adaptação, recebendo água, feno e ração comercial<sup>b</sup> para leporídeos *ad libitum*, em  
3 ambiente com temperatura controlada de 22 +/- 2°C, umidade relativa do ar de 50 a  
4 60% e ciclo claro/escuro 12:12 horas (claro: 7:00 às 19:00h).

5 Foram compostos dois grupos por randomização simples e equitativamente, nos  
6 quais foram administradas as seguintes soluções: Grupo Dipirona (GD) - administrou-  
7 se, por via epidural lombossacra, dipirona 50%<sup>c</sup> na dose de 1mg kg<sup>-1</sup>, diluída em água  
8 para injeção<sup>d</sup> de modo a compor um volume total de 0,3mL kg<sup>-1</sup>; e Grupo Controle  
9 (GC) - administrou-se, por via epidural lombossacra, água para injeção num volume de  
10 0,3mL kg<sup>-1</sup>.

11 No dia do experimento os animais foram pesados e submetidos à tricotomia das  
12 orelhas e da região dorsal lombossacra. Posteriormente, foi feita a cateterização da veia  
13 marginal da orelha esquerda com cateter 22G<sup>e</sup> para anestesia geral com *bolus* de  
14 Propofol<sup>f</sup> em sistema dose-efeito e somente após a confirmação do plano anestésico  
15 cirúrgico os animais foram colocados em decúbito esternal com os membros pélvicos  
16 estendidos cranialmente para a administração epidural da solução. Após antissepsia com  
17 solução de Clorexidine a 0,5%<sup>g</sup>, foi realizada a punção epidural lombossacra  
18 empregando uma agulha de Tuohy 24G<sup>h</sup> que foi inserida no espaço intervertebral  
19 lombossacro até ultrapassar o ligamento amarelo e atingir o espaço epidural. A  
20 localização correta da agulha foi confirmada pela ausência de resistência à  
21 administração das soluções e de extravasamento de líquido, o qual indicaria a posição da  
22 agulha no espaço subaracnóideo. A aplicação foi realizada em um tempo padronizado  
23 de um minuto, pelo mesmo anestesista, o qual não tinha conhecimento sobre o  
24 protocolo utilizado. Os animais permaneceram em decúbito esternoabdominal por 10  
25 minutos para difusão uniforme da solução administrada.



1 Os seguintes parâmetros foram avaliados: frequência cardíaca (FC), em  
2 batimentos por minuto, utilizando-se um estetoscópio<sup>i</sup> por ausculta indireta; frequência  
3 respiratória (*f*), em movimentos por minuto, pela observação dos movimentos torácicos;  
4 e temperatura corporal (TC), em °C, mensurada com um termômetro clínico digital<sup>j</sup>  
5 inserido no reto do animal. Foram considerados os seguintes momentos experimentais:  
6 imediatamente antes da administração dos fármacos (M0), 15, 30, 45 e 60 minutos  
7 (M15, M30, M45 e M60) e três, seis, 12 e 24 horas após a administração epidural da  
8 solução (H3, H6, H12 e H24).

9 No M0 e H24 foi coletado 1mL de sangue da veia marginal da orelha esquerda  
10 do animal para as avaliações hematológicas: número total de hemácias (He),  
11 hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), concentração  
12 de hemoglobina corpuscular média (CHCM), número de plaquetas, proteínas  
13 plasmáticas totais (PPT), número total de leucócitos, neutrófilos segmentados,  
14 linfócitos, eosinófilos e monócitos.

15 Os exames neurológicos foram realizados nos momentos das avaliações  
16 paramétricas observando-se alterações comportamentais, desordens de defecação e/ou  
17 micção, função motora e presença ou ausência de dor superficial, pelo mesmo  
18 pesquisador que não sabia a qual grupo cada animal pertencia. A função motora foi  
19 avaliada por meio de escores: 3 = movimento normal dos membros pélvicos; 2 =  
20 assimetria e limitação para sustentar o corpo e para deambular por alteração nos  
21 membros pélvicos; 1 = inabilidade para sustentar o corpo; e 0 = paralisia dos membros  
22 pélvicos (DRUMMOND & MOORE, 1989). A dor superficial e profunda foi avaliada  
23 com uma pinça hemostática<sup>k</sup>, fechada até a primeira trava da cremalheira por meio de  
24 pinçamento das pregas interdigitais dos membros pélvicos, bem como da pele da região  
25 dos dermatomos sacrais, lombares, torácicos e da orelha. A presença de dor superficial e

1 profunda foi caracterizada por: retração do membro, mudança de postura e vocalização  
2 após a aplicação do estímulo. Exacerbação, diminuição ou ausência de dor superficial e  
3 profunda foi classificada como alteração neurológica leve, moderada ou severa segundo  
4 metodologia adaptada de FELIPE et al. (2017).

5 Para identificação de lesões medulares, dois animais de cada grupo foram  
6 escolhidos aleatoriamente, por randomização simples, e submetidos à eutanásia nos  
7 momentos 24 horas (E1), três (E2) e sete (E3) dias após o experimento e encaminhados  
8 para necropsia no Laboratório de Patologia Animal da Universidade Federal de  
9 Campina Grande (LPA/UFCG) – Campus de Patos-PB. Para tal os animais foram  
10 anestesiados com xilazina<sup>l</sup> (5mg kg<sup>-1</sup>) e cetamina<sup>m</sup> (40mg kg<sup>-1</sup>), por via intramuscular,  
11 seguidas, 15 minutos após, por propofol, por via intravenosa (IV), em sistema dose  
12 efeito até que o animal atingisse um plano anestésico profundo (FLECKNEL et al.,  
13 2013), e, dois minutos após, por cloreto de potássio<sup>n</sup> (100mg kg<sup>-1</sup>) também IV,  
14 obedecendo às normas do Conselho Federal de Medicina Veterinária (BRASIL, 2012).  
15 A remoção da medula foi feita em tempo inferior a três minutos após a confirmação do  
16 óbito, seguindo a técnica rotineira do LPA conforme metodologia adaptada de Barros  
17 (1988). Como forma de padronização da amostra, segmentos de 5mm da medula dos  
18 espaços entre as vértebras cervicais C4 e C5, torácicas T12 e T13, e lombares, entre L6  
19 e L7 foram coletados e fixados em formaldeído a 10% tamponado<sup>o</sup> por 12 dias. Os  
20 segmentos foram clivados e lâminas de microscopia foram confeccionadas e coradas  
21 com hematoxilina e eosina e avaliadas pelo mesmo patologista, o qual não tinha  
22 conhecimento sobre o grupo experimental ao qual cada animal pertencia. Quaisquer  
23 alterações histopatológicas observadas foram registradas e atribuídos escores: 1 –  
24 discreto; 2 – moderado; 3 – acentuado.

1 Para análise estatística, inicialmente, as variáveis FC, *f*, TC, e os dados  
2 hematológicos foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para a  
3 comparação entre os momentos, foi utilizada a análise de variância de duas vias,  
4 seguida pelo teste de Tukey para os dados paramétricos ou o teste de Friedman, para os  
5 não paramétricos. Nos casos de apenas dois momentos de avaliação, utilizou-se o teste t  
6 de Student ou o de Wilcoxon. A comparação entre os grupos foi realizada empregando  
7 o teste-t de Student para amostras independentes ou o U-Mann-Withney. Os dados  
8 paramétricos são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão e os não paramétricos  
9 como mediana  $\pm$  intervalo interquartílico. As variáveis foram avaliadas ao nível de 5%  
10 de significância empregando-se o programa BioEstat 5.0.

11

## 12 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

13 A média de peso dos animais do GD foi de  $2,3 \pm 0,4\text{kg}$  e do GC foi de  $2,1 \pm$   
14  $0,5\text{kg}$ , não havendo diferença significativa entre os grupos, mostrando que houve uma  
15 uniformidade quanto ao peso e, conseqüentemente, quanto aos volumes administrados  
16 de solução (GD =  $0,64 \pm 0,15\text{mL}$ ; GC =  $0,69 \pm 0,12\text{mL}$ ).

17 Não houve diferença significativa na FC entre grupos, porém esta variou em  
18 alguns momentos dentro de cada grupo. Houveram diferenças significativas inter e  
19 intragrupos na temperatura (Tabela 1). Tais achados não apresentam relevância clínica,  
20 uma vez que os valores de FC e TC permaneceram dentro dos limites de referência para  
21 a espécie (FLECKNEL et al., 2013). Em relação à *f* não foram observadas diferenças  
22 significativas entre os momentos dentro de cada grupo, porém houve diferenças entre  
23 grupos no M15, M30, H3 e H12, onde a *f* se mostrou menor no GC (Tabela 1).  
24 Acredita-se que tais diferenças tenham ocorrido devido a variações individuais. Em  
25 todos os momentos nos grupos estudados a *f* manteve-se acima dos limites fisiológicos

1 para a espécie, devido provavelmente ao estresse provocado nos animais pela contenção  
2 física (NOWLAND et al., 2015). Segundo Orlando et al. (2012), a neurotoxicidade pode  
3 ser refletida em sinais sistêmicos, desta forma, as avaliações destes parâmetros auxiliam  
4 na interpretação dos resultados.

5 Não foram observadas diferenças significativas inter ou intragrupos em relação  
6 ao número de hemácias, ao VCM e ao CHCM (Tabela 2), mantendo-se as médias  
7 dentro dos níveis de referência para coelhos sugerindo-se que a administração de  
8 dipirona pela via epidural, na dose utilizada, não causa alterações nos referidos  
9 parâmetros (SPINELLI et al., 2012).

10 Em relação aos valores de hemoglobina observou-se que no GD esta aumentou  
11 no H24 em relação ao M0 e que em ambos os momentos (M0 e H24) a média do GD foi  
12 maior que a do GC. Os valores de hematócrito variaram significativamente no GC entre  
13 M0 e H24 e entre grupos no H24, mostrando-se maior no GD comparativamente ao GC.  
14 A PPT aumentou estatisticamente em H24 comparativamente ao M0 em ambos os  
15 grupos, não havendo diferença significativa entre os mesmos. Os parâmetros de  
16 hemoglobina, hematócrito e PPT permaneceram dentro do padrão fisiológico para a  
17 espécie (SPINELLI et al., 2012). As alterações dentro dos momentos em ambos os  
18 grupos podem ser justificadas devido a variações individuais, visto que não foram  
19 extrapolados os valores de referência para a espécie.

20 Não houve variação significativa intragrupos no número de plaquetas no M0 ou  
21 no H24, porém houve diferença estatística entre grupos no M0. Sabe-se que em cães,  
22 por exemplo, as plaquetas expressam apenas a enzima COX-1, assim, acredita-se que o  
23 impacto de um AINE sobre tais células esteja diretamente relacionado com a sua  
24 seletividade por essa enzima, nessa espécie (KAY-MUGFORD et al., 2000). Apesar de  
25 em humanos a dipirona apresentar efeito inibitório sobre a COX-1, podendo afetar a

1 agregação plaquetária, tal característica não pode ser extrapolada para as outras espécies  
2 uma vez que existe uma grande variabilidade da seletividade dos AINEs entre os  
3 animais (HINZ et al., 2007). A ausência de alterações no número de plaquetas no  
4 presente estudo sugere uma segurança do ponto de vista de hemostasia, quando do  
5 emprego da dipirona pela via epidural, na dose utilizada, em coelhos.

6 Não foram observadas diferenças inter ou intragrupos quanto ao número total de  
7 leucócitos, monócitos, eosinófilos e linfócitos. Quanto aos neutrófilos segmentados, no  
8 M0 a média do GC foi significativamente maior que a do GD, porém todas as células do  
9 leucograma mantiveram-se entre os limites de referência para a espécie (SPINELLI et  
10 al., 2012).

11 Nenhuma alteração comportamental ou disfunção relacionada à micção ou  
12 defecação foi observada. A função motora esteve normal (score 3) em todos os  
13 momentos em ambos os grupos, bem como a sensibilidade dolorosa. A ausência de  
14 alterações neurológicas relevantes está em concordância com FELIPE et al. (2017) ao  
15 avaliar os efeitos sistêmicos e neurotóxicos do meloxicam administrado por via epidural  
16 em coelhos. Tais resultados sugerem uma segurança da administração da dipirona pela  
17 via epidural, quando administrada na dose em estudo, do ponto de vista de  
18 neurotoxicidade.

19 Em relação à histopatologia, verificou-se a presença de astrócitos com núcleos  
20 aumentados de volume e vesiculosos, apresentando-se escores 1, 2 e 3, nos dois  
21 segmentos medulares estudados, em ambos os grupos. Estes estavam dispostos de forma  
22 individual ou em grupos que variavam de duas a cinco células (Figura 1). Não houve  
23 diferença significativa entre grupos, entre segmentos medulares ou entre momentos de  
24 eutanásia quanto a tais escores. De acordo com YOUNG (2014) os astrócitos tornam-se  
25 hipertróficos e proliferativos formando a cicatriz glial, a qual constitui uma barreira

1 física e química efetiva para a regeneração da medula espinhal após quaisquer traumas  
2 no local, o que pode explicar a presença de astrócitos após a administração das soluções  
3 em ambos os grupos.

4

## 5 **CONCLUSÃO**

6 A administração de dipirona via epidural em coelhos mostrou-se segura do ponto  
7 de vista neurológico e sistêmicos na dose de  $1\text{mg kg}^{-1}$ .

8

## 9 **FONTES DE AQUISIÇÃO**

10 <sup>a</sup> Labtest, Labtest Diagnóstica S/A.

11 <sup>b</sup> Rações Algomix, Algomix.

12 <sup>c</sup> Dipirona 500mg/mL, Teuto.

13 <sup>d</sup> Água para injeção, Equiplex Indústria Farmacêutica.

14 <sup>e</sup> Cateter Nipro 22G, Nipro Medical LTDA.

15 <sup>f</sup> Propovan 1%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

16 <sup>g</sup> Riohex 0,5%, Rioquímica.

17 <sup>h</sup> Agulha Epidural 24G 3 1/2 Tuohy, Becton Dickinson.

18 <sup>i</sup> Estetoscópio Littman Clássico II Pediátrico, WMB Comércio Eletrônico Ltda.

19 <sup>j</sup> Termômetro digital com ponta rígida, THGT150B.

20 <sup>k</sup> Pinça hemostática de Crile reta, 14 cm, Rhosse.

21 <sup>l</sup> Xilazin injetável 2%, Syntec.

22 <sup>m</sup> Cetamin injetável 10%, Syntec.

23 <sup>n</sup> Solução de cloreto de potássio 19,1%, Isofarma.

24 <sup>o</sup> Formol Tamponado 10% , Indalabor - Indaiá Laboratório Farmacêutico Ltda.

25

## 26 **COMITÊ DE ÉTICA**

27 O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da  
28 Universidade Federal de Campina Grande (protocolo CEP n° 029/2017).

29

## 30 **REFERÊNCIAS**

31 BARROS, C.S.L. **Guia de necropsia dos mamíferos domésticos**. Santa Maria:

32 Biblioteca Central da UFSM, 1988. 48 p.

- 1 BAUMGARTNER, C.M. et al. Cardiovascular effects of dipyrone and propofol on  
2 hemodynamic function in rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, v.70,  
3 n.11, p.1407-1415, 2009. Disponível em:  
4 <[https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.70.11.1407?url\\_ver=Z39.88-](https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.70.11.1407?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)  
5 2003&rfr\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\_dat=cr\_pub%3Dpubmed>. Acesso em:  
6 Acesso em: 15 mar. 2018. doi: 10.2460/ajvr.70.11.1407
- 7 BRASIL, Conselho Federal de Medicina Veterinária. **Guia brasileiro de boas práticas**  
8 **em eutanásia em animais - conceitos e procedimentos recomendados**. Brasília, 2012.  
9 1v.
- 10 CHANDRASEKHARAN, N.V. et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by  
11 acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and  
12 expression. **PNAS**, v.99, n.21, p.13926–13931, 2002. Disponível em:  
13 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC129799/pdf/pq2102013926.pdf>>.  
14 Acesso em: 12 mai. 2017. doi: 10.1073/pnas.162468699.
- 15 DRUMMOND, J.C.; MOORE, S.S. The influence of dextrose administration on  
16 neurological outcome after spinal cord temporary ischemia in the rabbit.  
17 **Anesthesiology**, v.70, n.1, p.64-70, 1989. Disponível em: <[http://ether.stanford.edu/](http://ether.stanford.edu/library/neuroanesthesia/Journal%20Articles/Moore_The%20influence%20of%20dextrose%20administration.pdf)  
18 [library/neuroanesthesia/Journal%20Articles/Moore\\_The%20influence%20of%20dextro](http://ether.stanford.edu/library/neuroanesthesia/Journal%20Articles/Moore_The%20influence%20of%20dextrose%20administration.pdf)  
19 [se%20administration.pdf](http://ether.stanford.edu/library/neuroanesthesia/Journal%20Articles/Moore_The%20influence%20of%20dextrose%20administration.pdf)>. Acesso em: 20 mai. 2017. doi: 2912317.
- 20 FELIPE, G.C. et al. Systemic and neurotoxic effects of epidural meloxicam in rabbits.  
21 **Ciência Rural**, v.47, n.5, p.1-7, 2017. Disponível em:  
22 <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v47n5/1678-4596-cr-47-05-e20160177.pdf>>. Acesso em:  
23 10 mai. 2017. doi: 0.1590/0103-8478cr20160177.

- 1 FLECKNELL, P.A. et al. Animais de laboratório. In: TRANQUILLI, W.J. et al. **Lumb**  
2 **e Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. p.  
3 837-859.
- 4 HINZ, B. et al. Dipyron e elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in  
5 humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. **Faseb Journal**, v.21,  
6 n.10, p.2343-2351, 2007. Disponível em:  
7 <<http://www.fasebj.org/content/21/10/2343.full.pdf+html>>. Acesso em: 20 mai.  
8 2017. doi: 10.1096/fj.06-8061.
- 9 KAY-MUGFORD, P.A. et al. Cyclooxygenase expression in canine platelets and  
10 Madin-Darby canine kidney cells. **American Journal Veterinary Research**, v.61,  
11 n.12, p.1512-1516, 2000. Disponível em:  
12 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11131590>>. Acesso em: 20 mai. 2017. doi:  
13 11131590.
- 14 MOURA, L.F.L. et al. Subarachnoid meloxicam does not inhibit the mechanical  
15 hypernociception on carrageenan test in rats. **Brazilian Journal of Anesthesiology**,  
16 v.65, n.2, p.124-129, 2015. Disponível em:  
17 <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942015000200124&script=sci_arttext)  
18 [70942015000200124&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942015000200124&script=sci_arttext)>. Acesso em: 20 mai. 2016. doi:  
19 10.1016/j.bjane.2013.10.020.
- 20 NOWLAND, M.H. et al. In: ANDERSON, L.C. et al. **Laboratory Animal**  
21 **Medicine**. 3<sup>a</sup> ed. Amsterdam: Elsevier, 2015. Cap 10. p. 411-461.
- 22 ORLANDO, C.F. et al. Neurotoxicidade induzida por analgésicos: revisão de literatura.  
23 **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v.16, n.3, p.139-148, 2012. Disponível  
24 em: <<http://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/4968/2894>>. Acesso em: 05  
25 jan. 2016. doi: 10.25110/arqsaude.v16i3.2012.4968.



- 1 SAITO, V.M. et al. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new  
2 perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?. **Revista Brasileira**  
3 **de Psiquiatria**, v.32, (Suppl.1), S7-14, 2010. Disponível em:  
4 <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v32s1/a04v32s1.pdf>> Acesso em: 12 dez. 2017.  
5 doi:10.1590/S1516-44462010000500004
- 6 SPINELLI, M.O. et al. Parâmetros hematológicos normais em coelhos Nova Zelândia  
7 do biotério da Faculdade de Medicina da USP. **Revista da Sociedade Brasileira de**  
8 **Ciência em Animais de Laboratório**, v.1, n.3, p.224-228, 2012. Disponível em:  
9 <<http://revistas.bvs-vet.org.br/RESBCAL/article/view/3120/2604>>. Acesso em: 20 mai.  
10 2017.
- 11 TAMANHO, R. B.; OLESKOVICZL, N.; MORAES, A. N.; FLÔRES, F. N.;  
12 DALLABRIDA, A. D.; REGALIN, D.; CARNEIRO, R.; PACHECO, A. D.; ROSA, A.  
13 C. Anestesia epidural cranial com lidocaína e morfina para campanhas de castração em  
14 cães. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, p. 115-122, 2009. Disponível em:  
15 <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v40n1/a424cr1916.pdf>>. Acesso em: 12/04/2017.
- 16 TORTORICI, V.; VANEGAS, H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone)  
17 microinjections into the periaqueductal grey of rats. **European Journal Neuroscience**,  
18 v.12, n.11, p.4074-4080, 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1046/j.1460-](https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00295.x)  
19 [9568.2000.00295.x](https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00295.x)>. Acesso em: 05 dez 2017.
- 20 YOUNG, W. Spinal cord regeneration. **Cell Transplantation**, v.23, n.4-5, p.573-611,  
21 2014. Disponível em:  
22 <[http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/cog/09636897/v23n4/s19.pdf?ex](http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/cog/09636897/v23n4/s19.pdf?expires=1496394578&id=90801269&titleid=5476&accname=Guest+User&checksum=B0941079AAB0ED9F5DC3FFA6C1EF5147)  
23 [pires=1496394578&id=90801269&titleid=5476&accname=Guest+User&checksum=B](http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/cog/09636897/v23n4/s19.pdf?expires=1496394578&id=90801269&titleid=5476&accname=Guest+User&checksum=B0941079AAB0ED9F5DC3FFA6C1EF5147)  
24 [0941079AAB0ED9F5DC3FFA6C1EF5147](http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/cog/09636897/v23n4/s19.pdf?expires=1496394578&id=90801269&titleid=5476&accname=Guest+User&checksum=B0941079AAB0ED9F5DC3FFA6C1EF5147)>. Acesso em: 20 mai. 2017. doi:  
25 0.3727/096368914X678427.

1 Tabela 1 - Média  $\pm$  desvio padrão da frequência cardíaca (FC) e da temperatura corporal (TC) e mediana  
 2  $\pm$  desvio interquartilico da frequência respiratória ( $f$ ) em coelhos submetidos à administração de água para  
 3 injeção ( $0,3\text{mL kg}^{-1}$ ) (GC) ou dipirona ( $1\text{mg kg}^{-1}$ ) diluída em água para injeção para  $0,3\text{mL kg}^{-1}$  (GD),  
 4 pela via epidural.

Momen tos	FC (bpm)		$f$ (mpm)		TC ( $^{\circ}\text{C}$ )	
	GC	GD	GC	GD	GC	GD
<b>M0</b>	$224 \pm 37^{\text{Aa}}$	$213 \pm 25^{\text{ABa}}$	$114 \pm 26^{\text{Aa}}$	$122 \pm 45^{\text{Aa}}$	$38,9 \pm 0,2^{\text{Aba}}$	$39,1 \pm 0,5^{\text{Aa}}$
<b>M15</b>	$216 \pm 18^{\text{ABa}}$	$239 \pm 24^{\text{Aa}}$	$96 \pm 47^{\text{Aa}}$	$142 \pm 39^{\text{Ab}}$	$38,8 \pm 0,3^{\text{Aa}}$	$39,2 \pm 0,5^{\text{Aa}}$
<b>M30</b>	$222 \pm 16^{\text{Aa}}$	$215 \pm 20^{\text{ABa}}$	$114 \pm 13^{\text{Aa}}$	$182 \pm 13^{\text{Ab}}$	$38,9 \pm 0,4^{\text{Aba}}$	$39,7 \pm 0,7^{\text{ABb}}$
<b>M45</b>	$215 \pm 23^{\text{ABa}}$	$223 \pm 21^{\text{ABa}}$	$120 \pm 48^{\text{Aa}}$	$161 \pm 42^{\text{Aa}}$	$38,9 \pm 0,4^{\text{Aba}}$	$39,7 \pm 0,8^{\text{ABb}}$
<b>M60</b>	$222 \pm 30^{\text{Aa}}$	$233 \pm 17^{\text{ABa}}$	$122 \pm 80^{\text{Aa}}$	$176 \pm 30^{\text{Aa}}$	$39,1 \pm 0,6^{\text{Aba}}$	$40,0 \pm 0,4^{\text{Bb}}$
<b>H3</b>	$191 \pm 29^{\text{ABa}}$	$209 \pm 30^{\text{ABa}}$	$120 \pm 30^{\text{Aa}}$	$150 \pm 27^{\text{Ab}}$	$39,1 \pm 0,3^{\text{Aba}}$	$39,3 \pm 0,5^{\text{ABa}}$
<b>H6</b>	$193 \pm 29^{\text{ABa}}$	$199 \pm 25^{\text{Ba}}$	$138 \pm 31^{\text{Aa}}$	$143 \pm 20^{\text{Aa}}$	$39,4 \pm 0,4^{\text{Ba}}$	$39,4 \pm 0,5^{\text{ABa}}$
<b>H12</b>	$183 \pm 31^{\text{Ba}}$	$199 \pm 24^{\text{Ba}}$	$127 \pm 39^{\text{Aa}}$	$140 \pm 15^{\text{Ab}}$	$39,2 \pm 0,3^{\text{Aba}}$	$39,4 \pm 0,3^{\text{ABa}}$
<b>H24</b>	$208 \pm 28^{\text{ABa}}$	$201 \pm 22^{\text{Ba}}$	$112 \pm 94^{\text{Aa}}$	$150 \pm 35^{\text{Aa}}$	$39,1 \pm 0,6^{\text{Aba}}$	$39,5 \pm 0,5^{\text{ABa}}$

5 <sup>A</sup> - Em cada coluna, letras maiúsculas iguais indicam ausência de diferença estatística entre momentos dentro de cada  
 6 grupo.

7 <sup>a</sup> - em cada linha, letras minúsculas iguais indicam ausência de diferença estatística entre grupos em cada momento  
 8 experimental.

9 bpm - batimentos por minuto, mpm - movimentos por minuto,  $^{\circ}\text{C}$  - graus Celsius.

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

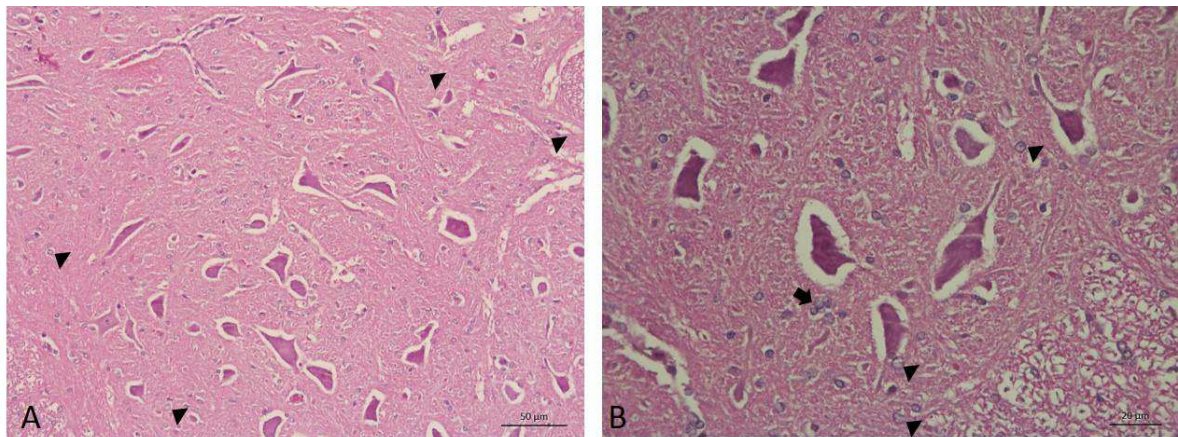
24

1 Tabela 2 - Média  $\pm$  desvio padrão dos valores do número total de hemácias (He) ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ),  
 2 hemoglobina (Hb) ( $\text{g dL}^{-1}$ ), hematócrito (Ht) (%), volume corpuscular médio (VCM) (fL),  
 3 concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) ( $\text{g dL}^{-1}$ ), número total de leucócitos  
 4 (Leuc) ( $\text{mm}^3$ ), linfócitos (Linf) ( $\text{mm}^3$ ), eosinófilos (Eos) ( $\text{mm}^3$ ), neutrófilos segmentados  
 5 (Neut) ( $\text{mm}^3$ ), plaquetas (Plaq) ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) e proteína plasmática total (PPT) ( $\text{g dL}^{-1}$ ) e  
 6 mediana  $\pm$  desvio interquartílico do número de monócitos (Mon) ( $\text{mm}^3$ ) em coelhos,  
 7 imediatamente antes (M0) e 24 horas após (H24) serem submetidos à administração de água  
 8 para injeção ( $0,3\text{mL kg}^{-1}$ ) (GC) ou dipirona ( $1\text{mg kg}^{-1}$ ) diluída em água para injeção para  
 9  $0,3\text{mL kg}^{-1}$  (GD), pela via epidural.

Parâmetros	Momentos			
	M0		H24	
	GC	GD	GC	GD
<b>He</b>	4735,0 $\pm$ 845,8 <sup>Aa</sup>	5068,3 $\pm$ 1282,4 <sup>Aa</sup>	5525,0 $\pm$ 1425,8 <sup>Aa</sup>	5922,3 $\pm$ 750,3 <sup>Aa</sup>
<b>Hb</b>	12,5 $\pm$ 0,3 <sup>Aa</sup>	13,3 $\pm$ 0,8 <sup>Ab</sup>	12,2 $\pm$ 1,1 <sup>Aa</sup>	14,2 $\pm$ 0,7 <sup>Bb</sup>
<b>Ht</b>	33,0 $\pm$ 2,5 <sup>Aa</sup>	35,0 $\pm$ 3,9 <sup>Aa</sup>	35,3 $\pm$ 2,5 <sup>Ba</sup>	38,8 $\pm$ 2,8 <sup>Ab</sup>
<b>VCM</b>	70,9 $\pm$ 9,4 <sup>Aa</sup>	74,2 $\pm$ 20,7 <sup>Aa</sup>	67,3 $\pm$ 14,9 <sup>Aa</sup>	66,4 $\pm$ 8,2 <sup>Aa</sup>
<b>CHCM</b>	37,9 $\pm$ 1,9 <sup>Aa</sup>	38,3 $\pm$ 3,0 <sup>Aa</sup>	34,9 $\pm$ 4,6 <sup>Aa</sup>	36,5 $\pm$ 1,7 <sup>Aa</sup>
<b>Leuc</b>	10566,7 $\pm$ 2154,7 <sup>Aa</sup>	8566,7 $\pm$ 1262,0 <sup>Aa</sup>	8316,7 $\pm$ 2434,7 <sup>Aa</sup>	8037,3 $\pm$ 1417,5 <sup>Aa</sup>
<b>Linf</b>	3230,7 $\pm$ 2379,4 <sup>Aa</sup>	2939,7 $\pm$ 1044,9 <sup>Aa</sup>	2525,3 $\pm$ 1711,1 <sup>Aa</sup>	2291,0 $\pm$ 906,1 <sup>Aa</sup>
<b>Eos</b>	48,5 $\pm$ 118,8 <sup>Aa</sup>	517,2 $\pm$ 444,6 <sup>Aa</sup>	449,0 $\pm$ 408,3 <sup>Aa</sup>	380,3 $\pm$ 322,5 <sup>Aa</sup>
<b>Neut</b>	7211,2 $\pm$ 1578,5 <sup>Aa</sup>	5067,0 $\pm$ 1352,1 <sup>Ab</sup>	5306,3 $\pm$ 1763,5 <sup>Aa</sup>	5176,0 $\pm$ 1447,4 <sup>Aa</sup>
<b>Mon</b>	0,0 $\pm$ 0,0 <sup>Aa</sup>	0,0 $\pm$ 0,0 <sup>Aa</sup>	0,0 $\pm$ 0,0 <sup>Aa</sup>	0,0 $\pm$ 0,0 <sup>Aa</sup>
<b>Plaq</b>	320,8 $\pm$ 38,1 <sup>Aa</sup>	256,2 $\pm$ 51,0 <sup>Ab</sup>	281,2 $\pm$ 66,7 <sup>Aa</sup>	299,2 $\pm$ 13,3 <sup>Aa</sup>
<b>PPT</b>	5,7 $\pm$ 0,6 <sup>Aa</sup>	6,1 $\pm$ 0,2 <sup>Aa</sup>	6,3 $\pm$ 0,5 <sup>Ba</sup>	6,7 $\pm$ 0,3 <sup>Ba</sup>

10 <sup>A, a</sup> - Em cada linha, letras maiúsculas iguais indicam ausência de diferença estatística entre momentos  
 11 dentro de cada grupo e letras minúsculas iguais indicam ausência de diferença estatística entre grupos em  
 12 cada momento experimental.

13  
 14  
 15  
 16  
 17  
 18  
 19  
 20



1

2 Figura 1 – Fotomicrografia de medula espinhal de coelho submetido à administração de dipirona ( $1\text{mg kg}^{-1}$ 3  $^1$ ) diluída em água para injeção para  $0,3\text{mL kg}^{-1}$  (GD), pela via epidural. A) Medula espinhal

4 lombar. Observa-se presença de astrócitos (cabeça de seta) com núcleos tumefeitos e

5 vesiculosos, distribuídos de forma aleatória por toda a substância cinzenta. 20x. HE. B)

6 Medula espinhal lombar. Observa-se astrócitos com núcleos tumefeitos e vesiculosos,

7 dispostos em grupos de cinco células (seta) ou de forma individual (cabeça de seta). 40x. HE.

8

9

10

1  
2  
3  
4  
5  
6

7 **5. CAPÍTULO III**

8 **INTOXICAÇÃO AGUDA EM COELHOS (*Oryctolagus cuniculus*) POR**  
9 **DIPIRONA ADMINISTRADA VIA EPIDURAL**

10 “Acute intoxication in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) by dipyron administered via  
11 epidural”

12 **(Artigo submetido à revista *Laboratory Animals*, Qualis B1)**

1 **Intoxicação aguda em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) por dipirona administrada**  
2 **via epidural**

3

4 **RESUMO**

5       Objetivou-se com este trabalho relatar a intoxicação aguda de três coelhos por  
6 dipirona, administrada por via epidural. Os animais eram participantes de um estudo  
7 para avaliação de neurotoxicidade e determinação de dose da dipirona por via epidural.  
8 Após a aplicação do fármaco, os animais submetidos às doses de 50 mg/kg e 20 mg/kg  
9 apresentaram alterações neurológicas tais como redução da sensibilidade dolorosa e  
10 paralisia dos membros. Ambos os animais tiveram óbito em até 50 minutos. Durante a  
11 avaliação histológica observaram-se tumefação de astrócitos nos segmentos cervicais,  
12 torácicos e lombares da medula espinhal dos leporídeos. O animal que foi submetido à  
13 dose de 5 mg/kg apresentou prurido, contrações abdominais e paralisia dos membros  
14 pélvicos. Procedeu-se a eutanásia do animal e sua avaliação histológica revelou que no  
15 segmento medular cervical havia discreta tumefação de astrócitos, contudo, os  
16 segmentos torácico e lombar caracterizaram-se por área focal simétrica com cavitações  
17 e perda do neurópilo da substância cinzenta, associada à presença de células Gitter  
18 (malácia). Na substância branca adjacente havia múltiplas câmaras de digestão e  
19 esferoides axonais. O uso da dipirona por via epidural em coelhos, nas doses de 50, 20 e  
20 5 mg/kg, causa efeitos tóxicos neurológicos. Sugere-se a realização de mais estudos

1 para determinação da dose de dipirona por via epidural uma vez que esse medicamento  
2 apresenta boa alternativa para o controle da dor.

3 Palavras-chave: Analgésicos, dor, leporídeo, overdose.

4

## 5 **INTRODUÇÃO**

6 Os coelhos são fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa biomédica,  
7 uma vez que são excelentes modelos experimentais, havendo uniformidade de reações  
8 nos ensaios científicos (1). Além disso, os resultados de pesquisas conduzidas com  
9 leporinos geralmente podem ser reproduzidos para seres humanos e outras espécies (2).  
10 Portanto, é necessário que o uso desses animais seja pautado no bem-estar animal  
11 visando a redução da dor e melhorando a confiabilidade dos resultados. Assim, a  
12 compreensão fisiológica e farmacológica de medicamentos analgésicos como a  
13 dipirona, é indispensável.

14 A dipirona, também conhecida como metamizol, é um analgésico não opioide  
15 derivado da pirazolona, utilizado amplamente na Medicina Veterinária de animais de  
16 laboratório (3). Seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição da COX-3,  
17 resultando na diminuição dos níveis de prostaglandina E2 (PGE2) e consequente  
18 redução da dor (4). Acredita-se também que a substância tenha participação no  
19 mecanismo analgésico dos receptores canabinoides CB1 e CB2 (5). Em animais de  
20 laboratório, indica-se o uso da dipirona em casos de dores agudas ou crônicas, de

1 origem inflamatória, visceral e central (3), sendo a dose de 20 a 50 mg/kg preconizada  
2 para coelhos, por via oral, intramuscular e endovenosa (6).

3 Vários estudos têm documentado a ação de AINEs no espaço epidural e  
4 subaracnóideo em animais de laboratório (7-9). Sabe-se que o uso desses medicamentos  
5 por via epidural promove a redução da dor, com menor período de latência e maior  
6 período hábil analgésico, além de causar um bom relaxamento muscular (10).

7 Apesar de a dipirona ser um analgésico seguro, quando administrada por via  
8 oral em doses elevadas em coelhos de laboratório pode causar apatia, inapetência,  
9 redução no ganho de peso, além do aumento na frequência de reabsorção fetal (11).

10 Devido à escassez de trabalhos dentro do assunto estudado, não é do  
11 conhecimento dos autores a ocorrência de intoxicação em coelhos com o uso de  
12 dipirona, por via epidural, em doses e posologia recomendadas pela literatura. Desta  
13 forma, objetivou-se com o presente estudo relatar três casos de intoxicação em coelhos  
14 (*Oryctolagus cuniculus*) submetidos à administração de dipirona por via epidural.

15

## 16 **RELATO DE CASO**

17 Durante o processo de determinação de toxicidade e dose de dipirona sódica a  
18 ser administrada por via epidural em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) três animais  
19 apresentaram reações adversas. Esses animais eram hípidos, da raça Nova Zelândia,  
20 com seis meses de idade, pesando  $2,1 \pm 0,14$ kg e foram adquiridos no Instituto de



1 Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da Universidade Federal da Paraíba, João  
2 Pessoa, PB. Antes da realização do experimento, os coelhos foram submetidos a um  
3 exame clínico completo e a exames laboratoriais (hemograma e bioquímica sérica  
4 hepática – fosfatase alcalina e aspartato aminotransferase – e renal – ureia e creatinina,  
5 Labtest, Labtest Diagnóstica S/A). O estudo experimental foi aprovado pelo Comitê de  
6 Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Campina Grande (protocolo CEP n°  
7 029/2017).

8 Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, por 15 dias, para adaptação  
9 ao local, recebendo água, feno e ração comercial (Rações Algomix, Algomix) para  
10 leporídeos *ad libitum*, em ambiente com temperatura controlada de 20 +/- 2°C, umidade  
11 relativa do ar de 50 a 60%, exaustão contínua do ar e ciclo claro/escuro 12:12 horas  
12 (claro: 7:00 às 19:00h).

13 No dia do experimento os animais foram pesados e submetidos à tricotomia das  
14 orelhas e da região lombossacra. Posteriormente, foi feita a cateterização da veia  
15 marginal da orelha esquerda com cateter 22G (Cateter Nipro 22G, Nipro Medical  
16 LTDA) para anestesia geral com *bolus* de propofol (Propovan 1%, Cristália Produtos  
17 Químicos Farmacêuticos Ltda) em sistema dose-efeito e, somente após a confirmação  
18 do plano anestésico cirúrgico (12), os animais foram colocados em decúbito esternal  
19 com os membros pélvicos estendidos cranialmente para a administração epidural da  
20 solução. Após antissepsia com solução de clorexidina (Riohex 0,5%, Rioquímica), foi

1 realizada a punção epidural lombossacra empregando uma agulha de Tuohy 24G que foi  
2 inserida no espaço intervertebral lombossacro até ultrapassar o ligamento amarelo e  
3 atingir o espaço epidural. A localização correta da agulha foi confirmada pela ausência  
4 de resistência à administração da solução e de extravasamento de líquido, indicando que  
5 a agulha estava posicionada no espaço peridural. A aplicação foi realizada em um tempo  
6 padronizado de um minuto, pelo mesmo anestesiologista, o qual não tinha conhecimento  
7 sobre o protocolo utilizado. Os animais permaneceram em decúbito esternoabdominal  
8 por 10 minutos para a migração uniforme da solução administrada.

9 Cada animal recebeu uma dose de dipirona (Dipirona 50%, Teuto), pela via  
10 epidural lombossacra, diluída em água para injeção (Água para injeção, Equiplex  
11 Indústria Farmacêutica) de modo a compor um volume total de 0,3 mL/kg. Foram  
12 aplicadas doses de 50 mg/kg (um animal), 20 mg/kg (um animal) e 5 mg/kg (um  
13 animal). As doses foram sorteadas previamente por um participante que não teve  
14 contato com os animais durante todo procedimento.

15 Após a aplicação do medicamento, como era o protocolo sugerido para o  
16 experimento, foram avaliados os parâmetros de frequência cardíaca (FC), em  
17 batimentos por minuto, utilizando-se um estetoscópio (Estetoscópio Littman Clássico II  
18 Pediátrico, WMB Comércio Eletrônico Ltda) por ausculta indireta; frequência  
19 respiratória ( $f$ ), em movimentos por minuto, pela observação dos movimentos torácicos;  
20 e temperatura corporal (TC), em °C, mensurada com um termômetro clínico digital

1 (Termômetro digital com ponta rígida, THGT150B) inserido no reto do animal. Foram  
2 considerados os seguintes momentos experimentais: imediatamente antes da  
3 administração dos fármacos (M0) e 15, 30, 45 e 60 minutos (M15, M30, M45 e M60)  
4 após esta.

5 Realizaram-se ainda exames neurológicos nos mesmos momentos das avaliações  
6 paramétricas, observando-se alterações comportamentais, desordens de defecação e/ou  
7 micção, função motora e presença ou ausência de dor superficial. A função motora foi  
8 avaliada por meio de escores (13) : 3 = movimento normal dos membros pélvicos; 2 =  
9 assimetria e limitação para sustentar o corpo e para deambular por alteração nos  
10 membros pélvicos; 1 = incapacidade para sustentar o corpo; e 0 = paralisia dos membros  
11 pélvicos. A dor superficial e profunda foi avaliada por meio de pinçamento das pregas  
12 interdigitais dos membros pélvicos, bem como da pele da região dos dermatômos  
13 sacrais, lombares, torácicos e da orelha com uma pinça hemostática de Crile 22 cm,  
14 fechada até a primeira trava da cremalheira. A presença de dor superficial e profunda foi  
15 caracterizada por: retração do membro, mudança de postura e vocalização após a  
16 aplicação do estímulo. Exacerbação, diminuição ou ausência de dor superficial foi  
17 classificada como alteração neurológica leve, moderada ou severa, respectivamente (9).  
18 Os avaliadores não tinham conhecimento do protocolo experimental utilizado em cada  
19 animal.

1            Para avaliação histopatológica, após o óbito e/ou eutanásia os animais foram  
2 encaminhados ao setor de Patologia Animal da Universidade Federal de Campina  
3 Grande – Campus de Patos-PB. O procedimento de necropsia para a remoção da medula  
4 espinhal foi realizado de acordo com a técnica rotineira do Laboratório, adaptada de  
5 Barros (1988) (14). Como forma de padronização da amostra, segmentos de 5mm da  
6 medula dos espaços entre as vértebras cervicais C4 e C5, torácicas T12 e T13, e  
7 lombares L6 e L7 foram coletados e fixado em formaldeído a 10% tamponado,  
8 imediatamente após a coleta, não havendo interferência por autólise ou artefatos. Após  
9 12 dias de fixação, os segmentos foram clivados e lâminas de microscopia foram  
10 confeccionadas e coradas com hematoxilina e eosina. Quaisquer alterações  
11 histopatológicas observadas foram registradas como discretas, moderadas ou  
12 acentuadas.

13            No M0, os valores basais de temperatura corporal, frequência cardíaca e  
14 frequência respiratória do animal submetido à administração da dipirona na dose de 50  
15 mg/kg, foram respectivamente, 38,9°C, 216 bpm e 120 mpm. Quinze minutos após a  
16 administração da dipirona, observou-se TC de 39°C, FC de 210 bpm, *f* de 96 mpm,  
17 prurido na região lombar, rolamento repetido, redução da sensibilidade dolorosa e  
18 hiperreflexia nos membros pélvicos. Trinta minutos após a administração, a temperatura  
19 corporal aumentou (39,7°C) e as frequências cardíaca e respiratória diminuíram (FC =  
20 200 bpm e *f* = 72 mpm), havendo hipermetria e redução da propriocepção. Aos 45

1 minutos da aplicação, verificou-se temperatura de 40,3°C, frequência cardíaca de 198  
2 bpm e frequência respiratória de 65 mpm, além de meneios de cabeça, paralisia dos  
3 membros pélvicos, nistagmo e decúbito lateral. O animal morreu 50 minutos pós-  
4 aplicação. Na avaliação histopatológica observou-se discreta tumefação astrocitária nos  
5 segmentos cervical, torácico e lombar (figura 1A).

6 O animal que foi submetido à aplicação de dipirona na dose de 20 mg/kg,  
7 registrou no M0, os valores de temperatura corporal, frequência cardíaca e frequência  
8 respiratória, respectivamente, 39,3°C, 204 bpm, 160 mpm. No M15 apresentou  
9 temperatura de 40°C, frequência cardíaca de 256 bpm, frequência respiratória de 166  
10 mpm, excitação e prurido, com função motora e sensibilidade dolorosa normais. No  
11 M30, detectou-se temperatura de 40,8°C, FC de 368 bpm, *f* de 184 mpm, assimetria e  
12 limitação para sustentar o corpo e para deambular por alterações nos membros pélvicos,  
13 micção, discreta redução da sensibilidade dolorosa e dificuldade para caminhar. No  
14 M45 o animal apresentou TC de 40,6°C, FC de 208 bpm, *f* de 224 mpm, paralisia dos  
15 membros pélvicos, redução da sensibilidade dolorosa e aos 48 minutos após aplicação o  
16 animal foi a óbito. A avaliação histopatológica detectou astrócitos tumefeitos de forma  
17 acentuada que estavam em grupos de duas a cinco células (figura 1B), nos segmentos  
18 medulares cervical, lombar e medular.

19 O animal que recebeu a aplicação de dipirona na dose de 5 mg/kg, no M0 teve  
20 como valores basais de TC, FC e *f*, respectivamente, 39,2° C, 210 bpm e 140 mpm. No

1 M15 o animal apresentou TC de 40,3°C, FC de 200 bpm, *f* de 128 mpm, prurido,  
2 limitação dos movimentos dos membros pélvicos, sem alteração da sensibilidade  
3 dolorosa, contrações abdominais e defecação. No M30 observou-se TC de 40,8°C, FC  
4 170 bpm, *f* 176 mpm, discreta alteração neurológica e hipersensibilidade dolorosa. No  
5 M45 foram observados TC de 40,2°C, FC 220 bpm, *f* 169 mpm, paralisia dos membros  
6 pélvicos e relaxamento anal. No M60 o animal apresentou recuperação da sensibilidade  
7 dolorosa, no entanto o mesmo demonstrou paralisia permanente dos membros pélvicos.  
8 O animal foi submetido à eutanásia sete dias após a aplicação da dipirona. Para tanto o  
9 mesmo foi anestesiado com xilazina (5 mg/kg) e cetamina (40 mg/kg), por via  
10 intramuscular, seguidas, 15 minutos após, por propofol (5 mg/kg) por via intravenosa  
11 (IV) em sistema dose-efeito até o animal atingir um plano profundo (12) e, dois minutos  
12 após, por cloreto de potássio (100 mg/kg) também IV, obedecendo às normas do  
13 Conselho Federal de Medicina Veterinária (15). Durante a avaliação histopatológica do  
14 segmento cervical observou-se discreta tumefação de astrócitos, contudo, os segmentos  
15 torácico e lombar caracterizaram-se por áreas focais simétricas com cavitações e perda  
16 do neurópilo da substância cinzenta, associada à presença de células Gitter (malácia).  
17 Na substância branca adjacente havia múltiplas câmaras de digestão e esferoides  
18 axonais. Nos mesmos segmentos, macroscopicamente, observaram-se múltiplas  
19 cavitações na substância cinzenta sem sinal de infiltrado inflamatório (figura 1C e 1D).  
20

## 1 **DISCUSSÃO**

2           A dipirona tem sido muito utilizada na medicina veterinária como analgésico e  
3 antipirético (16). Em coelhos, recomenda-se o uso do fármaco por via oral ou  
4 intravenosa em doses variando de 20 a 50 mg/kg (6). O objetivo inicial deste  
5 experimento era determinar a dose da dipirona por via epidural em coelhos e adotou-se  
6 como referência as doses usadas por outras vias. Ainda assim, com a aplicação de uma  
7 subdosagem do medicamento (5 mg/kg) um animal apresentou paralisia persistente dos  
8 membros pélvicos.

9           A intoxicação por dipirona em coelhos tem sido pouco descrita. Fêmeas prenhes  
10 que ingeriram doses do fármaco entre 100 e 400 mg/kg/dia apresentaram apatia,  
11 inapetência, redução de peso, aumento da ocorrência de reabsorção fetal e redução do  
12 peso fetal médio (11, 17). No presente estudo, os animais que foram submetidos às  
13 doses de 50 e 20 mg/kg, via epidural, apresentaram sinais clínicos relativos a  
14 comprometimento neurológico. Alterações clínicas neurológicas foram observadas em  
15 coelhos utilizando-se salinomicina e gentamicina oral e intratecal, respectivamente (17,  
16 18). Supõe-se que a menor dose aplicada do medicamento (5 mg/kg) não induziu o  
17 animal ao óbito imediato, no entanto, ocorreram lesões neurológicas irreversíveis  
18 causadas pela administração em altas doses.

19           Lesões histológicas com comprometimento do tecido nervoso da medula  
20 espinhal em coelhos foram atribuídas à utilização de elevadas doses de gentamicina,

1 administradas pela via intratecal. Essas alterações foram caracterizadas por edema  
2 vacuolar na bainha de mielina na região cervical e degeneração esponjosa multifocal na  
3 bainha de mielina na substância branca em toda coluna vertebral (18). No presente  
4 estudo, os animais submetidos às doses de 50 e 20 mg/kg, via epidural, de dipirona  
5 apresentaram alterações histopatológicas como tumefação astrocitária nos segmentos  
6 cervical, torácico e lombar. Sabe-se que os metabólitos da dipirona quando esta é  
7 administrada oralmente, atravessam a barreira hematocefálica em até duas horas. Isso  
8 ocorre devido às características farmacológicas como lipofilicidade, alto grau de  
9 ionização, tamanho molecular e facilidade de ligação com as proteínas plasmática (19).  
10 Acredita-se que tais lesões tenham sido causadas apenas pela dipirona, pois o diluente  
11 utilizado nessa formulação era água para injeção. No animal no qual foi aplicada a dose  
12 de 5 mg/kg foram observadas lesões histológicas mais intensas. Aparentemente esse  
13 animal tinha apresentado mais alterações histológicas, em relação aos que foram  
14 submetidos às doses maiores, por ter sobrevivido por mais tempo e, portanto, esteve  
15 mais exposto aos efeitos do medicamento.

16 Alternativamente, para condução do estudo, reduziu-se a dose da dipirona para 1  
17 mg/kg, administrada pela via epidural e não foram observados sinais clínicos nem  
18 achados histopatológicos de lesão neurológica (dados enviados para publicação) o que  
19 leva a crer que o uso da dipirona por via epidural em doses adequadas pode ser uma  
20 opção viável para o controle da dor em animais.



1 O uso da dipirona por via epidural em coelhos, nas doses de 50, 20 e 5 mg/kg,  
2 causa efeitos tóxicos neurológicos, que podem progredir para o óbito. Sugere-se a  
3 realização de mais estudos para determinação da dose de dipirona a ser administrada  
4 pela via epidural correlacionando com o efeito analgésico, uma vez que esse  
5 medicamento é uma boa alternativa para o controle da dor.

6

#### 7 **DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE**

8 Os autores declaram que não há conflito de interesse com relação à pesquisa, autoria e  
9 publicação deste artigo.

10

#### 11 **FINANCIAMENTO**

12 Esta pesquisa não recebeu nenhuma concessão específica de nenhuma agência de  
13 financiamento pública, comercial ou de setores sem fins lucrativos.

14

#### 15 **REFERÊNCIAS**

16 1. Mapara M, Thomas BS and Bhat KM. Rabbit as an animal model for experimental  
17 research. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012; 9(1): 111-118.

18

19 2. Fagundes DJ and Taha MO. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies  
20 de animais de uso corrente. *Acta Cir Bras*. 2004; 19: 59-65.

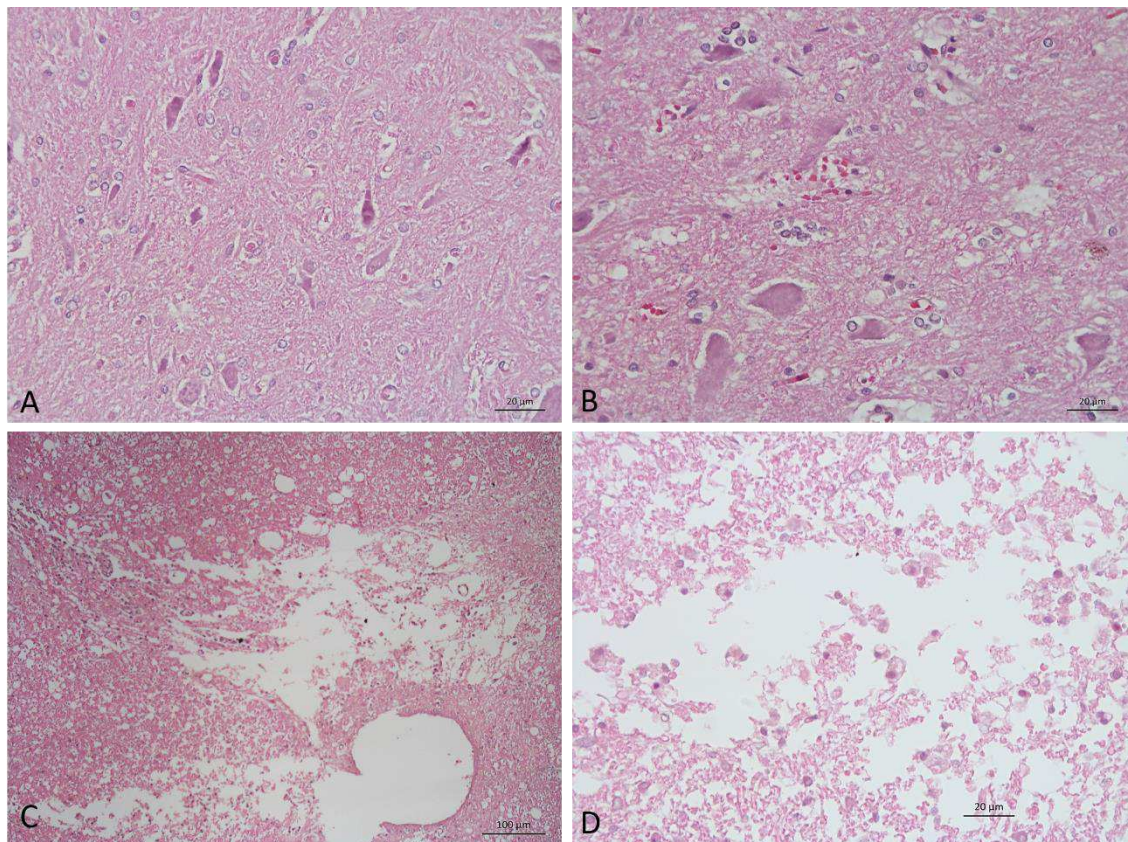
21

22 3. Gaertner DJ, Hallman TM, Hankenson FC, et al. Anesthesia and Analgesia for  
23 Laboratory Rodents. In: Fish RE, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ, (eds) *Anesthesia  
24 and Analgesia in Laboratory Animals*. London: Elsevier, 2008, pp. 239-297.

25

- 1 4. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant  
2 inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure,  
3 and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(21): 13926-13931.  
4
- 5 5. Escobar W, Ramirez K, Avila C, et al. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via  
6 endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain* 2012;  
7 16(5): 676-689.  
8
- 9 6. Biberach JH, Freiburg JH, Düsseldorf MS, et al. Pain management for laboratory  
10 animals. 2015, 69p.  
11
- 12 7. Callegari DC, Posso IP, Galupo MTG, et al. Acute ketoprofen neurotoxicity in spinal  
13 cord of rats. *Einstein* 2008; 6(1): 82-85.  
14
- 15 8. Moura LFL, Vidor SB, Trindade AB, et al. Subarachnoid meloxicam does not inhibit  
16 the mechanical hypernociception on carrageenan test in rats. *Rev Bras Anesthesiol* 2015;  
17 65: 124-129.  
18
- 19 9. Felipe GC, Henrique FV, Rego RO et al. Systemic and neurotoxic effects of epidural  
20 meloxicam in rabbits. *Ciênc Rural* 2017; 47(5), 1-7.  
21
- 22 10. Carvalho YK and Luna SPL. Anestesia e analgesia por via epidural em cães –  
23 atualização farmacológica para uma técnica tradicional. *Clin Vet* 2007; 12(70): 68-76.  
24
- 25 11. Inspections. Committe For Veterinary Medicinal Products: Metamizole Summary.  
26 Report, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary  
27 Medicines and Inspections, 2003.  
28
- 29 12. Flecknell PA and Richardson CA, Laboratory Animals. In: Tranquilli WJ, Thurmon  
30 JC and Grimm KA (eds). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Iowa:  
31 Blackwell Publishing, 2013, pp. 765-784.  
32
- 33 13. Drummond MDJC and Moore BSSS. The Influence of Dextrose Administration on  
34 Neurologic Outcome after Temporary Spinal Cord Ischemia in the Rabbit.  
35 *Anesthesiology*. 1989; 70(1): 6.  
36
- 37 14. Barros CSL. *Guia de técnica de necropsia dos mamíferos domésticos*. Santa Maria:  
38 Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Patologia, Biblioteca Central,  
39 1988. 47 p.  
40

- 1 15. Conselho Federal de Medicina Veterinária B. Guia brasileiro de boas práticas em  
2 eutanásia em animais - conceitos e procedimentos recomendados. In: *Veterinária*  
3 *CFMV*, editor. Brasília 2012, pp. 62.  
4
- 5 16. Baumgartner C, Koenighaus H, Ebner J, et al. Comparison of dipyrone/propofol  
6 versus fentanyl/propofol anaesthesia during surgery in rabbits. *Lab Anim.* 2011; 45(1):  
7 38-44.  
8
- 9 17. Peixoto PV, Nogueira VA, González AP, et al. Accidental and experimental  
10 salinomycin poisoning in rabbits. *Pesqui Vet Bras.* 2009; 29: 695-699.  
11
- 12 18. Watanabe I, Hodges GR, Dworzack DL, et al. Neurotoxicity of intrathecal  
13 gentamicin: a case report and experimental study. *Ann Neurol.* 1978; 4(6): 564-572.  
14
- 15 19. Cohen O, Zylber-Katz E, Caraco Y, et al. Cerebrospinal fluid and plasma  
16 concentrations of dipyrone metabolites after a single oral dose of dipyrone. *Eur J Clin*  
17 *Pharmacol.* 1998; 54 (7): 549-553.  
18
- 19



1  
2 **Figura 1** – Intoxicação aguda em coelhos por dipirona administrada via epidural. A) Segmento  
3 de medula lombar, observa-se discreta tumefação astrocitária. HE, 20 $\mu$ m. B) Segmento de  
4 medula lombar, observa-se tumefação astrocitária, individuais e em grupos de até seis células.  
5 HE, 20 $\mu$ m. C) Segmento de medula torácica, observa-se áreas multifocais a coalescentes de  
6 cavitações por malácia do neurópilo da substância cinzenta, associada à presença de células  
7 Gitter, que se estende até a substância branca. HE, 100 $\mu$ m. D) Segmento de medula torácica,  
8 observa-se área de malácia associada a múltiplas células Gitter. HE, 20 $\mu$ m.  
9

10

1 **6. CONCLUSÃO GERAL**

2

3 Ao final desta tese pode-se concluir que:

4

- 5 ✓ A dipirona é um fármaco de ampla utilização para o tratamento da dor em  
6 animais de laboratório, tendo segurança farmacológica nas doses de 20 a 50  
7 mg/kg quando administrada pelas vias oral ou intravenosa.
- 8 ✓ Na dose de 1 mg/kg de dipirona via epidural não foram observadas alterações  
9 clínicas e histopatológicas, sendo esta, proposta para estudos da ação analgésica  
10 do fármaco.
- 11 ✓ Sugere-se que a dipirona em doses igual e acima de 5 mg/kg por via epidural  
12 cause neurotoxicidade, sendo seu uso contraindicado em coelhos.

13

14