pubvet
MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
ISSN 1982-1263
https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n11a697.1-11

Avaliação do efeito anti-inflamatório do dimetilsulfóxido em cadelas diagnosticadas com neoplasia mamária e submetidas à mastectomia unilateral

Ivan Felismino Charas dos Santos[1,2*], Sheila Canevese Rahal[3], Cláudia Valéria Seullner Brandão[3], Gustavo Manea Ferreira[4], José Ivaldo de Siqueira Silva Júnior[4], Bruna Martins da Silva[4], Marina Paiva Branco[4], Mayara Travalini de Lima[5], Rubia Mitalli Tomacheuski[4], André Massahiro Teramoto Kriech[4], Pedro Henrique Esteves Trindade[4], Louise Tolffo Loibl[6], Mariana de Melo Santos[4]

[1]Docente da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu,SP, Brasil.
[2]Pós-Doutorando em Cirurgia de Pequenos Animais, FMVZ, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.
[3]Docentes do Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal. FMVZ, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.
[4]Discentes do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Animal. FMVZ, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.
[5]Discentes da Faculdade de Medicina (FMB), UNESP, Botucatu, SP, Brasil.
[6]Discente do curso de Medicina Veterinária e aluna de Iniciação Científica Sem Bolsa (ICSB). FMVZ, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.
**Autor para correspondência, E-mail: ivansantos7@hotmail.com*

Resumo. O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito anti-inflamatório do dimetilsulfóxido (DMSO) em cadelas diagnosticadas com neoplasia mamária e submetidas à mastectomia unilateral associada com a ovariohisterectomia pelo acesso abdominal lateral (flanco). Foram utilizadas 20 cadelas de raça e massa corpórea variadas, e diagnosticadas com neoplasia mamária pelo exame citopatológico. Todos os animais foram submetidos à mastectomia unilateral e o DMSO, na dose de 1 g/kg, foi administrado por via intravenosa, 15 minutos antes do término do procedimento cirúrgico (15PRE), 24 (24hPOS) e 48 horas após o procedimento cirúrgico (48hPOS). As variáveis avaliadas incluíram a frequência respiratória, frequência cardíaca, temperatura corpórea, eritrograma, leucograma, bioquímica sanguínea sérica, aspecto macroscópico da ferida cirúrgica e efeitos colaterais do DMSO. Os parâmetros clínicos não apresentaram diferenças significativas entre os momentos avaliados. Os valores da temperatura corporal apresentaram um aumento significativo entre 15PRE e 24hPOS, 15PRE e 48hPOS. Os valores dos eritrócitos, hemoglobina, plaquetas, proteína sérica total e alanina aminotransferase apresentaram variações significativas ao longo dos momentos avaliados, porém permaneceram no padrão fisiológico da espécie. De acordo com os resultados, concluiu-se que o DMSO possui ação anti-inflamatória em cadelas submetidas à mastectomia unilateral associada com a ovariohisterectomia pelo acesso abdominal lateral (flanco), e seguro quando administrado na dose de 1 g/kg por via intravenosa durante três dias.

Palavras chave: cirurgia, inflamação, cães, tumor de mama, hemograma

Evaluation of the anti-inflammatory effect of dimethyl sulfoxide in bitches diagnosed with breast cancer and submitted to unilateral mastectomy

Abstract. The present study aimed to evaluate the anti-inflammatory effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) in bitches diagnosed with breast cancer and submitted to unilateral mastectomy associated with ovariohysterectomy through lateral abdominal access. Twenty

bitches of different breed and body mass diagnosed with breast cancer by cytopathological examination were used. All animals underwent a unilateral mastectomy and DMSO, at a dose of 1 g/kg, was administered intravenously, 15 min before the end of the surgical procedure (15PRE), 24 (24hPOST), and 48 h after the surgical procedure (48hPOST). The variables evaluated included respiratory rate, heart rate, body temperature, erythrogram, leukogram, serum blood biochemistry, macroscopic aspect of the wound surgical, and side effects of DMSO. The clinical parameters did not show significant differences between the evaluated moments. Body temperature showed a significant increase between 15PRE and 24hPOST; 24hPOST and 48hPOST. The values of erythrocytes, hemoglobin, platelets, total serum protein, and alanine aminotransferase showed significant variations throughout the evaluated time-points, however, the values remained within the physiological limit of the species. According to the results, it was concluded that dimethyl sulfoxide (DMSO) has an anti-inflammatory action in bitches submitted to unilateral mastectomy associated with ovariohysterectomy by lateral abdominal access, and safe when administered at a dose of 1 g / kg intravenously for three days.

Keywords: surgery, inflammation, dogs, breast cancer, hemogram

Evaluación de los efectos antiinflamatoria del dimetilsulfóxido en perras diagnosticadas con cáncer de mama y sometidas a mastectomía unilateral

Resumen. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio del dimetilsulfóxido (DMSO) en perras diagnosticadas con cáncer de mama y sometidas a mastectomía unilateral asociada con ovariohisterectomia a través del acceso abdominal lateral (flanco). Se utilizaron veinte perras de raza y masa corporal variada, diagnosticadas con cáncer de mama mediante examen citopatológico. Todos los animales se sometieron a mastectomía unilateral y se les administró DMSO, a dosis de 1 g/kg, por vía intravenosa, 15 minutos antes del final del procedimiento quirúrgico (15PRE), 24 (24hPOST) y 48 horas después del procedimiento quirúrgico (48hPOST). Las variables evaluadas incluyeron frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, temperatura corporal, eritrograma, leucograma, bioquímica de sangre en suero, aspecto macroscópico de la herida quirúrgica y los efectos secundarios del DMSO. Los parámetros clínicos no mostraron diferencias significativas entre los momentos evaluados. Los valores de temperatura corporal mostraron un aumento significativo entre el 15PRE y 24hPOST; 15PRE y 48hPOST. Los valores de eritrocitos, hemoglobina, plaquetas, proteína sérica total y alanina aminotransferase mostraron variaciones significativas en los momentos evaluados, sin embargo, los valores se mantuvieron dentro del padrón fisiológico de la especie. De acuerdo con los resultados, se concluyó que el dimetilsulfóxido (DMSO) tiene una acción antiinflamatoria en perras sometidas a mastectomía unilateral asociada con ovariohisterectomia por acceso abdominal lateral (flanco), y seguro cuando se administra a una dosis de 1 g / kg por vía intravenosa durante tres días.

Palabras clave: cirugía, inflamación, animales pequeños, tumor de mama, hemograma

Introdução

O Dimetilsulfóxido (DMSO) é um composto orgânico de enxofre com fórmula $(CH_3)_2SO$, proveniente do processamento do petróleo, e atualmente tem sido utilizado na indústria farmacêutica (Capriotti & Capriotti, 2012; Ribeiro et al., 2001).

Em pacientes humanos, o DMSO é comumente usado como veículo para anti-inflamatórios tópicos devido sua alta permeabilidade nas membranas biológicas (Jacob, 1982), e desse modo garante analgesia e diminuição de edema em pacientes com trauma cutâneo (Duimel-Peeters et al., 2003; Santos et al., 2003).

Na Medicina Veterinária, pesquisas são desenvolvidas com o objetivo de obter dados precisos sobre a eficácia do DMSO e orientações sobre seu uso, avaliando a capacidade farmacológica no organismo dos animais, considerando as diversas propriedades do fármaco, como: anti-inflamatório, antioxidante, penetração rápida nos tecidos, carreador de substâncias, crioproteção, analgesia, diurese, imunomodulação, efeito na cascata de coagulação, diminuição da agregação plaquetária, entre outras (Crivellenti et al., 2013; Picoli et al., 2015; Ribeiro et al., 2001; Rossi et al., 2007).

O DMSO apresenta baixa toxicidade, e sua excreção é realizada pelas vias urinária e respiratória (Crivellenti et al., 2013; Madruga et al., 2017). Quando o fármaco é administrado de acordo com as recomendações do fabricante, não são observados efeitos adversos, sendo normalmente irrelevantes quando ocorrem (Crivellenti et al., 2013; Madruga et al., 2017; Picoli et al., 2015).

Visto que o DMSO possui propriedades anti-inflamatórias e associado aos escassos relatos na literatura sobre seu uso em animais submetidos à cirurgia cruentas como a mastectomia radical, o presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito anti-inflamatório do DMSO em cadelas diagnosticadas com neoplasia mamária e submetidas à mastectomia unilateral associada com a ovariohisterectomia pelo acesso abdominal lateral (flanco).

Material e métodos

Animais e ambiente de experimentação

A metodologia adotada no presente trabalho foi aprovada pela Comissão de Ética em Experimentação Animal, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Botucatu, São Paulo (SP), (CEUA Nº. 0061/2018). Foram usados animais de rotina do Hospital Veterinário (FMVZ, Unesp, Botucatu, SP) e tutores assinaram o termo de consentimento de inclusão do animal no estudo.

Foram usadas 20 cadelas não submetidas à cirurgia de contracepção, de raça e massa corpórea variada, e diagnosticadas com neoplasia mamária unilateral pelo exame citopatológico. Outros critérios de inclusão foram: ausência de alteração no exame físico e nos exames laboratoriais (hemograma e exame bioquímico sérico), ausência de metástases no exame radiográfico de tórax e ultrassonográfico abdominal. Cadelas que haviam sido submetidas a qualquer procedimento cirúrgico ou medicadas seis meses antes do início do estudo e cadelas com neoplasia aderida à musculatura e/ou ulcerada foram excluídas do estudo.

Procedimento anestésico

As cadelas incluídas no estudo foram internadas na FMVZ, Unesp, Botucatu (SP) 24 horas antes do procedimento cirúrgico e permaneceram em observação durante 48 horas após o procedimento cirúrgico. A remoção dos pontos de sutura de pele foi realizada 14 dias após o procedimento cirúrgico.

Todos os animais foram submetidos à avaliação cardíaca 24 horas antes do procedimento cirúrgico. Após um jejum alimentar de oito horas, as cadelas foram pré-medicadas, por via subcutânea (SC), com 25 mg/kg de ceftriaxona (Rocefin®, Laboratório Roche, São Paulo), 0,1 mg/kg de sulfato de morfina (Dimorf®, Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda., São Paulo), 20 mg/kg de dipirona sódica (Dipirona sódica®, Laboratório Teuto, São Paulo), e 0,05 mg/kg de acepromazina (Acepran 0,2%®, Vetnil, São Paulo). A indução anestésica foi realizada com propofol (Propovan®, Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda., São Paulo) na dose de 5 mg/kg, por via intravenosa (IV), e a anestesia inalatória foi mantida com isoflurano (Isoflurano 100 mL®, Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda., São Paulo) associado ao oxigênio 100%.

A solução de ringer foi administrada pela via intravenosa durante todo o procedimento cirúrgico, e o fentanil (Fentanila®, Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda., São Paulo) na dose de 5 µg/kg (IV) foi aplicado durante a ovariectomia. O procedimento anestésico foi realizado sempre pela mesma pessoa, com experiência de pelo menos cinco anos em procedimentos anestésicos.

Procedimento cirúrgico

Previamente à mastectomia, as cadelas foram submetidas a ovariohisterectomia (OVH) pelo acesso cirúrgico abdominal lateral, evitando assim, transplantação de células neoplásicas para a cavidade

abdominal. A miorrafia foi realizada utilizando pontos de sutura de padrão Sultan utilizando fio não-absorvível náilon cirúrgico (2.0).

A mastectomia unilateral foi realizada com margem de segurança de 4 cm lateral e 2 cm de profunda. A incisão foi realizada por meio de bisturi com lâmina nº22 e em seguida foi realizada a ligadura da veia e artéria epigástrica caudal superficial da cadeia mamária acometida, utilizando o fio de sutura reabsorvível (poliglatina 3.0). Após a ligadura, foi realizada a divulsão romba de toda a cadeia mamária utilizando tesoura Metzembaum. As ligaduras da veia e artéria epigástrica cranial superficial e torácicas foram realizadas com fio de sutura (poliglatina 3.0).

A diminuição do espaço morto e aproximação das margens cirúrgicas foi realizado com fio de sutura reabsorvível (poliglatina 2.0) utilizando a sutura "*Walking*". A dermorrafia foi realizada com o padrão de sutura pontos isolados Wolf utilizando o fio de sutura não-absorvível (náilon cirúrgico 2.0) (Figura 1A - 1D). Os procedimentos cirúrgicos foram realizados sempre no mesmo horário (14:30 horas) e pela mesma equipe cirúrgica utilizando a mesma técnica cirúrgica, evitando variabilidade de padrão cirúrgico.

Figura 1. Mastectomia unilateral após a realização da OVH. **A.** Demarcação cirúrgica com margem de segurança de pelo menos 4 cm lateral. **B.** Identificação da veia e artéria epigástrica caudal superficial da cadeia mamária acometida. **C.** Região da mastectomia após remoção da cadeia mamária acometida com a neoplasia. **D.** Dermorrafia com o padrão de sutura com pontos isolados Wolf.

Imediatamente após o procedimento cirúrgico foi aplicada uma bandagem compressiva, e a troca foi realizada a cada 24 horas durante três dias. A ferida cirúrgica foi limpa com solução salina (0,9%) a cada 24 horas até a remoção dos pontos de sutura da pele. Foi recomendado repouso físico durante cinco dias e uso de roupa cirúrgica e colar elisabetano até a remoção dos pontos de sutura da pele.

Após 72 horas do procedimento cirúrgico, foi prescrito cloridrato de tramadol (Legrand Genérico laboratórios®, São Paulo) na dose de 1 mg/kg, via oral (VO), a cada seis horas e dipirona sódica (Legrand Genérico laboratórios®, São Paulo) (20 mg/kg, VO) a cada 12 horas durante três dias; e cefalexina (Cefex 500®, Legrand Genérico laboratórios®, São Paulo) na dose de 25 mg/kg (VO) a cada 12 horas durante 10 dias.

Administração do DMSO

O DMSO (DMSO® Injetável, Vetnil, São Paulo) na dose de (1 g/kg) (IV), diluído em solução salina (0,9%), conforme modo de diluição indicado pelo fabricante, foi administrado em três momentos

distintos: 15 minutos antes do término do procedimento cirúrgico (15PRE), 24 (24hPOS) e 48 horas após o procedimento cirúrgico (48hPOS).

Variáveis avaliadas

A avaliação clínica, a coleta de sangue para realização do hemograma e exames bioquímicos séricos, e a avaliação macroscópica das feridas foram realizadas sempre na mesma sala com temperatura (22º C) e umidade constante (40%). Previamente, as cadelas foram submetidas a adaptação ambiental e repouso físico de 30 minutos.

Avaliação clínica

Os parâmetros avaliados incluíram a frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC) e a temperatura corpórea (TC). A FC e FR foram aferidas por meio de auscultação torácica com estetoscópio e observação dos movimentos respiratórios costo-abdominal, respectivamente. A TC foi aferida diretamente da mucosa retal utilizando um termômetro veterinário digital de leitura entre 10 a 15 segundos. As aferições foram realizadas sempre pelo mesmo avaliador e anotadas em planilhas individuais, utilizando o programa Excel®. As variáveis foram aferidas em três momentos distintos: 15PRE, 24hPOS e 48hPOS.

Avaliação laboratorial

Foram coletados seis mililitros (6 mL) de sangue pela veia jugular, sendo que 2 mL foram colocados em tubos de silicone com anticoagulante (ácido etilenodiamino tetra-acético - EDTA) de 5 mL e encaminhados para a realização imediata do hemograma. Os valores dos eritrócitos, hemoglobina, leucócitos totais e das plaquetas foram determinados pelo contador eletrônico de células (Ebram 18 Hemascreen Analyzer®, Ebram Produtos Laboratoriais Ltda, São Paulo).

A diferenciação leucocitária foi realizada por meio de um esfregaço de sangue corado pelo corante hematológico de Wright e examinado ao microscópio na objetiva de imersão a óleo (X100).

Quatro mililitros (4 mL) de amostra de sangue foram colocados em tubos de silicone sem anticoagulante e com gel separador de coágulo (5 mL). Após 10 minutos os tubos foram submetidos à centrifugação (1500 rpm, 15 minutos) e os soros foram colocados em tubos "*Eppendorfs*" e imediatamente congelados a -20° C. Os valores da ureia (URE) e da alanina aminotransferase foram analisados usando kits comerciais (Labtest®, Labtest Diagnóstica, Minas Gerais), e os valores da creatinina (CREAT) pelo método colorimétrico (Spectronic21®, Bausch and Lomb, São Paulo).

As coletas foram realizadas nos seguintes momentos: 15PRE, 48hPOS e 14 dias após o procedimento cirúrgico (14dPOS).

Avaliação macroscópica

A avaliação macroscópica da ferida cirúrgica foi realizada em três momentos: 24hPOS, 48hPOS e 14dPOS. Foi avaliada a presença de dor da região da ferida cirúrgica por palpação; odor e coloração; presença de edema e seroma; presença de contaminação, infecção, necrose e evolução cicatricial. A avaliação foi realizada sempre pelo mesmo avaliador independente.

Avaliação dos efeitos colaterais

A avaliação dos efeitos colaterais foi realizada imediatamente após a administração do DMSO e a cada 24 horas durante 14 dias, por meio de observação direta durante 48 horas, e os restantes momentos por meio de anamnese.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software R no ambiente de desenvolvimento integrado RStudio (Version 1.0.143 – © 2009-2016, RStudio, Inc.). Para estas análises, foi considerada diferença significativa quando o valor de *p* foi menor que 0,05. Primeiramente, a normalidade das variáveis foi avaliada em cada momento pelo teste de Shapiro-Wilk (função "shapiro.test" do pacote "stats"). Em

seguida, as mudanças ao longo do tempo das variáveis consideradas paramétricas foram investigadas com análise de variância, aplicando modelos lineares mistos para medidas repetidas no tempo, sendo que foi atribuído ao modelo os tempos de coleta como efeito fixo e cada animal como efeito aleatório (função "lme" do pacote "nlme"). Neste caso, foi usado um pós teste cujas médias dos tempos de coleta foram comparadas utilizando o teste de Tukey (função "lsmeans" do pacote "lsmeans").

Resultados

Os animais inclusos no estudo tiveram 120 ± 18 meses de idade (média ± desvio padrão), e massa corpórea de 6,9 ± 1,34 kg. De acordo com a raça, 50% (10/20) não possuíam raça definida, 20% (4/20) eram da raça Poodle, e os 30% restantes foram distribuídos pelas raças Dachshund, Doberman, Rottweiler, Pitbull e Shih-Tzu, totalizando 5% para cada raça (Figura 2).

No exame citopatológico, observou-se que 80% (16/20) das amostras foram compatíveis com o carcinoma mamário, 15% (3/20) com o adenoma mamário e 5% (1/20) compatíveis com neoplasia de células mesenquimais malignas (Figura 3).

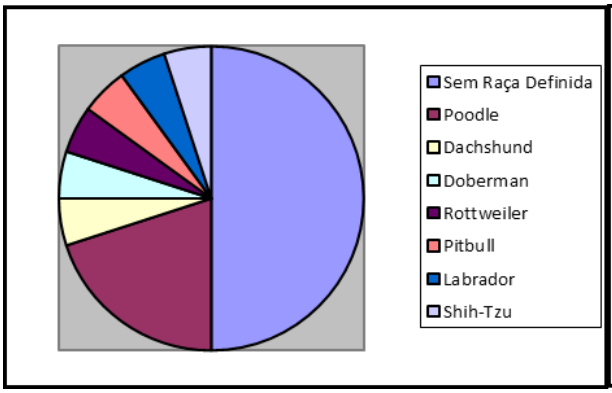

Figura 2. Raças das cadelas inclusas no presente estudo.

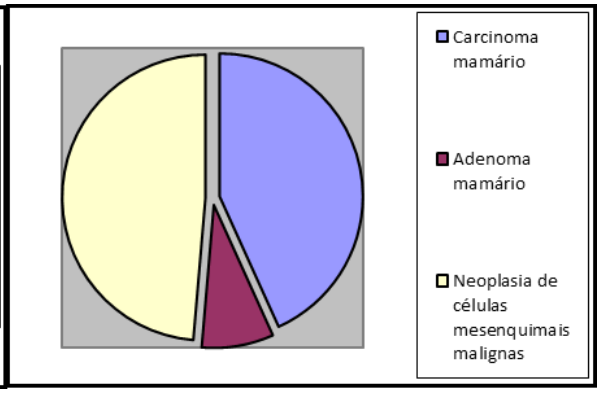

Figura 3. Exames citopatológicos das cadelas inclusas no presente estudo.

Avaliação clínica

A análise estatística referente aos valores da FR, FC e a TCR foi apresentada na tabela 1. A FC e a FR não apresentaram diferenças significativas entre os momentos avaliados. Em relação aos valores da TCR foram observados aumentos significativos entre 15PRE e 24hPOS ($p < 0,05$); 15PRE e 48hPOS, porém os valores permaneceram dentro do padrão fisiológico da espécie.

Tabela 1. Mediana (Med) e amplitude [mínimo (Min) – máximo (Max) dos valores da FR (movimentos por minuto – mpm), FC (batimentos por minuto - bpm), e TCR (º C) das cadelas (n = 20) avaliadas nos momentos 15PRE, 24hPOS e 48hPOS.

Variáveis	15PRE			24hPOS			48hPOS		
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max
FR (mpm)	28,00	20,00	48,00	25,50	16,00	128,00	29,00	24,00	64,00
FC (bpm)	120,00	72,00	148,00	90,00	60,00	134,00	104,00	68,00	128,00
TR (º C)	37,05^{B}	36,00	38,00	38,00^{A}	37,40	38,70	38,10^{A}	37,10	39,60

Letras diferentes indicam diferença significativa ao longo do tempo sendo que A>B.
Referências – FC: 18,00 – 36,00 mpm; FC: 60.00 – 160,00 bpm; TC: 37,50 - 39,20º C

Avaliação laboratorial

Os valores dos eritrócitos e hemoglobina demonstraram uma diminuição significativa (p <0,05) entre 15PRE e 48hPOS (Tabela 2 e 3). Os valores das plaquetas e da proteína sérica total diminuíram significamente entre 15PRE e 48hPOS (p <0,05), e apresentaram um aumento significativo entre 48hPOS e 14dPOS (p <0,05) (Tabela 3). Contudo, todos esses valores permaneceram dentro da referência padrão da espécie.

Não foram observadas diferenças significativas dos valores do leucograma (Tabela 4), da URE e da CREAT (Tabela 5). Os valores da ALT apresentaram uma diminuição significativa (p <0,05) entre 15PRE e 48hPOS, porém não extrapolou os limites padrões da espécie (Tabela 6).

Tabela 2. Mediana (Med) e amplitude [mínimo (Min) – máximo (Max)] dos valores dos eritrócitos e hematócrito das cadelas (n = 20) avaliadas nos momentos 15PRE, 48hPOS e 14dPOS.

Variáveis	15PRE			48hPOS			14dPOS		
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max
Eritrócitos (x106/µ)	6,85^{A}	2,80	8,59	6,33^{B}	3,19	7,10	6,44^{AB}	4,55	8,02
Hematócrito (%)	43,00	21,00	54,00	39,00	22,00	49,00	37,50	26,00	52,00

Letras diferentes indicam diferença significativa ao longo do tempo sendo que A>B.
Referências – Eritrócitos (x10^{6}/µ): 5,60 – 8,70; Hematócrito (%): 4,00 – 59,00.

Tabela 3. Média e desvio padrão (Me ± DP) dos valores de hemoglobina, plaquetas e proteína sérica total das cadelas (n = 20) avaliadas nos momentos 15PRE, 48hPOS e 14dPOS.

Variáveis	15PRE	48POS	14POS
	Me ± DP	Me ± DP	Me ± DP
Hemoglobina(g/dL)	14,86 ± 3,16^{A}	13,25 ± 3,11^{B}	13,08 ± 2,37^{AB}
Plaquetas (/µL)	307,24 ± 94,06^{A}	241,41 ± 83,463^{B}	359,20 ± 14,84^{A}
Proteína sérica total (g/dL)	8,29 ± 1,17^{A}	7,32 ± 0,92^{B}	8,06 ± 1,31^{A}

Letras diferentes indicam diferença significativa ao longo do tempo sendo que A>B
Referências – Hemoglobina (g/dL): 14,00 – 20,00; Plaquetas (/µL): 200,00 - 400,00; Proteína sérica total (g/dL): 5,50 -8,00.

Tabela 4. Med (Med) e amplitude [mínimo (Min) – máximo (Max)] dos parâmetros de leucograma das cadelas (n = 20) avaliadas nos momentos 15PRE, 48hPOS e 14dPOS.

Variáveis	15PRE			48hPOS			14dPOS		
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max
Leucócitos (x10^{3}/µL)	9,70	5,80	20,30	12,30	8,90	23,79	10,75	6,20	13,80
Neutrófilos segmentados (x10^{3}/µL)	6,30	3,60	8,50	5,30	4,70	10,60	6,40	3,50	11,30
Linfócitos (x10^{3}/µL)	1,35	0,6	9,50	1,30	0,70	5,60	1,40	0,50	4,30
Eosinófilos (x10^{3}/µL)	0,50	0,000	1,70	0,50	0,00	2,20	0,50	0,00	2,10
Basófilos(x10^{3}/µL)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00
Monócitos (x10^{3}/µL)	0,50	0,00	1,20	0,95	0,30	1,90	0,40	0,00	1,70

Referências – Leucócitos (x10^{3}/µL): 6,00 – 17,00; Neutrófilos segmentados (x10^{3}/µL): 3,00 – 12,00; Linfócitos (x10^{3}/µL): 0,53 – 4,80; Eosinófilos (x10^{3}/µL): 0,00 – 1,90; Basófilos(x10^{3}/µL): 0,10 – 0,50; Monócitos (x10^{3}/µL): 0,10 – 1,80.

Tabela 5. Média e desvio padrão (Me ± DP) dos valores da creatinina (mg/dL) das cadelas (n = 20) avaliadas 15PRE, 48hPOS e 14dPOS.

Variável	15PRE	48hPOS	14dPOS
	Me ± DP	Me ± DP	Me ± DP
Creatinina (mg/dL)	0,84 ± 0,13	0,73 ± 0,24	0,79 ± 0,19

Referência: Creatinina (mg/dL): 0,50 – 1,50.

Tabela 6. Mediana (Med) e amplitude [mínimo (Min) – máximo (Max)] dos valores da URE e da ALT das cadelas (n = 20) avaliadas nos momentos 15PRE, 48hPOS e 14dPOS.

Variáveis	15PRE			48hPOS			14dPOS		
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max
URE (mg/dL)	32,00	16,00	58,00	27,50	12,00	67,00	33,50	19,00	73,00
ALT (UI/L)	50,50^{A}	17,00	132,00	38,50^{B}	17,00	77,00	35,50^{AB}	20,00	117,00

Letras diferentes indicam diferença significativa ao longo do tempo sendo que A>B.
Referência: URE (mg/dL): 15,00 – 40,00; ALT (UI/L): 10,00 – 88,00.

Avaliação macroscópica

Durante os momentos avaliados, não foi observado presença de dor na região da ferida cirúrgica ou edema ou alteração de coloração da ferida. Paralelamente, também não foi observado presença de odor

fétido, contaminação, infecção ou necrose. Apenas uma cadela apresentou seroma 24 horas após o procedimento cirúrgico, permanecendo durante quatro dias. Não foi observado alteração no processo de cicatrização ou deiscência de suturas em todos os animais (Figuras 4A – 4C).

Figura 4. Evolução cicatricial das feridas cirúrgicas. (**A)** Ferida cirúrgica após 24 horas do procedimento cirúrgico. (**B)** Ferida cirúrgica 48 horas após o procedimento cirúrgico. (**C**) Ferida cirúrgica 14 dias após o procedimento cirúrgico.

Avaliação dos efeitos colaterais

Não foram observados óbitos e efeitos colaterais ou adversos em nenhuma das cadelas durante o estudo e seis meses após o término. Contudo, entre o 1º e 5º dia após administração do DMSO as fezes de todas as cadelas apresentaram uma coloração esverdeada e odor cítrico ou "odor de alho" exalado pelos animais, sendo observado de forma mais acentuado em cadelas acima de 10 kg.

Discussão

DMSO, além de ter propriedades antioxidantes e alta capacidade de penetração em diversos tecidos orgânicos devido à composição proteica e lipídica das membranas plasmáticas (Crivellenti et al., 2013), é usado como anti-inflamatório (Atiba & Ghazy, 2015; Colucci et al., 2008; El Khatib et al., 2010; Gautam et al., 2016; Hollebeeck et al., 2011; Levine et al., 2014; Madruga et al., 2017; Sturion et al., 2011; Vannucchi et al., 2015). Dessa forma, não existindo relados na literatura sobre o seu efeito anti-inflamatório em cadelas submetidas à mastectomia unilateral associada com a OVH pela região abdominal lateral (flanco), reforçou a importância do atual estudo e também seu potencial de ineditismo.

O efeito anti-inflamatório do DMSO está associado a vários mecanismos de ação incluindo o antagonismo das substâncias originadas da cascata do ácido araquidônico (Stone, 1993) e do fator de agregação plaquetária (Brayton, 1986), remoção dos radicais livres desencadeantes da inflamação, e capacidade de inibir o influxo de células polimorfonucleares e monócitos nos locais de inflamação (Antony et al., 1983). Seu uso foi proposto para modulação da dor em pacientes com neoplasia maligna (Hoang et al., 2010), visto que o DMSO pode agir no bloqueio da condução nervosa das fibras C de nervos não mielinizados, sendo esse o possível mecanismo de ação no alívio da dor (Evans et al., 1993). Sturion et al. (2011), utilizaram o DMSO a cada 24 horas durante quatro dias em 196 animais com lesões neurológicas e ortopédicas. Os autores observaram ausência de dor e edema na região acometida nos animais submetidos aos procedimentos ortopédicos.

Estudo realizado por Hollebeeck et al. (2011) avaliou a ação anti-inflamatória do DMSO em células intestinais *in vitro* estimuladas com coquetel pró-inflamatório. Nesse estudo, o DMSO reduziu a secreção da interleucina pró - inflamatória 6 (IL-6) e de quimiocinas atrativas dos monócitos 1 (MCP-1), ciclo-oxigenase-2 (COX2), concluindo que o DMSO apresenta efeito anti-inflamatório nas células intestinais. Em pacientes com Síndrome da Dor (SDRC) tipo 1, o fármaco mostrou-se benéfico quando aplicado de forma tópica, diminuindo significamente o nível de dor local (Perez et al., 2003; Perez et al., 2010). No estudo realizado por Gautam et al. (2016) foi identificado a ação analgésica aguda local do DMSO em ratos utilizados como modelos experimentais de feridas por queimadura superficial. Atiba & Ghazy, (2015), evidenciaram a eficácia do DMSO tópico no tratamento de feridas por queimaduras de 2º grau induzidas em cães, concluindo que as feridas tratadas com o DMSO tópico em detrimento do uso de sulfadiazina de prata apresentaram retração da ferida em menor tempo e com maior contração da ferida.

O DMSO usado no presente estudo é específico para uso em cães e gatos, determinando resultados mais fidedignos quando usado em pesquisas controladas. O fármaco se mostrou de fácil uso em relação à dose e via de administração recomendada pelo fabricante. A dose de 1 g/kg usada para cada animal durante os três dias de tratamento, corroborou com a literatura (Picoli et al., 2015) e demonstrou-se seguro visto que as cadelas do presente estudo foram classificadas como idosas e não apresentaram sinais clínicos de toxicidade ou colaterais graves. Em estudo realizado por Sturion et al. (2011), Hollebeeck et al. (2011) e Atiba & Ghazy, (2015), doses variando de 0,1 a 0,8 g/kg por via intravenosa e tópica demonstraram efeitos benéficos no controle da dor pós-operatória em cães submetidos às cirurgias ortopédicas, efeito anti-inflamatório em células intestinais *in vitro* e efeito analgésico local em ratos com queimadura superficial, como também em cães queimaduras de 2º grau, respectivamente.

A via intravenosa poderia ser considerada uma desvantagem em relação a outros anti-inflamatórios que podem ser administrados por via oral e subcutânea, porém o seu uso em casos de cirurgias cruentas e altamente invasivas (ex. mastectomias), em que há a necessidade de acompanhamento pelo cirurgião, permitiu uma avaliação mais fidedigna durante os três dias de pós-operatório, conforme observado no presente estudo.

Um aumento significativo no conjunto de parâmetros fisiológicos que incluem a TCR, FR e FC poderia indicar presença de dor, o que não foi observado no presente estudo. O aumento significativo da TC entre os momentos 15PRE e 48POS foi associado à possível variação de temperatura ambiental, porém não teve impacto significativo no estudo visto que os valores permaneceram dentro do padrão fisiológico da espécie.

Apesar de ter sido identificado diferenças significativas entre os momentos avaliados com relação aos valores dos eritrócitos, hemoglobina, plaquetas, proteína sérica total e alanina aminotransferase, esses valores permaneceram dentro dos limites padrões da espécie.

A diminuição significativa dos valores dos eritrócitos, hemoglobina e das plaquetas, com ausência de sinais clínicos e laboratoriais de anemia e seu aumento em seguida foi associada a uma supressão de medula óssea transitória, contudo sem significado clínico, o mesmo observado na administração de outros fármacos. El Khatib et al. (2010) afirmaram que o DMSO possui capacidade de preservação de eritrócitos e plaquetas devido a sua propriedade citoprotetora, sendo um fator na proteção dos eritrócitos evitando a destruição. Segundo Brayton (1986) e Stone (1993), o uso do DMSO em doses e concentrações acima de 1 g/kg e 20%, respectivamente, pode ocasionar anemia por hemólise em cães, contudo, Stone (1993) e Ali (2001) referenciaram que doses de 4 g/kg de DMSO (10%) foi considerado seguro para cães.

A diminuição significativa dos valores da proteína sérica total e da ALT entre 15PRE e 48hPOS ($p < 0,005$) não foi considerada como um dado clínico-laboratorial importante visto que um dano hepático induz aumento da ALT acima dos limites padrões da espécie, o que não foi observado no presente estudo.

A ausência de variação significativa dos valores da URE e da CREAT demonstraram que o DMSO não influenciou no perfil renal (Crivellenti et al., 2013; Madruga et al., 2017). Independentemente da via de administração, o DMSO é excretado em maior proporção pela via urinária e em menor quantidade pela via respiratória na forma de dimetilsulfato (Crivellenti et al., 2013). Contudo, quando a sua excreção é realizada pela via urinária, maior quantidade do DMSO é excretado sem alterações em sua molécula e, em menor quantidade, sob forma de dimetilsulfona (Crivellenti et al., 2013). Dessa forma, como ocorre com diferentes fármacos, o uso do DMSO em pacientes com comprometimento da função renal excretora e alterações extrarrenais decorrentes de insuficiência renal deve ser cauteloso visto que nesses casos a distribuição, biotransformação e excreção do fármaco e seus metabólitos possam induzir ao surgimento de reações adversas, incluindo nefrotoxicidade (Crivellenti et al., 2013). Por outro lado, Madruga et al. (2017) citou que o DMSO é rotineiramente utilizado na oncologia veterinária associado à cisplatina com o objetivo de minimizar a nefrotoxicidade.

O odor cítrico exalado pelos animais entre o 1º e 5º dia após a administração do DMSO foi associado à eliminação do dimetilsulfato e/ou ácido sulfínico pela via respiratória (Crivellenti et al., 2013; Stone, 1993), e a presença de fezes de coloração esverdeada foi considerada como um clínico temporário. Por se tratar de efeitos transitórios e breves não ocorreu influência no tratamento e nem na qualidade do produto. Quando o DMSO é usado sob dosagem correta, aparentemente, não é observado efeitos

adversos relevantes, contudo a avaliação clínica associada aos exames complementares é indispensável quando se usa o DMSO ou qualquer outro fármaco (Crivellenti et al., 2013; Ribeiro et al., 2001).

Os fatores que poderiam ser inclusos como limitantes no presente estudo seriam: grupo de estudo não homogêneo e a variabilidade no procedimento anestésico e cirúrgico. Contudo, no presente estudo foram inclusas cadelas de idade e massa corpórea similar, o que evitou possível variação em relação a heterogenicidade da amostra; e os procedimentos anestésicos e cirúrgicos foram sempre realizados pela mesma equipe, evitando variações em relação à extensão e trauma cirúrgico, e consequentemente variação na intensidade de dor pós-operatória

Conclusão

O dimetilsulfóxido (DMSO) possui uma ação anti-inflamatória em cadelas submetidas à mastectomia unilateral associada com a ovariohisterectomia pelo acesso abdominal lateral (flanco) considerado a avaliação macroscópica. O DMSO mostra-se seguro quando administrado na dose de 1 g/kg (IV) durante três dias visto que as variações significativas dos valores de temperatura corporal, eritrócitos, hemoglobina, plaquetas, proteína sérica total e alanina aminotransferase, permanecem dentro dos limites padrões da espécie.

Referências bibliográficas

Ali, B. H. (2001). Dimethyl sulfoxide: recent pharmacological and toxicological research. *Veterinary and Human Toxicology*, *43*(4), 228–231.

Antony, V. B., Sahn, S. A., Repine, J. E. (1983). Effect of dimethyl sulfoxide on chemotaxis of phagocytic cells. Annais of New York Academic Science, 411,321-323

Atiba, A., & Ghazy, A. (2015). The Effects of Topical Dimethyle Sulfoxide on Second-Degree Burn Wound Healing in Dogs. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, *45*(1), 6. https://doi.org/10.5455/ajvs.177583

Brayton, C. F. (1986). Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. *The Cornell Veterinarian*, *76*(1), 61–90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3510103

Capriotti, K., & Capriotti, J. A. (2012). Dimethyl sulfoxide: history, chemistry, and clinical utility in dermatology. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, *5*(9), 24–26. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23050031

Colucci, M., Maione, F., Bonito, M., Piscopo, A., Digiannuario, A., & Pieretti, S. (2008). New insights of dimethyl sulphoxide effects (DMSO) on experimental in vivo models of nociception and inflammation. *Pharmacological Research*, *57*(6), 419–425. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.04.004

Crivellenti, L. Z., Crivellenti, S. B., & Carvalho, M. B. (2013). Toxicidade do dimetilsulfóxido em cães hígidos e doentes renais crônicos. *Ciência Rural*, *43*(10), 1831–1837. https://doi.org/10.1590/S0103-84782013005000116

Duimel-Peeters, I. G. P., Houwing, R. H., Teunissen, C. P., Berger, M. P. F., Snoeckx, L., & Halfens, R. J. G. (2003). A systematic review of the efficacy of topical skin application of dimethyl sulfoxide on wound healing and as an anti-inflammatory drug. *Wounds*, *15*(11), 361–370.

El Khatib, E. M., Repetti, C. S. F., & Franco, R. P. (2010). Efeitos do dimetilsulfóxido (dmso) em pequenos animais. *Nosso Clín.*, 20–26.

Evans, M. S., Reid, K. H., & Sharp Jr, J. B. (1993). Dimethylsulfoxide (DMSO) blocks conduction in peripheral nerve C fibers: a possible mechanism of analgesia. *Neurosci Lett*, *150*(2), 145–148.

Gautam, M., Prasoon, P., Kumar, R., Singh, A., Shrimal, P., & Ray, S. B. (2016). Direct intrawound administration of dimethylsulphoxide relieves acute pain in rats. *International Wound Journal*, *13*(2), 252–256. https://doi.org/10.1111/iwj.12280

Hoang, B. X., Levine, S. A., Shaw, D. G., Tran, D. M., Tran, H. Q., Nguyen, P. M. T., Tran, H. D., Hoang, C., & Pham, P. T. (2010). Dimethyl Sulfoxide as an Excitatory Modulator and its Possible Role in Cancer Pain Management. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, *9*(4), 306–312. https://doi.org/10.2174/187152810793358732

Hollebeeck, S., Raas, T., Piront, N., Schneider, Y.-J., Toussaint, O., Larondelle, Y., & During, A. (2011). Dimethyl sulfoxide (DMSO) attenuates the inflammatory response in the in vitro intestinal Caco-2 cell model. *Toxicology Letters*, *206*(3), 268–275. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.08.010

Jacob, S. (1982). DMSO. Mode of action and biologic effects. *Veterinary Medicine*, 365–376.

Levine, J. M., Cohen, N. D., Heller, M., Fajt, V. R., Levine, G. J., Kerwin, S. C., Trivedi, A. A., Fandel, T. M., Werb, Z., Modestino, A., & Noble-Haeusslein, L. J. (2014). Efficacy of a Metalloproteinase Inhibitor in Spinal Cord Injured Dogs. *PLoS ONE*, *9*(5), e96408. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096408

Madruga, G. M., Crivellenti, L. Z., Borin-Crivellenti, S., Cintra, C. A., Gomes, L. G., & Spiller, P. R. (2017). Comparative use of dimethyl sulphoxide (DMSO) in different animal species. *Veterinární Medicína*, *62*(4), 179–185.

Perez, M. R. S. G., Zuurmond, A. W. W., Bezemer, D. P., Kuik, J. D., van Loenen, C. A., Lange, J. J., & Zuidhof, J. A. (2003). The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain*, *102*(3), 297–307. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00414-1

Perez, R. S., Zollinger, P. E., Dijkstra, P. U., Thomassen-Hilgersom, I. L., Zuurmond, W. W., Rosenbrand, K. C., & Geertzen, J. H. (2010). Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurology*, *10*(1), 20. https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-20

Picoli, T., Barbosa, J. S., Vargas, G. D., Hübner, S. O., & Fischer, G. (2015). Toxicidade e Eficiência do Dimetilsulfóxido (DMSO) no Congelamento de Células Madin-Darby Bovine Kidney (MDBK). *Science And Animal Health*, *3*(2), 159. https://doi.org/10.15210/sah.v3i2.6585

Ribeiro, M. G., Carvalho Filho, A. S., & Listoni, F. J. P. (2001). Dimetilsulfóxido - DMSO no teste de sensibilidade microbiana *in vitro* em cepas de *Rhodococcus equi* isoladas de afecções pulmonares em potros. *Ciência Rural*, *31*(5), 889–892. https://doi.org/10.1590/S0103-84782001000500026

Rossi, C. N., Oliva, V., Matsubara, L. M., & Serrano, A. C. M. (2007). Ressuscitação cardiorespiratória em cães e gatos-revisão. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, Lisboa*, *102*, 197–205.

Santos, N. C., Figueira-Coelho, J., Martins-Silva, J., & Saldanha, C. (2003). Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. *Biochemical Pharmacology*, *65*(7), 1035–1041. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00002-9

Stone, R. W. (1993). Clinical updates on the use of dimethyl sulfoxide. *Canine Practice (USA)*, 16–19.

Sturion, D. J., Sturion, M. A. T., Sturion, T. T., Sturion, A. L. T., Saliba, R., Cano, J. E. C., & Lopes, E. M. (2011). Utilização do DMSO pelas vias intravenosa e tópica em 196 animais de companhia atendidos no Hospital Veterinário das Faculdades Integradas de Ourinhos – SP. *Jornal Brasileiro de Ciência Animal*, *65*, 302–313.

Vannucchi, C. I., Angrimani, D. S. R., Eyherabide, A. R., Mazzei, C. P., Lucio, C. F., Maiorka, P. C., Silva, L. C. G., & Nichi, M. (2015). Effects of intratesticular administration of zinc gluconate and dimethyl sulfoxide on clinical, endocrinological, and reproductive parameters in dogs. *Theriogenology*, *84*(7), 1103–1110. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.06.005

Recebido: 3 de junho, 2020.
Aprovado: 30 de julho, 2020.
Disponível online: 23 de outubro, 2020.

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