

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO DMSO (*dimetilsulfóxido*), ADMINISTRADO POR
VIA INTRAVENOSA, SOBRE AS FUNÇÕES RENAL E
HEPÁTICA, PERFIL HIDROSSALINO E HEMOGRAMA DE
CÃES SADIOS**

Pós-graduando: Daniel Orlato

Orientadora: Profa. Dra. Marileda Bonafim Carvalho

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, *campus* de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária.

JABOTICABAL - SÃO PAULO - BRASIL
Junho de 2006

SUMÁRIO

	PÁGINA
INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO DE LITERATURA.....	3
MATERIAL E MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	20
DISCUSSÃO.....	40
CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS.....	46

1. INTRODUÇÃO

O dimetilsulfóxido (DMSO) é um composto conhecido desde a segunda metade do século XIX como um solvente orgânico potente. Por ser um subproduto da indústria de extração de celulose e, portanto, facilmente disponível, passou a ser largamente utilizado a partir da década de quarenta do século XX, para fins industriais. Duas décadas mais tarde, o DMSO foi introduzido na medicina, porém, seu uso como fármaco durou pouco tempo, pois sua utilização foi bastante contestada pela indústria farmacêutica, que viu no DMSO uma ameaça econômica, pelo fato de que nenhuma companhia poderia adquirir sua patente. Também, houve contestação por parte de alguns pesquisadores e, principalmente, pela agência americana “Food and Drugs Administration” (FDA), que exigia testes clínicos dispendiosos para a liberação do DMSO como fármaco.

Com a descoberta, na década de 1980, de suas propriedades antiinflamatória e citoprotetora, os estudos foram retomados e o DMSO constitui-se, até os dias de hoje, num dos agentes farmacêuticos mais estudados, porém um dos menos entendidos.

A lista ampla de propriedades farmacológicas e de indicações para diversas condições clínicas gera controvérsias a respeito da utilização do DMSO. Conclusões contraditórias como as existentes entre os pesquisadores que advertem sobre o

potencial cancerígeno do DMSO e os que o indicam como adjuvante da terapia anticancerígena, ilustram o problema.

Apesar das dificuldades para se estabelecer, de forma mais segura, os princípios que determinam as ações do fármaco, cresce o seu uso em medicina veterinária. Dada a escassez de estudos acerca dos efeitos do DMSO aplicado por via parenteral em cães, muitos experimentos e ensaios clínicos prospectivos ainda são necessários.

Em estudos previamente realizados em ratos e cobaias, o fármaco demonstrou possuir ação diurética potente e, ainda, proporcionar proteção renal em casos de processos isquêmicos agudos. Estas observações são sugestivas de que o DMSO pode atuar de forma específica nos rins. Assim sendo, planejou-se um experimento a fim de se testar a hipótese de que o DMSO pode modular a taxa de filtração glomerular e a atividade túbulo-intersticial em rins de cães.

Por conseguinte, esse estudo objetivou avaliar (1) a taxa de filtração glomerular, (2) a função túbulo-intersticial e (3) os possíveis impactos sobre a homeostase no que tange aos perfis hidrossalino e hepático e ao hemograma de cães saudáveis submetidos a tratamento com DMSO, administrado por via intravenosa, em dose considerada terapêutica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O DMSO é uma substância orgânica de fórmula química C_2H_6SO (ROSENBAUM; HERSCHLER; JACOB, 1965), peso molecular 78 (CARPENTER; ANGEL; MORGAN, 1994) e temperatura de congelamento $18,5^{\circ}C$ (BRAYTON, 1986). Em função de possuir afinidade grande pelo hidrogênio, formando pontes mais fortes que as existentes entre moléculas de água, o DMSO passa muito rapidamente para concentrações entre 66% e 67% caso fique exposto ao ambiente, motivo pelo qual deve ser acondicionado em frasco hermeticamente fechado (ALSUP e DEBOWES, 1984). Quando administrado topicamente reage com a água do ar e dos tecidos por meio de reação exotérmica (BRAYTON, 1986), que pode estar relacionada às suas ações como fármaco e à sua capacidade solvente (ROSENBAUM; HERSCHLER; JACOB, 1965).

Muitas propriedades farmacológicas e terapêuticas, já verificadas, resultam da sua capacidade de interagir ou combinar com ácidos nucleicos, carboidratos, lipídeos, proteínas e vários fármacos sem alterar, de forma irreversível, a configuração molecular (RUBIN, 1983). No entanto, desde que foi introduzido como fármaco, o DMSO tem gerado muita polêmica no meio científico. Em decorrência das variáveis complexas envolvidas em seu mecanismo de ação, há dificuldade para sua avaliação exata. Entretanto, tais restrições têm sido suplantadas por suas características de versatilidade

e importância terapêutica como revelado pelo crescimento contínuo de seu emprego na medicina (JACOB e HERSCHLER, 1983).

Por meio da avaliação dos efeitos resultantes da aplicação tópica de DMSO sobre a pele de ratos, Denko et al. (1967) evidenciaram sua penetração através das membranas biológicas. Duas horas após a aplicação tópica, os pesquisadores encontraram o fármaco, em ordem decrescente de concentração, em amostras de baço, estômago, pulmões, humor vítreo, timo, cérebro, rim, esclera, cólon, coração, músculo esquelético, pele, fígado, artéria aorta, adrenal, lente e cartilagem. Concluíram, então, que a capacidade de penetração rápida faz do DMSO uma arma poderosa e útil no tratamento de lesões localizadas em tecidos densos ou de acesso difícil.

O DMSO pode carrear diversas substâncias a ele associadas, transportando-as através das membranas biológicas (BRAYTON, 1986; BLYTHE et al., 1986; RAND-LUBY et al., 1996). Estudando a ação estrogênica que determina aumento de peso de útero e vagina de ratas, Djan e Gunberg (1967) constataram superioridade do 17-estradiol dissolvido em DMSO e aplicado topicamente, em comparação ao estrogênio puro administrado por via subcutânea. Segundo Finney et al. (1967), a adição de DMSO a um sistema de perfusão de peróxido de hidrogênio facilitou a difusão de oxigênio para o interior do miocárdio isquêmico de suínos.

À propriedade carreadora pode associar-se a potencializadora, por isso, o clínico deve fazer uma avaliação adequada antes de administrar o fármaco, pois tal associação pode trazer tanto vantagens quanto desvantagens (BLYTHE et al., 1986). Em pacientes já medicados com doses máximas de fármacos, tais como anestésicos gerais, revulsivos cáusticos (BRAYTON, 1986), ou anticolinesterásicos (STONE, 1993), o uso do DMSO pode determinar efeitos indesejáveis.

A partir da década de 1980, a propriedade antiinflamatória do DMSO, vastamente conhecida, tem sido considerada miraculosa (BLYTHE et al., 1986; BRAYTON, 1986). Ela resulta de mecanismos múltiplos (ALSUP e DEBOWES, 1984), entre os quais são citados os antagonismos às substâncias originadas da cascata do ácido araquidônico (STONE, 1993) e ao fator de agregação plaquetária (BRAYTON, 1986). E, em adição, a inibição da infiltração de polimorfonucleares (ALSUP e

DEBOWES, 1984) e a remoção dos radicais livres produzidos pelos neutrófilos, os quais estão envolvidos na evolução do distúrbio circulatório que precede a necrose (BLYTHE et al., 1986). Apesar dos vários mecanismos citados, o DMSO é mais eficaz na inflamação aguda (KEDAR et al., 1983). Como mencionado por Weissmann; Sessa; Bevans (1967), a concentração de cortisona exógena necessária para estabilizar lisossomos em uma variedade de injúrias fica reduzida de 10 a 1000 vezes com o emprego de DMSO.

O DMSO também tem ação analgésica que é devida, indiretamente, à propriedade antiinflamatória e, diretamente, ao bloqueio químico da fibra C em nervos aferentes periféricos (STONE, 1993), além da ação central exercida de maneira análoga à da morfina (ROSENBAUM; HERSCHLER; JACOB, 1965; WOOD e WOOD, 1975; HAIGLER e SPRING, 1983; BRAYTON, 1986), porém, supostamente, sem o envolvimento de receptores opióides (BRAYTON, 1986). A velocidade de condução em nervo ciático imerso em DMSO a 6% ficou reduzida em torno de 40%, sendo que este efeito foi completamente revertido por lavagem do mesmo nervo durante 1 hora (SAMS, 1967). Com a administração de solução de DMSO a 10%, por via subcutânea, na dose única de 4g/kg em gatos, Shealy (1966) observou a ocorrência de perda total de resposta central à dor. Ainda, administrou 2 mililitros de DMSO a 50% no líquido cérebro-espinhal de gatos e observou indução de anestesia geral dos animais durante 30 minutos, sendo que a recuperação dos mesmos se deu sem ocorrência de efeitos indesejáveis aparentes. Haigler e Spring (1983) concluíram que o DMSO produz analgesia tanto por ação local, quanto sistêmica, por meio de mecanismo distinto do que ocorre com a morfina. Embora os dois produtos sejam comparáveis em magnitude analgésica, o DMSO apresenta maior duração de ação que a morfina (6 e 2 horas, respectivamente).

O mecanismo pelo qual o DMSO reverte alterações neurológicas decorrentes de traumatismos cranianos com desenvolvimento de aumento da pressão intra-craniana, em pacientes normovolêmicos sem alterações eletrolíticas, pode ser explicado pela propriedade diurética do fármaco (BLYTHE et al., 1986).

KLIGMAN (1965) demonstrou que o DMSO possui potente ação na liberação de histamina, sendo a propriedade vasodilatadora atribuída às ações histaminogênica (BRAYTON, 1986; STONE, 1993) e anticolinesterásica (BRAYTON, 1986). A vasodilatação no leito capilar subdermal somada à desagregação plaquetária, ambas resultantes da ação do DMSO, constituem proteção importante contra lesões isquêmicas (BRAYTON, 1986; RAND-LUBY et al., 1996).

O DMSO, quando aplicado topicamente na pele de humanos, produz evidências eletromiográficas de relaxamento muscular, uma hora após a aplicação. A propriedade miorreloxante tem sido observada em várias espécies, em associação com efeitos tranqüilizantes e sedativos (ROSENBAUM; HERSCHLER; JACOB, 1965; BRAYTON, 1986; STONE, 1993), e decorre, principalmente, do conforto resultante das propriedades antiinflamatória e analgésica (ALVES, 1997).

No processo inflamatório, os radicais livres ocupam posição de destaque na fisiopatologia da injúria de reperfusão. O DMSO neutraliza a ação lesiva dos radicais hidroxila, por isso é benéfico a todo tecido sob isquemia que apresenta vitalidade, particularmente no trato gastroentérico onde os radicais livres produzem aumento da permeabilidade, ulcerações e necrose epitelial (ARDEN et al., 1989). Em estudo sobre os efeitos da administração de DMSO, por via intravenosa e via intraperitoneal, em ratos induzidos experimentalmente à isquemia do intestino delgado, Ravid et al. (1983) concluíram que o DMSO apresentou efeitos protetores contra isquemia prolongada nesse órgão, independentemente da via de administração. No entanto, a via intravenosa foi mais efetiva. Com base neste e em outros estudos feitos pelos mesmos pesquisadores, os efeitos protetores do DMSO consistem no fato de que o fármaco impede a necrose tecidual, prolongando o estado celular que antecede o ponto crítico. O DMSO agiria impedindo o espasmo arteriolar por meio da liberação de prostaciclina, permitindo reperfusão rápida dos tecidos envolvidos e controle da acidose metabólica. Entretanto, Arden et al. (1989) não constataram efeito protetor do DMSO em intestino de eqüinos, submetidos a isquemia e reperfusão.

Kedar et al. (1983) provocaram isquemia renal em ratos através do clameamento da artéria renal durante 1 hora. Após o encerramento do período

isquêmico, foi administrada, por via intravenosa, uma solução a 20% de DMSO, na dose de 5g/kg de peso corpóreo, em 33 ratos. Outros 18 animais do grupo controle receberam apenas solução salina. Todos os animais tratados com DMSO sobreviveram, enquanto que todos os animais do grupo controle apresentaram óbito dentro dos sete dias posteriores ao tratamento. Passadas 24 horas após o experimento, as concentrações séricas médias de uréia e de creatinina foram de 254mg/dL e 7,2mg/dL, respectivamente, nos animais do grupo controle. Em contraste, as concentrações séricas médias de uréia e de creatinina nos animais tratados com DMSO foram, respectivamente, de 69mg/dL e 1,6mg/dL. Em outros 17 ratos, os rins foram perfundidos com DMSO antes do fechamento da artéria renal. Todos estes animais sobreviveram ao procedimento e demonstraram função renal bem próximo ao normal depois de 24 horas. Executaram o mesmo procedimento em dez cães, sendo que cinco animais receberam solução de DMSO a 20%, por via intravenosa, na dose de 3g/kg de peso corpóreo, na taxa de infusão de $10\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, e os outros cinco animais receberam apenas solução salina. Depois de passadas três semanas da indução da isquemia em um dos rins, foi realizada nefrectomia contralateral. A função renal apresentou-se normal em todos os cães que foram tratados com DMSO. Um dos cães do grupo controle veio a óbito, apresentando uremia. Os outros quatro animais do grupo controle apresentaram insuficiência renal transitória. Os autores concluíram que o DMSO apresenta efeito protetor em isquemia renal, mesmo quando o fármaco é administrado após o período isquêmico.

Além das já citadas propriedades atribuídas ao DMSO, é bem descrita sua capacidade de melhorar a atividade antimicrobiana de fármacos indicados para este fim (SEIBERT; FARRELY; SHEPHERD, 1967; BASCH e GADEBUSCH, 1968; CHAN e GADEBUSCH, 1968; GHAJAR e HARMON, 1968; ALSUP e DEBOWES, 1984; STONE, 1993).

A diversidade de propriedades, a elevada segurança e a baixa toxicidade fazem do DMSO um fármaco a ser indicado em muitas situações clínicas. No entanto, para o emprego adequado do DMSO, alguns fatores devem ser levados em consideração, como por exemplo, particularidades fisiológicas de cada espécie animal, variabilidades

individuais, estado de saúde do paciente, estágio da afecção, tipo de lesão, além da dose e concentração a serem empregadas e frequência de administração do fármaco (CARPENTER; ANGEL; MORGAN, 1994; RAND-LUBY et al., 1996).

Em pacientes humanos que apresentaram aumento da pressão intracraniana e distúrbio circulatório que levaram à ocorrência de sinais neurológicos, o DMSO administrado por via intravenosa, determinou estabilização do processo com eficiência superior à observada com o uso da furosemida (BLYTHE et al., 1986) ou do manitol (STONE, 1993).

Em quadros de choque endotoxêmico, o DMSO é indicado principalmente pela sua propriedade de remoção de radicais livres envolvidos na injúria de reperfusão. No entanto, sua utilização pode resultar em ação paradoxal. Em contraste ao efeito neutralizador de diversas endotoxinas, o quadro endotoxêmico pode ser agravado pela ação facilitadora da absorção de outras endotoxinas, (STONE, 1993; PARKS, 1995).

Outras indicações para o DMSO incluem tratamento pós-operatório nos casos de cirurgias abdominais (BRAYTON, 1986; PARKS, 1995), durante cirurgia para enxertos de pele (STONE, 1993; CARPENTER; ANGEL; MORGAN, 1994; RAND-LUBY et al., 1996), em casos de encefalites virais e bacterianas, anóxia e outros distúrbios cerebrais em potros (PALMER et al., 1984; BLYTHE et al., 1986).

O DMSO pode ser administrado diretamente no local ou órgão que se pretende tratar, como por exemplo, sobre a pele, em áreas musculoesqueléticas, nos ouvidos, nos olhos, em articulações, na uretra, na bexiga, além de também ser administrado por vias sistêmicas como a oral, intramuscular, intraperitoneal e intravenosa (SMITH; HADIDIAN; MASON, 1967).

Quanto às doses e formas de administração, o DMSO é uma substância segura e bem tolerada. A concentração de 10% em soro fisiológico é segura para ser administrada rapidamente por via intravenosa. Concentrações maiores devem ser administradas lentamente (CARPENTER; ANGEL; MORGAN, 1994; RAND-LUBY et al., 1996).

As doses de 0,1 a 4,0g/kg, que têm sido sugeridas, foram baseadas nas DL50 já conhecidas para o cão e o gato, 2,5g/kg e 4,0g/kg, respectivamente (SMITH; HADIDIAN; MASON, 1967; STONE, 1993).

A farmacocinética do DMSO em eqüinos, nas doses de 0,1 e 1,0g/kg IV, demonstrou que a vida média do fármaco no plasma, em horas, é de $9,8 \pm 2,2$ e $8,6 \pm 0,3$, respectivamente. Esses dados indicam que o fármaco deve ser administrado duas vezes ao dia (BLYTHE et al., 1986).

A toxicidade do DMSO é reconhecidamente baixa, ao contrário do que foi inicialmente mencionado (BRAYTON, 1986; STONE, 1993). Mesmo diante dos efeitos colaterais, quando existe impropriedade na indicação, na concentração, na dosagem ou na velocidade de administração, não se observou anemia, nem insuficiência renal (APPELL et al., 1992).

Bennett et al. (1983), avaliaram possíveis efeitos nefrotóxicos decorrentes da administração intravenosa de DMSO em humanos e ratos e não observaram nenhuma evidência de nefrotoxicidade decorrente do uso do fármaco, apesar da presença de hemoglobinúria. Foi concluído que o DMSO, por via intravenosa, é um fármaco seguro para ser administrado em pacientes que são possíveis doadores para transplantes renais.

A dimetil sulfona e o sulfato de dimetila são os principais produtos da degradação do DMSO (HUCKER et al., 1967; TIEWS et al., 1975). A excreção principal é por via urinária, embora a via respiratória participando com menos de 3% pareça, pelo odor, ser a principal (BRAYTON, 1986).

Em certos casos, efeitos colaterais podem ser notados após o uso de DMSO. O forte odor, comparado ao de alho, é resultante da eliminação por via respiratória dos produtos de degradação do DMSO permanecendo, aproximadamente, até 48h após a administração do fármaco (ROSENBAUM; HERSCHELER; JACOB, 1965; BRAYTON, 1986).

Pode ocorrer hemólise se forem administradas, por via intravenosa, concentrações acima de 20% (ALSUP e DEBOWES, 1984; STONE, 1993), ou se a

solução a 20% for administrada rapidamente, também por via intravenosa (BLYTHE et al., 1986; APPELL et al., 1992; RAND-LUBY et al., 1996).

Concentrações de DMSO acima de 20%, em doses maiores que 1,0g/kg de peso corpóreo, por via intravenosa, causam hemólise com hemoglobinúria transitória, sem alterar significativamente o hematócrito. Suspeita-se que tal fato pode determinar nefrotoxicidade, porém o fármaco apresenta indicação para uso na insuficiência renal isquêmica (BLYTHE et al., 1986).

Cólica, diarreia e tremores musculares podem ocorrer principalmente quando a concentração, a dosagem e a velocidade de infusão por via intravenosa forem indevidas, a ponto de intensificar a leve propriedade anticolinesterásica do DMSO (BLYTHE et al., 1986; APPELL et al., 1992).

Alsup e DeBowes (1984) concluíram que o efeito teratogênico em mamíferos é considerado baixo. No entanto, foi pela atribuição à possível capacidade de teratogênese que se fundamentou a proibição do fármaco em gestantes, por parte do FDA/USA (BRAYTON, 1986).

Em diversas espécies podem ocorrer alterações cutâneas devidas à liberação de histamina por degranulação de mastócitos, conseqüente à reação exotérmica que ocorre ao contato do DMSO com a água existente na pele (BRAYTON, 1986).

Devido à sua ação histaminogênica, o DMSO não deve ser administrado a pacientes com reações anafilactóides importantes (BRAYTON, 1986).

Em cães e coelhos submetidos ao uso crônico de DMSO verificou-se alteração na transparência de lentes oculares (GORDON e KLEBERGER, 1968; BRAYTON, 1986). Eqüinos recebendo a dose diária de 0,6g/kg de peso corpóreo, durante dois meses, tiveram uma discreta mudança na refração ocular (BLYTHE et al., 1986). No homem não se verificou qualquer alteração (GORDON e KLEBERGER, 1968; BRAYTON, 1986; RAND-LUBY et al., 1996).

As contra-indicações para o uso do DMSO são poucas. O fármaco não deve ser administrado a pacientes desidratados, com o risco de se atingir o grau severo de desidratação, nem em pacientes que foram tratados recentemente por antiparasitários,

devido à possível potencialização da ação anticolinesterásica (BLYTHE et al., 1986; APPELL et al., 1992).

A hipótese de que o DMSO pode aumentar a absorção de toxinas através de mucosas lesadas contra-indica a sua utilização em casos de enterites e colites infecciosas. No entanto, tal hipótese não deve nem ser descartada, nem aceita, enquanto não for testada cientificamente e confrontada com as razões que fundamentaram as indicações do mesmo fármaco em pacientes com endotoxemia e diarreia por salmonela (STONE, 1993; PARKS, 1995).

Ainda, apesar das evidências de que o DMSO não é cancerígeno, podendo até ter valor na terapia do câncer, seu uso em casos de mastocitoma é contra-indicado, uma vez que o fármaco pode induzir histaminemia fatal por degranulação de mastócitos (BRAYTON, 1986).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados cinco cães, dois machos e três fêmeas, com peso corporal médio de 13,40kg, sem raça definida, adultos e sadios. Para inclusão no grupo experimental, os animais foram avaliados por meio de histórico, exame físico completo, hemograma, exames bioquímicos de função renal e função hepática, eletrocardiograma e exame ultra-sonográfico da região abdominal. Todos eram vacinados e recebiam vermífugos regularmente. Os animais foram alojados em gaiolas metabólicas, em ambiente climatizado, onde recebiam alimentação a base de um único tipo de ração industrializada¹ para cães adultos, água *ad libitum*, cuidados de higiene e atenção. Os estudos foram iniciados após um período de 15 dias de adaptação dos animais ao ambiente e ao manejo.

DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O estudo consistiu em avaliação clínica e laboratorial de cães que foram tratados com aplicações intravenosas de DMSO² a 10%, em doses terapêuticas, durante três dias consecutivos.

¹ Pro Plan Purina® – manutenção de cães adultos sadios;

² DIMESOL® - 99,2% - Marcolab laboratórios;

As avaliações foram conduzidas em quatro períodos distintos que compreenderam um total de 11 sessões experimentais (Quadro 1). Cada sessão teve duração de 12 horas. A sessão I, para obtenção dos dados basais ou controle, foi realizada durante as 12 horas que precederam a primeira aplicação do DMSO (Período controle – P1). As sessões II, III, IV, V e VI foram realizadas consecutivamente, durante o período compreendido entre a primeira e a última aplicação de DMSO e ocorreram durante os três dias de administração do fármaco (Período de tratamento – P2). As sessões VII, VIII e IX foram concluídas 24, 48 e 120 horas após a última aplicação de DMSO (Período imediato após tratamento – P3) e as sessões X e XI 30 dias após (Período tardio após tratamento – P4).

As avaliações dos animais compreenderam observações clínicas diárias e análises periódicas do perfil renal, perfil hidrossalino, perfil hepático e metabólico, e perfil hematológico. Para cada um dos perfis estudados foi estabelecido um conjunto de parâmetros indicados para avaliação funcional, conforme sumariado no Quadro 2.

QUADRO 1 – Sumário da distribuição dos períodos experimentais e sessões correspondentes, para avaliação de cães submetidos a três dias de tratamento com DMSO a 10% (1g/kg, IV, cada 12h). Cada sessão teve duração de 12 horas. Unesp – Jaboticabal, 2006.

Períodos experimentais	Sessões	Momentos de conclusão das sessões
Período controle (P1)	Sessão I	imediatamente antes da 1ª dose de DMSO.
Período de tratamento (P2) Cada uma das seis doses de DMSO foi aplicada exatamente ao término das sessões I a VI, respectivamente.	Sessão II Sessão III Sessão IV Sessão V Sessão VI	12 horas após a 1ª dose de DMSO 12 horas após a 2ª dose de DMSO 12 horas após a 3ª dose de DMSO 12 horas após a 4ª dose de DMSO 12 horas após a 5ª dose de DMSO
Período imediato após tratamento (P3)	Sessão VII Sessão VIII Sessão IX	24 horas após a 6ª dose de DMSO 48 horas após a 6ª dose de DMSO 120 horas após a 6ª dose de DMSO
Período tardio após tratamento (P4)	Sessão X Sessão XI	30 dias após a 6ª dose de DMSO 12 horas após a sessão X

QUADRO 2 – Sumário dos parâmetros avaliados, agrupados de acordo com o perfil funcional relacionado, para avaliação de cães submetidos a três dias de tratamento com DMSO a 10% (1g/kg, IV, cada 12h). Unesp – Jaboticabal, 2006.

Função relacionada	Parâmetros
Perfil renal	Concentração sérica de creatinina (mg/dL); Concentração sérica de uréia (mg/dL); Clearance de creatinina endógena (mL/min/kg); Razão proteína/creatinina urinária. Excreção fracionada de sódio (%); Excreção fracionada de potássio (%);
Perfil hidrossalino.	Concentração sérica de potássio (mEq/L); Concentração sérica de sódio (mEq/L); Osmolalidade sérica (mOsm/kg); Osmolalidade efetiva sérica (mOsm/kg);
Perfil hepático e metabólico	Concentração sérica de glicose (mg/dL); Concentração sérica de proteína (g/dL); Concentração sérica de albumina (g/dL); Concentração sérica de fosfatase alcalina (U/L); Concentração sérica de alanina aminotransferase (U/mL).
Perfil hematológico (linhagem eritrocitária)	Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$); Hemoglobina (g/dL); Hematócrito (%); Volume globular médio (fL); Concentração de hemoglobina globular média (g/dL); Número de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
Perfil hematológico (linhagem leucocitária)	Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$); Basófilos (%); Eosinófilos (%); Neutrófilos bastonetes (%); Neutrófilos segmentados (%); Linfócitos (%); Monócitos (%).

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Tratamento com DMSO a 10%

Utilizou-se a dosagem de 1g/kg de peso corporal, por via intravenosa, a cada 12 horas, durante três dias consecutivos. Para preparar a solução de DMSO a 10%, cada dose calculada foi diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9%, 30 minutos antes da

administração. Para as administrações de DMSO os cães foram mantidos com cateter intravenoso³ (veia cefálica), durante os três dias de tratamento.

Obtenção, preparação e conservação das amostras

As coletas de sangue foram feitas por venipuncturas das jugulares externas, cefálica e safena, alternadamente. Em cada coleta foram obtidos 8mL de sangue. Destes, 1mL foi adicionado ao fluoreto de potássio para dosagem de glicose, 1mL recebeu como anticoagulante o ácido etileno diaminotetracético (EDTA) a 10% para realização do hemograma e, os 6mL restantes, após sinérese, foram centrifugados a 800G, durante 5 minutos, para obtenção do soro destinado às análises físicas e bioquímicas. As amostras destinadas aos hemogramas e às dosagens de glicose foram analisadas imediatamente após a coleta; as demais foram congeladas (-18°C) para avaliação posterior.

As coletas de urina foram realizadas de modo a ser obtido o volume total excretado durante 12 horas para mensuração do *clearance* de creatinina, das excreções fracionadas e da excreção de proteína. Para tanto, os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas e, após cada micção espontânea, a urina eliminada era prontamente armazenada sob refrigeração. Concluído cada intervalo de 12 horas, os animais eram submetidos a cateterização transuretral para esvaziamento da bexiga. Do volume de urina obtido, 10mL foram separados para realização imediata das urinálises, e o restante adicionado ao *pool* de urinas armazenadas durante as 12 horas de cada sessão experimental. As urinas de cada animal foram homogeneizadas suavemente e, após mensuração do volume total, separavam-se amostras para congelamento (-18°C) e análises posteriores.

³ cateter intravenoso BD angiocath®;

Análises laboratoriais

Hemogramas – foram feitas as contagens globais de hemácias, leucócitos e plaquetas em contador eletrônico⁴ de células. A contagem diferencial de leucócitos foi feita por meio de microscopia óptica comum em esfregaço sangüíneo corado com uma mistura de metanol, May-Grunwald e Giemsa.

Análises bioquímicas séricas e urinárias – as amostras de soro foram processadas para a determinação de concentrações de creatinina (método Jaffé modificado), uréia (método enzimático), proteína total (método biureto), albumina (método verde de bromocresol), alanina aminotransferase (método Reitman e Frankel), fosfatase alcalina (método Roy modificado), e glicose (método enzimático God-Trinder). Nas amostras de urina foram determinadas as concentrações de creatinina (método Jaffé modificado), uréia (método enzimático), proteína (método vermelho de pirogalol) e glicose (método Bondar e Mead modificado). Utilizando o sistema Labtest⁵ para diagnóstico as leituras foram realizadas em espectrofotômetro⁶ semi-automático para provas bioquímicas.

Determinações das concentrações séricas e urinárias de sódio e potássio – as análises foram feitas utilizando-se o sistema de eletrodo íon-seletivo⁷. As amostras de soro foram submetidas diretamente à leitura. Quanto às amostras de urina, o material foi centrifugado e uma fração do sobrenadante foi diluída para viabilizar a leitura.

Avaliação da osmolalidade sérica – O método empregado foi o da osmometria por mensuração da depressão do ponto de congelamento, utilizando-se osmômetro automático⁸. Os valores de osmolalidade sérica efetiva (OsmEf) foram obtidos por meio da fórmula que se segue.

⁴ CONTADOR DE CÉLULAS COUNTER A^cT8 – Coulter Counter, Miami, Flórida

⁵ LABTEST – Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa – MG.

⁶ LABQUEST-LABTEST - Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa – MG.

⁷ ISELAB – Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa – MG.

⁸ OSMETTE III^{im} – modelo 5010, Precision Systems Inc., Nattick, MAIN IDEA – USA.

OsmEf = osmolalidade sérica (mOsm/kg) - [nitrogênio uréico (mg/dL)/2,8]

Avaliação da excreção urinária de proteína – calculou-se a razão proteína:creatinina urinária (U-P/C) a partir dos resultados das análises de creatinina e proteína de cada amostra de urina.

Clearance de creatinina – com a finalidade de estimar a taxa de filtração glomerular (TFG), foi mensurado o *clearance* de creatinina (Ccr), sendo considerada a depuração da creatinina endógena durante um intervalo de tempo de 12 horas. A fórmula apresentada a seguir descreve o cálculo e apresenta os dados pertinentes ao procedimento.

Ccr = [Ucr (mg/mL) x Uv (mL/min)] ÷ Scr (mg/mL)

onde:

Ccr = *clearance* de creatinina;

Ucr = concentração urinária de creatinina;

Uv = volume de urina;

Scr = concentração sérica de creatinina.

Excreção fracionada – foram avaliadas as excreções fracionadas de sódio (EF_{Na^+}) e de potássio (EF_{K^+}). Os cálculos foram feitos como demonstrado pela fórmula que se segue.

EFa = Ua (mEq/min) ÷ [TFG (mL/min) x Sa (mEq/mL)]

onde:

a = caractere genérico para representar a substância em estudo;

EFa = excreção fracionada da substância a;

Ua = concentração urinária da substância a;

TFG = taxa de filtração glomerular (mesmo valor do *clearance* de creatinina);

Sa = concentração sérica da substância a.

Testes bioquímicos pré-experimentais – antes do início do experimento foram realizados testes *in vitro* e *in vivo* para avaliar possíveis influências do DMSO nas análises bioquímicas séricas. Para o teste *in vitro*, foi obtida uma amostra de soro de cão adulto sadio. A uma parte da amostra foi adicionado DMSO na quantidade de 1mg/mL de soro. No caso do teste *in vivo*, obtiveram-se duas amostras de soro de um cão adulto sadio; uma coletada imediatamente antes e outra oito horas após administração intravenosa de DMSO a 10% na dose de 1g/kg de peso corporal. Foram feitas análises laboratoriais tanto nas amostras puras como nas que continham DMSO. As análises laboratoriais incluíram as dosagens de creatinina, uréia, proteína, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, sódio, potássio e glicose, e, ainda, leitura da osmolalidade. No Quadro 3 são apresentados os resultados obtidos.

QUADRO 3 – Resultados relacionados aos testes bioquímicos pré-experimentais de amostra de soro de cão antes e após adição (*in vitro*) de DMSO (1mg/mL de soro), e de amostras obtidas de cão (*in vivo*) antes e oito horas após uma administração intravenosa de DMSO (1g/kg de peso corporal). Unesp – Jaboticabal, 2006.

Parâmetros	<i>in vitro</i>		<i>in vivo</i>	
	antes	após	antes	após
creatinina (mg/dL)	1,16	1,16	1,24	1,02
uréia (mg/dL)	25,06	25,92	26,79	31,97
proteína (g/dL)	8,57	7,43	7,16	6,71
albumina (g/dL)	3,33	2,97	2,98	3,18
alanina aminotransferase (U/mL)	31,43	26,19	29,55	50,65
fosfatase alcalina (U/L)	58,04	58,04	49,75	49,75
sódio (mEq/L)	143,00	143,00	149,00	150,00
potássio (mEq/L)	4,40	4,50	4,50	4,60
glicose (mg/dL)	80,51	78,81	-	-
osmolalidade (mOsm/kg)	291,00	311,00	-	-

ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os resultados foram submetidos à análise de variância do programa estatístico SAS[®] (Statistical Analysis System) e para avaliar os efeitos dos períodos experimentais utilizou-se desdobramento por contraste [P1 (SI) vs P2 (SII + SIII + SIV + SV + SVI) vs P3 (SVII + SVIII + SIX) vs P4 (SX + SXI)]. Para comparação de médias entre períodos foi empregado o Teste de Tukey.

4. RESULTADOS

OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

As avaliações clínicas diárias incluíram observação do comportamento, da ingestão de água e alimento, dos aspectos das fezes e urina, dos resultados do exame físico e das análises dos exames laboratoriais feitos de imediato (hemograma e urinálise). Todos os animais mantiveram-se bem ao longo do período de estudo. Os resultados dos exames físicos, hemogramas e urinálises estiveram sempre dentro dos valores de referência para a espécie e sem alterações clinicamente relevantes, conforme valores de referência estabelecidos pelo laboratório de nefrologia e urologia, conjuntamente ao laboratório de patologia clínica, do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp - Jaboticabal. Contudo, ao longo dos três dias de tratamento com o DMSO foram observadas algumas manifestações peculiares.

Todos os cães apresentavam sonolência após as administrações de DMSO. Antes da manifestação de sono, dois dos animais (um macho e uma fêmea) apresentavam tremores por cerca de 20 minutos. Houve um único episódio de diarreia apresentado pela fêmea durante a fase de tremor.

Outra característica observada foi o odor exalado pelos animais durante o período de tratamento. Segundo o parecer de dois pesquisadores, o cheiro consistia em uma combinação de aromas de extrato de tomate e de espigas de milho verde cozinhando. Principalmente no momento que se seguia à administração do DMSO, o odor tornava-se acre, a ponto de causar irritação das mucosas nasal e ocular. Alguns cães apresentavam espirros.

Como manifestação relevante para a função renal, constatou-se aumento crescente da produção de urina durante os três dias de tratamento (sessões II ... VI). A produção de urina diminuiu gradativamente no período imediato após o tratamento (sessões VII, VIII e IX) e, trinta dias após estava semelhante à observada na sessão I (controle). Na Figura 1 estão apresentados os dados individuais (mL/kg de peso corporal) da produção de urina observados em cada uma das 11 sessões de 12 horas.

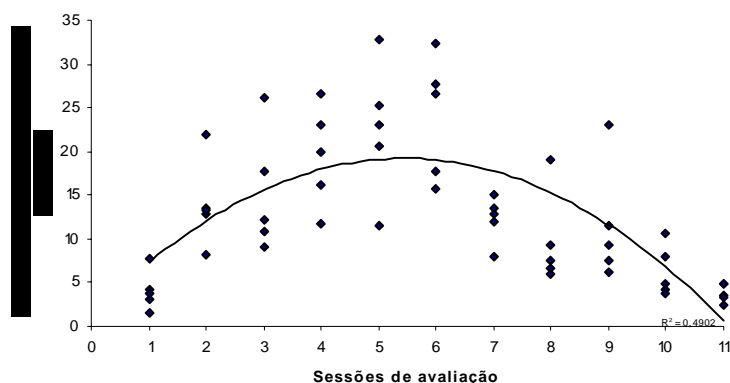


Figura 1 - Representação gráfica do volume de urina produzida em 12 horas (sessões), dado em mililitros/quilograma de peso corporal de cinco cães tratados com DMSO a 10%, por três dias. Os losangos representam dados individuais e a linha representa a curva de tendência. Unesp – Jaboticabal, 2006.

RESULTADOS RELATIVOS AO PERFIL RENAL

Na Tabela 1 estão apresentadas as médias e os erros padrões, bem como os resultados da análise de variância, para concentrações séricas de creatinina (CrS) e uréia (UrS), *clearance* de creatinina (Ccr), da razão proteína:creatinina urinária (U-P/C) e excreções fracionadas de sódio (EF_{Na^+}) e potássio (EF_{K^+}) obtidos em cada sessão experimental.

As análises dos dados demonstraram haver diferenças ($P \leq 0,01$) entre as médias dos períodos para CrS, UrS, Ccr, U-P/C, EF_{Na^+} e EF_{K^+} como demonstrado na Tabela 2 e ilustrado na Figura 2. Durante o período de tratamento (P2) houve redução da CrS e da EF_{K^+} , e aumento do Ccr, da U-P/C e da EF_{Na^+} . Estas alterações, exceto a da EF_{K^+} , persistiram até o quinto dia após o término do tratamento (P3). Trinta dias após (P4), quando as avaliações foram repetidas, os resultados mostraram-se semelhantes aos observados na avaliação controle (P1), com exceção do Ccr que permaneceu aumentado. Quanto à UrS, destacou-se apenas uma redução, não significativa, durante o período de tratamento (P2).

TABELA 1 – Parâmetros relacionados à função renal de cinco cães saudáveis tratados com DMSO a 10%, por três dias. Média ± erro padrão das 11 sessões de avaliação e resultados da análise de variância. Unesp – Jaboticabal, 2006.

Sessões	Parâmetros					
	CrS (mg/dL)	UrS (mg/dL)	Ccr (mL/min/kg)	U-P/C	EF _{Na+} (%)	EF _{K+} (%)
SI	1,17 ± 0,08	24,78 ± 3,29	1,04 ± 0,10	0,18 ± 0,01	0,32 ± 0,06	10,41 ± 0,77
SII	1,10 ± 0,03	20,30 ± 2,36	1,46 ± 0,12	0,29 ± 0,03	0,69 ± 0,07	8,36 ± 2,19
SIII	1,09 ± 0,07	19,62 ± 2,60	1,26 ± 0,07	0,35 ± 0,06	1,16 ± 0,15	5,92 ± 0,79
SIV	1,01 ± 0,05	17,25 ± 4,29	1,35 ± 0,10	0,37 ± 0,07	0,98 ± 0,10	7,02 ± 2,67
SV	1,04 ± 0,06	19,46 ± 3,81	1,36 ± 0,09	0,32 ± 0,04	1,20 ± 0,07	6,85 ± 1,42
SVI	1,04 ± 0,06	18,70 ± 3,34	1,47 ± 0,12	0,38 ± 0,07	1,30 ± 0,10	14,31 ± 4,19
SVII	1,02 ± 0,03	22,23 ± 3,07	1,49 ± 0,17	0,25 ± 0,05	0,95 ± 0,21	18,61 ± 3,34
SVIII	1,07 ± 0,04	24,97 ± 3,25	1,47 ± 0,08	0,31 ± 0,07	0,74 ± 0,12	25,03 ± 4,30
SIX	1,09 ± 0,06	29,77 ± 3,17	1,61 ± 0,21	0,37 ± 0,12	0,79 ± 0,15	28,35 ± 3,71
SX	1,11 ± 0,02	26,43 ± 1,38	1,73 ± 0,17	0,18 ± 0,04	0,34 ± 0,04	11,04 ± 1,51
SXI	1,08 ± 0,02	35,94 ± 4,69	1,57 ± 0,14	0,19 ± 0,03	0,26 ± 0,05	8,88 ± 1,32
F	2,09**	2,69*	2,14**	2,92*	10,71*	10,02*
CV (%)	6,60	32,25	19,56	35,96	31,55	41,10

* P≤0,01. ** P≤0,05. CrS – creatinina sérica; UrS – uréia sérica; Ccr – *clearance* de creatinina; U-P/C – razão proteína/creatinina urinária; EF_{Na+} - excreção fracionada de sódio; EF_{K+} - excreção fracionada de potássio. SI – antes do tratamento; SII ... SVI – durante o tratamento; SVII, SVIII e SIX – imediatamente após o tratamento; SX e SXI – 30 dias após o tratamento.

TABELA 2 – Parâmetros relacionados à função renal de cinco cães saudáveis tratados com DMSO a 10%, por três dias. Resultados da análise de variância (média ± erro padrão) e teste para comparação de médias com desdobramento por contraste para quatro períodos. Unesp – Jaboticabal, 2006.

Parâmetros	Períodos				F	CV(%)
	P1	P2	P3	P4		
CrS (mg/dL)	1,17 ± 0,08 ^A	1,05 ± 0,02 ^B	1,06 ± 0,03 ^B	1,10 ± 0,02 ^{AB}	4,18*	6,67
UrS (mg/dL)	24,78 ± 3,29 ^{AB}	19,07 ± 1,39 ^A	25,66 ± 1,89 ^{AB}	31,19 ± 2,80 ^B	6,70*	32,21
Ccr (mL/min/kg)	1,04 ± 0,10 ^A	1,38 ± 0,04 ^B	1,53 ± 0,09 ^B	1,65 ± 0,11 ^B	6,53*	18,79
U-P/C	0,18 ± 0,01 ^A	0,34 ± 0,02 ^B	0,31 ± 0,05 ^B	0,19 ± 0,02 ^A	7,82*	35,63
EF _{Na+} (%)	0,32 ± 0,06 ^A	1,06 ± 0,06 ^B	0,83 ± 0,09 ^B	0,30 ± 0,03 ^A	22,41*	35,80
EF _{K+} (%)	10,41 ± 0,77 ^A	8,49 ± 1,20 ^A	24,00 ± 2,30 ^B	9,96 ± 1,01 ^A	23,19*	45,07

*P≤0,01. Médias seguidas de letras iguais, em linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey. P1 – antes do tratamento; P2 – durante o tratamento; P3 – imediatamente após o tratamento; P4 – 30 dias após o tratamento. CrS – creatinina sérica; UrS – uréia sérica; Ccr – *clearance* de creatinina, e U-P/C – razão proteína/creatinina urinária; EF_{Na+} - excreção fracionada de sódio; EF_{K+} - excreção fracionada de potássio.

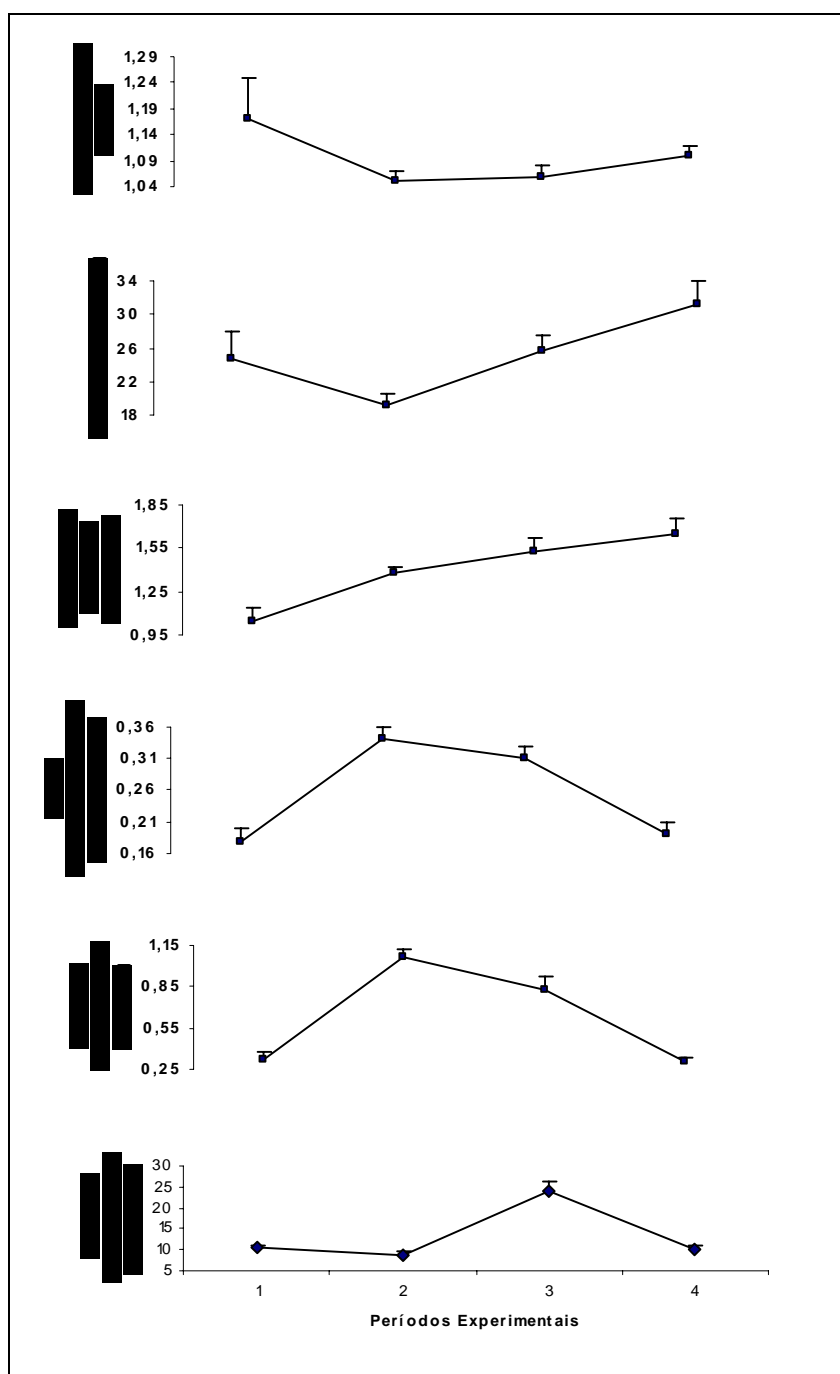


Figura 2 – Representações gráficas de parâmetros relacionados à função renal de cinco cães tratados com DMSO a 10%, por três dias. (Períodos: 1 – antes do tratamento; 2 – durante o tratamento; 3 – imediatamente após o tratamento; 4 – 30 dias após o tratamento. Barras acima dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). Unesp – Jaboticabal, 2006

RESULTADOS RELATIVOS AO PERFIL HIDROSSALINO

As médias e os erros padrões para cada uma das sessões, bem como os resultados da análise de variância, dos parâmetros relacionados ao perfil hidrossalino estão apresentados na Tabela 3. Eles incluíram concentrações séricas de potássio (KS) e de sódio (NaS), osmolalidade sérica (OsmS), e osmolalidade efetiva sérica (OsmEfS).

Como pode ser verificado na Tabela 4 e Figura 3, as análises por desdobramento de contraste, considerando os períodos experimentais, evidenciou influência do tratamento sobre as concentrações séricas de sódio e as osmolalidades. Tanto a OsmS quanto a OsmEfS aumentaram ($P \leq 0,01$) durante os períodos 2 e 3. As médias de NaS aumentaram ($P \leq 0,05$) com intensidade menor.

TABELA 3 - Parâmetros relacionados ao perfil hidrossalino de cinco cães sadios tratados com DMSO a 10%, por três dias. Média ± erro padrão das 11 sessões de avaliação e resultados da análise de variância. Unesp – Jaboticabal, 2006.

Sessões	Parâmetros			
	KS (mEq/L)	NaS (mEq/L)	OsmS (mOsm/kg)	OsmEFS (mOsm/kg)
SI	4,28 ± 0,07	145,40 ± 3,23	288 ± 0,80	284 ± 1,16
SII	4,54 ± 0,24	145,60 ± 4,24	293 ± 2,87	290 ± 2,84
SIII	4,22 ± 0,07	148,20 ± 3,23	318 ± 3,75	314 ± 3,37
SIV	4,38 ± 0,26	151,60 ± 4,42	325 ± 2,67	322 ± 2,99
SV	4,24 ± 0,12	149,80 ± 2,08	336 ± 5,39	333 ± 5,52
SVI	4,26 ± 0,05	153,00 ± 3,28	336 ± 9,25	333 ± 9,04
SVII	4,30 ± 0,05	150,60 ± 3,23	322 ± 7,33	318 ± 7,35
SVIII	4,48 ± 0,08	152,40 ± 5,21	316 ± 2,26	312 ± 2,06
SIX	4,38 ± 0,07	151,00 ± 3,03	310 ± 4,60	305 ± 4,38
SX	4,58 ± 0,08	148,40 ± 0,68	291 ± 3,76	287 ± 3,86
SXI	4,84 ± 0,12	147,00 ± 0,00	291 ± 0,86	285 ± 0,92
F	1,91^{NS}	2,05^{**}	19,07*	20,50*
CV (%)	6,90	2,76	2,96	2,99

* P≤0,01. ** P≤0,05. NS não significativo. SI - antes do tratamento; SII... SVI durante o tratamento; SIII... SVI durante o tratamento; SVII, SVIII e SIX – imediatamente após o tratamento; SX e SXI - 30 dias após o tratamento. KS - concentração sérica de potássio; NaS - concentração sérica de sódio; OsmS - osmolalidade sérica; OsmU - osmolalidade urinária; OsmEFS - osmolalidade efetiva sérica; OsmEFU - osmolalidade efetiva urinária.

TABELA 4 – Parâmetros relacionados ao perfil hidrossalino de cinco cães sadios tratados com DMSO a 10%, por três dias. Resultados das análises de variância (média ± erro padrão) e testes para comparação de médias com desdobramento por contraste para quatro períodos. Unesp – Jaboticabal, 2006.

Parâmetros	Períodos				F	CV(%)
	P1	P2	P3	P4		
KS (mEq/L)	4,28 ± 0,07 ^A	4,33 ± 0,07 ^A	4,39 ± 0,04 ^{AB}	4,71 ± 0,08 ^B	4,22*	6,87
NaS (mEq/L)	145,40 ± 3,23 ^A	149,64 ± 1,54 ^{AB}	151,33 ± 2,12 ^B	147,70 ± 0,40 ^{AB}	3,03**	2,87
OsmS (mOsm/kg)	288 ± 0,80 ^A	322 ± 3,89 ^B	316 ± 3,06 ^B	291 ± 1,82 ^A	15,24*	4,67
OsmEfS (mOsm/kg)	284 ± 1,16 ^A	318 ± 3,89 ^B	312 ± 3,08 ^B	286 ± 1,89 ^A	16,48*	4,76

* P ≤ 0,01. ** P ≤ 0,05. Médias seguidas de letras iguais, em linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey. P1 - antes do tratamento; P2 - durante o tratamento; P3 - imediatamente após o tratamento; P4 - 30 dias após o tratamento. KS - potássio sérico; NaS - sódio sérico; OsmS - osmolalidade sérica; OsmEfS - osmolalidade efetiva sérica.

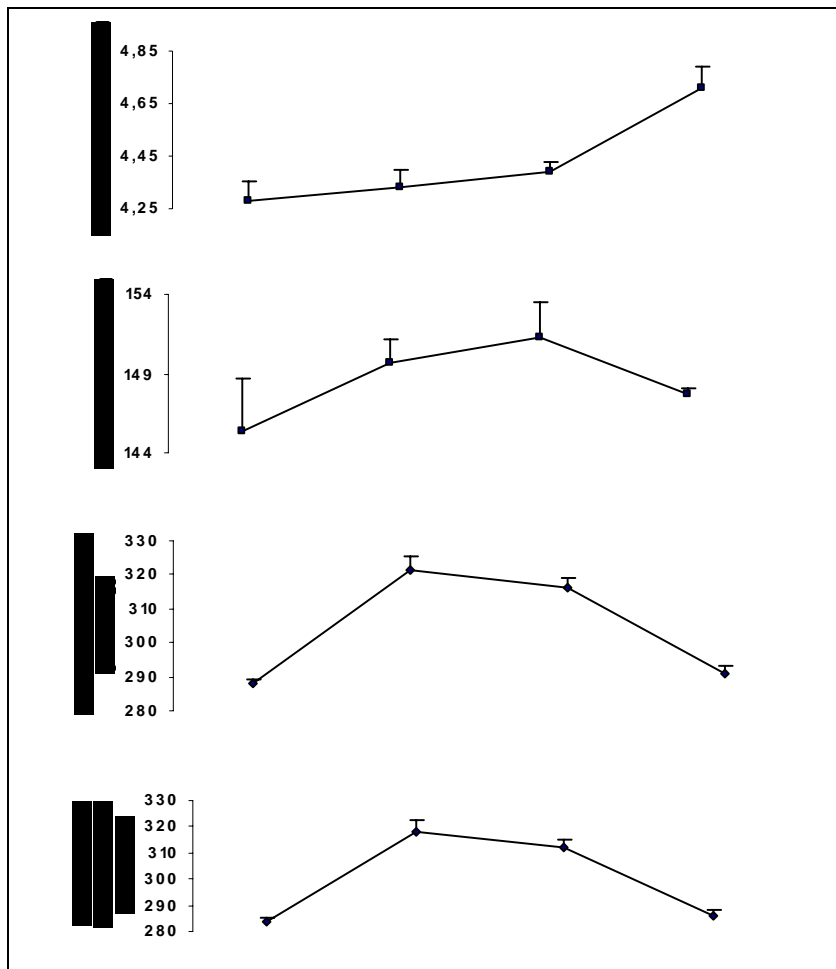


Figura 3 – Representações gráficas de parâmetros relacionados ao perfil hidrossalino de cinco cães tratados com DMSO a 10%, por três dias. (Períodos: 1 – antes do tratamento; 2 – durante o tratamento; 3 – imediatamente após o tratamento; 4 – 30 dias após o tratamento. Barras acima dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). Unesp – Jaboticabal, 2006.

RESULTADOS RELATIVOS AO PERFIL HEPÁTICO E METABÓLICO

Os resultados sob a forma de média e erro padrão para cada uma das sessões, bem como os dados da análise de variância, dos parâmetros relacionados ao perfil hepático e metabólico estão apresentados na Tabela 5. Foram avaliadas as concentrações séricas de glicose (GlicS), proteína (ProtS), albumina (AlbS), fosfatase alcalina (FA), e alanina aminotransferase (ALT).

Considerando os períodos experimentais, foram feitas análises por desdobramento de contraste e os resultados constam da Tabela 6 e são ilustrados na Figura 4. O tratamento não resultou em alteração dos parâmetros estudados, uma vez que as médias dos períodos P2 e P3 não diferiram das obtidas no P1. A média de ProtS do P4 foi menor ($P \leq 0,01$) do que as observadas nos outros períodos, enquanto a de AlbS do P4 foi menor ($P \leq 0,01$) do que as dos períodos P2 e P3, mas não diferiu significativamente do valor controle.

TABELA 5 - Parâmetros relacionados ao perfil hepático e metabólico de cinco cães sadios tratados com DMSO a 10%, por três dias. Média \pm erro padrão das 11 sessões de avaliação e resultados da análise de variância. Unesp – Jaboticabal, 2006.

Sessões	Parâmetros				
	GlicS (mg/dL)	ProtS (g/dL)	AlbS (g/dL)	FA (U/L)	ALT (U/mL)
SI	65,93 \pm 2,08	8,17 \pm 0,28	3,45 \pm 0,10	43,34 \pm 3,92	56,27 \pm 18,97
SII	73,90 \pm 2,30	7,92 \pm 0,29	3,38 \pm 0,18	41,96 \pm 5,50	54,15 \pm 15,77
SIII	67,43 \pm 3,87	8,09 \pm 0,28	3,86 \pm 0,19	39,21 \pm 6,22	55,64 \pm 15,53
SIV	72,88 \pm 1,52	7,92 \pm 0,25	3,60 \pm 0,12	40,30 \pm 3,86	52,07 \pm 13,76
SV	67,28 \pm 3,29	8,16 \pm 0,36	3,49 \pm 0,16	35,89 \pm 4,30	48,72 \pm 11,44
SVI	75,26 \pm 3,74	8,15 \pm 0,22	3,71 \pm 0,12	34,23 \pm 3,12	50,82 \pm 10,57
SVII	77,63 \pm 5,26	8,17 \pm 0,20	3,75 \pm 0,09	32,58 \pm 3,66	51,45 \pm 8,12
SVIII	71,18 \pm 4,93	8,54 \pm 0,20	3,72 \pm 0,17	33,95 \pm 4,32	50,41 \pm 7,18
SIX	61,43 \pm 0,71	8,49 \pm 0,21	3,62 \pm 0,18	40,30 \pm 5,15	48,31 \pm 5,00
SX	63,01 \pm 2,03	7,37 \pm 0,43	3,13 \pm 0,05	-	-
SXI	65,93 \pm 2,08	6,54 \pm 0,41	3,17 \pm 0,14	-	-
F	3,60*	10,03*	4,34*	1,28^{NS}	0,22^{NS}
CV (%)	8,90	4,99	7,20	20,23	26,12

* $P \leq 0,01$. NS não significativo. SI – antes do tratamento; SII ... SVI – durante o tratamento; SVII, SVIII e SIX – imediatamente após o tratamento; SX e SXI - 30 dias após o tratamento. GlicS - glicose sérica; ProtS - proteína sérica; AlbS - albumina sérica; FA - fosfatase alcalina; ALT - alanina aminotransferase.

TABELA 6 – Parâmetros relacionados ao perfil hepático e metabólico de cinco cães sadios tratados com DMSO a 10%, por três dias. Resultados da análise de variância (média \pm erro padrão) e teste para comparação de médias com desdobramento por contraste para quatro períodos. Unesp – Jaboticabal, 2006.

Parâmetros	Períodos				F	CV(%)
	P1	P2	P3	P4		
GlicS (mg/dL)	65,93 \pm 2,08 ^A	71,35 \pm 1,43 ^A	70,08 \pm 2,86 ^A	64,47 \pm 1,46 ^A	2,54^{NS}	10,50
ProtS (g/dL)	8,17 \pm 0,28 ^A	8,05 \pm 0,12 ^A	8,40 \pm 0,12 ^A	6,96 \pm 0,31 ^B	24,14*	5,41
AlbS (g/dL)	3,45 \pm 0,10 ^{AB}	3,61 \pm 0,07 ^A	3,70 \pm 0,08 ^A	3,15 \pm 0,07 ^B	9,59*	7,56
FA (U/L)	43,34 \pm 3,92 ^A	38,32 \pm 2,02 ^A	35,61 \pm 2,53 ^A	-	1,94^{NS}	20,32
ALT (U/mL)	56,27 \pm 18,97 ^A	52,28 \pm 5,57 ^A	50,06 \pm 3,70 ^A	-	0,47^{NS}	24,32

* $P \leq 0,01$. NS não significativo. Médias seguidas de letras iguais, em linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey. P1 – antes do tratamento; P2 – durante o tratamento; P3 – imediatamente após o tratamento; P4 - 30 dias após o tratamento. GlicS - glicose sérica; ProtS - proteína sérica; AlbS - albumina sérica; FA - fosfatase alcalina; ALT - alanina aminotransferase.

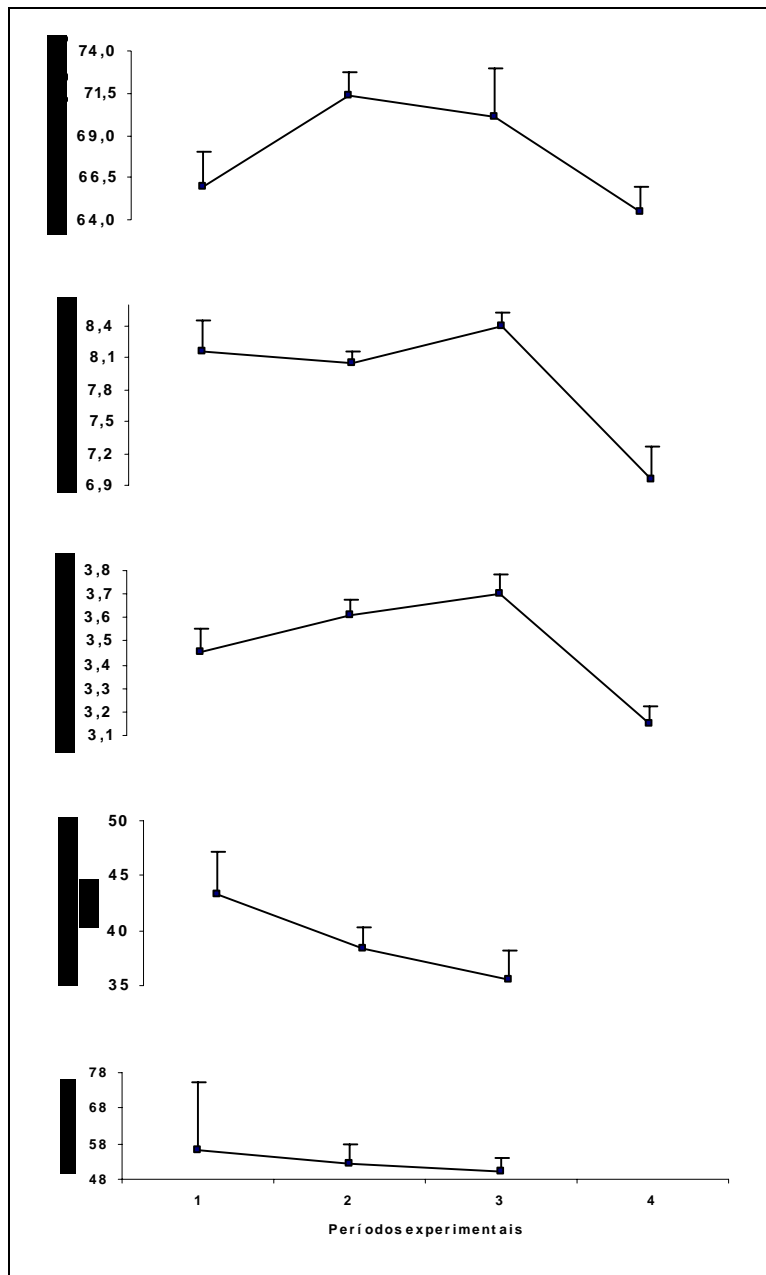


Figura 4 – Representações gráficas de parâmetros relacionados ao perfil hepático e metabólico de cinco cães tratados com DMSO a 10%, por três dias. (Períodos: 1 – antes do tratamento; 2 – durante o tratamento; 3 – imediatamente após o tratamento; 4 – 30 dias após o tratamento. Barras acima dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). Unesp – Jaboticabal, 2006.

RESULTADOS RELATIVOS AO PERFIL ERITROCITÁRIO

Na Tabela 7 estão apresentados os dados da análise de variância e as médias com os erros padrões para cada uma das sessões, dos resultados relativos ao número de hemácias, à concentração de hemoglobina (Hb), ao hematócrito (Ht), ao volume globular médio (VGM), à concentração de hemoglobina globular média (CHGM) e às plaquetas.

Considerando os períodos experimentais, foram feitas análises por desdobramento de contraste e os resultados constam da Tabela 8 e são ilustrados na Figura 5. O tratamento não resultou em alteração significativa dos parâmetros estudados, uma vez que as médias dos períodos P2 e P3 não diferiram das obtidas no P1. A média de CHGM do P3 foi significativamente maior ($P \leq 0,01$) do que as observadas nos outros períodos (P1 e P2).

TABELA 7 - Parâmetros relacionados ao perfil hematológico da linhagem eritrocitária de cinco cães saudáveis tratados com DMSO a 10%, por três dias. Média ± erro padrão das nove primeiras sessões de avaliação e resultados da análise de variância. Unesp – Jaboticabal, 2006.

Sessões	Parâmetros						
	Hemácias (x10 ⁶ /µL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VGM (fL)	CHGM (g/dL)	Plaquetas(x10 ³ /µL)	
SI	7,03 ± 0,36	15,82 ± 0,57	49,76 ± 2,13	70,84 ± 1,18	31,88 ± 0,22	307,40 ± 26,10	
SII	6,49 ± 0,49	14,68 ± 0,90	45,32 ± 2,95	70,12 ± 1,06	32,44 ± 0,42	277,00 ± 34,92	
SIII	6,98 ± 0,65	15,78 ± 1,17	49,54 ± 4,08	71,30 ± 1,02	31,94 ± 0,32	259,00 ± 67,55	
SIV	6,47 ± 0,75	14,62 ± 1,43	44,14 ± 4,80	68,44 ± 0,96	33,30 ± 0,41	280,60 ± 61,70	
SV	6,65 ± 0,61	15,32 ± 1,19	47,16 ± 3,88	71,20 ± 0,95	32,56 ± 0,17	332,60 ± 33,30	
SVI	6,57 ± 0,60	15,04 ± 1,17	44,70 ± 3,72	68,30 ± 0,97	33,70 ± 0,36	319,80 ± 25,97	
SVII	6,72 ± 0,60	15,24 ± 0,91	44,96 ± 2,99	68,34 ± 1,17	34,00 ± 0,50	329,00 ± 24,94	
SVIII	6,66 ± 0,46	15,74 ± 0,94	46,86 ± 3,36	69,62 ± 0,60	33,70 ± 0,47	313,60 ± 27,51	
SIX	7,01 ± 0,42	16,36 ± 0,80	48,84 ± 2,27	69,92 ± 1,53	33,48 ± 0,22	342,60 ± 36,41	
F	1,48^{NS}	2,05^{NS}	2,80^{**}	14,76*	6,62	1,09^{NS}	
CV (%)	6,06	5,84	6,19	1,01	2,12	19,90	

* P≤0,01. ** P≤0,05. NS não significativo. SI – antes do tratamento; SII ... SVI – durante o tratamento; SVII, SVIII e SIX – imediatamente após o tratamento. Hb – hemoglobina; Ht – hematócrito; VGM - volume globular médio; CHGM - concentração de hemoglobina globular média.

TABELA 8 – Parâmetros relacionados ao perfil hematológico da linhagem eritrocitária de cinco cães sadios tratados com DMSO a 10%, por três dias. Resultados da análise de variância (média ± erro padrão) e teste para comparação de médias com desdobramento por contraste para três períodos. Unesp – Jaboticabal, 2006.

Parâmetros	Períodos			F	CV(%)
	P1	P2	P3		
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	7,03 ± 0,36 ^A	6,63 ± 0,26 ^A	6,80 ± 0,27 ^A	2,20 ^{NS}	6,17
Hb (g/dL)	15,82 ± 0,57 ^A	15,09 ± 0,49 ^A	15,78 ± 0,49 ^A	3,10 ^{NS}	6,11
Ht (%)	49,76 ± 2,13 ^A	46,17 ± 1,65 ^A	46,89 ± 1,61 ^A	2,54 ^{NS}	6,95
VGM (fL)	70,84 ± 1,18 ^A	69,87 ± 0,48 ^{AB}	69,29 ± 0,65 ^B	2,75 ^{NS}	1,87
CHGM (g/dL)	31,88 ± 0,22 ^A	32,79 ± 0,19 ^A	33,73 ± 0,23 ^B	11,08*	2,52
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	307,40 ± 26,10 ^A	293,80 ± 20,28 ^A	328,40 ± 16,36 ^A	1,52 ^{NS}	19,83

* $P \leq 0,01$. NS não significativo. Médias seguidas de letras iguais, em linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey. P1 – antes do tratamento; P2 – durante o tratamento; P3 – imediatamente após o tratamento. Hb – hemoglobina; Ht – hematócrito; VGM - volume globular médio; CHGM - concentração de hemoglobina globular média.

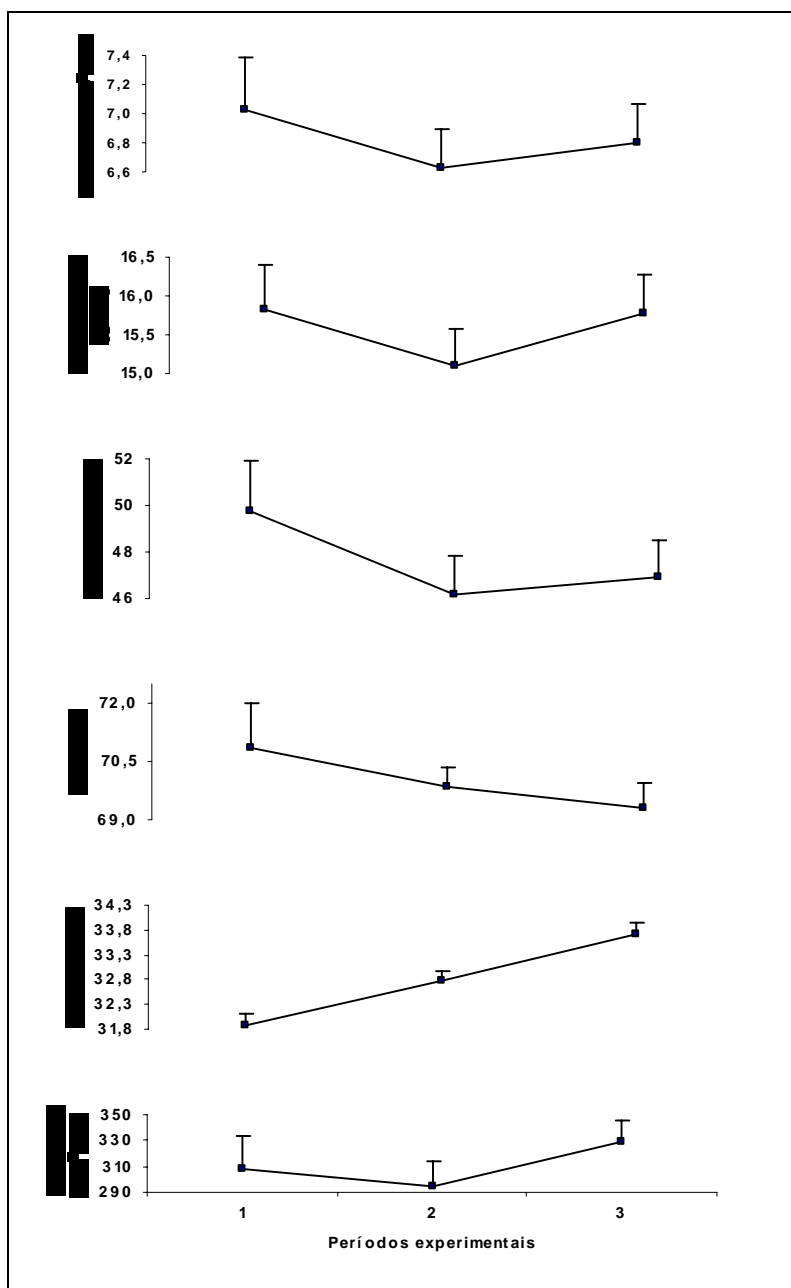


Figura 5 – Representações gráficas de parâmetros relacionados ao perfil eritrocitário de cinco cães tratados com DMSO a 10%, por três dias. (Períodos: 1 – antes do tratamento; 2 – durante o tratamento; 3 – imediatamente após o tratamento. Barras acima dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). Unesp – Jaboticabal, 2006.

RESULTADOS RELATIVOS AO PERFIL LEUCOCITÁRIO

Na Tabela 9 estão apresentados os dados da análise de variância e as médias com os erros padrões para cada uma das sessões, dos resultados relativos ao número de leucócitos e às contagens globais de basófilos, eosinófilos, neutrófilos bastonetes (NeutB) e segmentados (NeutS), e linfócitos e monócitos.

Considerando os períodos experimentais, foram feitas análises por desdobramento de contraste e os resultados constam da Tabela 10 e são ilustrados na Figura 6. O tratamento não resultou em alteração dos parâmetros estudados, uma vez que as médias dos períodos P2 e P3 não diferiram das obtidas no P1. A média de eosinófilos do P3 apresentou variação menor da observada no período controle (P1) pelo teste de Tukey, mas não diferiu significativamente da média do período de tratamento (P2).

TABELA 9 - Parâmetros relacionados ao perfil hematológico da linhagem leucocitária de cinco cães sadios tratados com DMSO a 10%, por três dias. Média \pm erro padrão das nove primeiras sessões de avaliação e resultados da análise de variância. Unesp – Jaboticabal, 2006.

Sessões	Parâmetros							
	Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Basófilos (%)	Eosinófilos (%)	NeutB (%)	NeutS (%)	Linfócitos (%)	Monócitos (%)	
SI	9,32 \pm 0,45	0,40 \pm 0,24	12,00 \pm 1,64	1,20 \pm 0,49	65,60 \pm 3,28	19,00 \pm 2,53	2,40 \pm 0,60	
SII	11,00 \pm 0,57	0,20 \pm 0,20	10,60 \pm 1,03	1,00 \pm 0,48	68,00 \pm 3,00	18,60 \pm 2,29	1,60 \pm 0,68	
SIII	9,08 \pm 0,29	0,40 \pm 0,24	12,00 \pm 2,28	1,20 \pm 0,37	61,00 \pm 1,58	24,20 \pm 1,69	1,20 \pm 0,49	
SIV	8,38 \pm 0,82	0,20 \pm 0,20	12,20 \pm 3,23	0,20 \pm 0,20	64,80 \pm 2,13	21,00 \pm 2,26	1,60 \pm 0,51	
SV	8,94 \pm 0,35	0,00 \pm 0,00	9,80 \pm 2,08	0,80 \pm 0,37	60,60 \pm 3,89	27,80 \pm 2,13	1,20 \pm 0,49	
SVI	9,34 \pm 1,12	0,00 \pm 0,00	11,40 \pm 2,56	0,80 \pm 0,37	66,20 \pm 2,78	20,00 \pm 1,05	1,60 \pm 0,40	
SVII	9,74 \pm 0,31	0,00 \pm 0,00	11,60 \pm 1,57	0,60 \pm 0,40	64,80 \pm 3,48	21,60 \pm 3,36	1,40 \pm 0,24	
SVIII	10,16 \pm 0,54	0,00 \pm 0,00	7,80 \pm 1,66	0,80 \pm 0,37	70,80 \pm 3,02	19,80 \pm 2,20	1,00 \pm 0,32	
SIX	8,92 \pm 0,47	0,00 \pm 0,00	5,40 \pm 1,29	1,80 \pm 0,49	67,40 \pm 4,47	22,40 \pm 4,64	3,00 \pm 0,84	
F	1,99^{NS}	1,71^{NS}	3,06*	1,35^{NS}	1,92^{NS}	1,69^{NS}	1,54^{NS}	
CV (%)	13,09	221,85	28,70	92,36	7,96	23,16	69,14	

* $P \leq 0,01$. NS não significativo. SI – antes do tratamento; SII ... SVI – durante o tratamento; SVII, SVIII e SIX – imediatamente após o tratamento. NeutB - neutrófilos bastonetes; NeutS - neutrófilos segmentados.

TABELA 10 – Parâmetros relacionados ao perfil hematológico da linhagem leucocitária de cinco cães saudáveis tratados com DMSO a 10%, por três dias. Resultados da análise de variância (média ± erro padrão) e teste para comparação de médias com desdobramento por contraste para três períodos. Unesp – Jaboticabal, 2006.

Parâmetros	Períodos			F	CV(%)
	P1	P2	P3		
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9,32 ± 0,45 ^A	9,35 ± 0,34 ^A	9,61 ± 0,28 ^A	0,18^{NS}	14,62
Basófilos (%)	0,40 ± 0,24 ^A	0,16 ± 0,07 ^{AB}	0,00 ± 0,00 ^B	3,62^{**}	223,02
Eosinófilos (%)	12,00 ± 1,64 ^A	11,20 ± 0,98 ^{AB}	8,27 ± 1,06 ^B	4,62^{NS}	31,38
NeutB (%)	1,20 ± 0,49 ^A	0,80 ± 0,16 ^A	1,07 ± 0,27 ^A	0,66^{NS}	96,32
NeutS (%)	65,60 ± 3,28 ^A	64,12 ± 1,28 ^A	67,67 ± 2,09 ^A	1,92^{NS}	8,48
Linfócitos (%)	19,00 ± 2,53 ^A	22,32 ± 1,04 ^A	21,27 ± 1,92 ^A	0,84^{NS}	24,81
Monócitos (%)	2,40 ± 0,60 ^A	1,44 ± 0,22 ^A	1,80 ± 0,37 ^A	1,47^{NS}	71,95

****** $P \leq 0,05$. NS não significativo. Médias seguidas de letras iguais, em linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey. . P1 – antes do tratamento; P2 – durante o tratamento; P3 – imediatamente após o tratamento. NeutB - neutrófilos bastonetes; NeutS - neutrófilos segmentados.

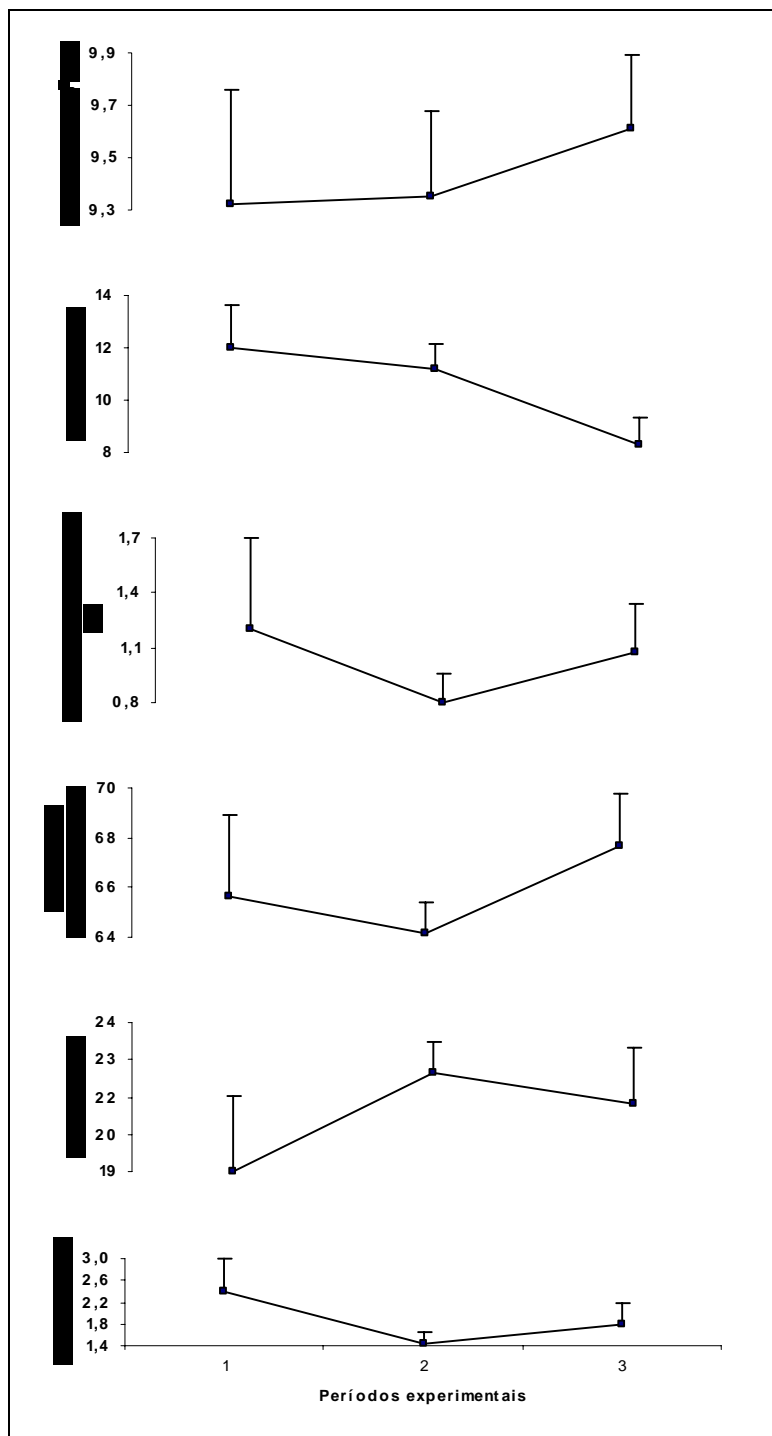


Figura 6 – Representações gráficas de parâmetros relacionados ao perfil leucocitário de cinco cães tratados com DMSO a 10%, por três dias. (Períodos: 1 – antes do tratamento; 2 – durante o tratamento; 3 – imediatamente após o tratamento. Barras acima dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). Unesp – Jaboticabal, 2006.

5. DISCUSSÃO

Quanto às propriedades bioquímicas do DMSO, as experiências já relatadas devem ser consideradas no momento da interpretação dos resultados das análises laboratoriais. Em 1967, quando Wood et al. realizaram um estudo sobre os efeitos do DMSO em olhos de coelhos, foram constatadas algumas interferências indesejáveis, atribuídas à presença do DMSO nas amostras de soro, sobre os procedimentos laboratoriais utilizados à época para quantificação de uréia e de glicose. As questões relativas às análises laboratoriais ainda eram consideradas como problemas em 1975, quando Wood e Wood publicaram uma revisão sobre considerações farmacológicas e bioquímicas do dimetilsulfóxido. Desde então, o assunto parece não ter sido revisitado. Para dosagem de uréia em amostras de soro, Wood et al. (1967) empregaram o método modificado por Chaney e Marbach (1962). A uréia da amostra é hidrolisada durante incubação com urease em solução tamponada e, para a dosagem colorimétrica, são adicionados reagentes contendo fenol mais nitroprussiato de sódio, e hidróxido de sódio mais hipoclorito de sódio. Em função de terem sido encontradas diferenças entre os resultados de concentrações de uréia sérica dos grupos experimentais, os autores realizaram testes *in vitro* para checagem da validade do

método laboratorial. Foi verificado que em amostras contendo DMSO e 16mg% de uréia, o teste laboratorial acusava somente 4mg%.

No presente estudo, as dosagens de uréia foram feitas por método UV que emprega, além da urease, reagentes distintos dos citados por Chaney e Marbach (1962). Os testes *in vitro* e *in vivo* revelaram que o método mantém suas características de especificidade e reprodutibilidade quando a amostra recebe adição de DMSO ou é proveniente de indivíduo tratado com o fármaco. Deste modo, admitiu-se a validade dos resultados experimentais relativos às concentrações de uréia nas amostras de soro.

As dosagens de glicose feitas por Wood et al. (1967), no estudo com coelhos tratados com DMSO, foram realizadas pelo método descrito por Somogyi (1952) e pelo relatado por Raabo e Terkildsen (1960). Considerando a possibilidade de haver interferência do DMSO ou de um metabólito nas reações analíticas, os autores conduziram diversos testes *in vitro*. Amostras contendo DMSO e solução padrão de glicose a 40mg% foram analisadas por ambos os métodos. Com a reação de glicose oxidase (RAABO e TERKILDSEN, 1960), a leitura foi de 40,9mg%. Quanto ao método de redução pelo cobre (SOMOGYI, 1952), os pesquisadores obtiveram leitura de 11mg% para a concentração de glicose, fato que evidenciou a interferência marcante do DMSO. No presente estudo, optou-se, então, pelo método enzimático que emprega a glicose oxidase, na versão atual.

Diversos estudos em animais evidenciaram inúmeros efeitos adversos após administração de doses letais ou sub-letais de DMSO. Os problemas citados incluem diminuição da atividade motora espontânea, tremores, miastenia, dispneia, estupor, hipotermia e convulsões (SMITH; HADIDIAN; MASON, 1967). Os mesmos autores, tratando cães com doses que variaram entre 0,8 a 1,6g/kg por via intravenosa, durante 62 dias consecutivos, não observaram qualquer dos sinais mencionados. Os cães do presente estudo apresentaram sonolência e tremores passageiros.

Ao longo do estudo com os cinco cães, um episódio de diarréia foi observado. A ocorrência de diarréia ocasional já foi citada em seres humanos, mas segundo Stone (1993) não havia relatos em animais.

Durante o período de tratamento, os cães apresentavam um odor característico lembrando uma combinação de extrato de tomate e de espigas de milho verde cozinhando. Este fato é mencionado amplamente na literatura como odor sulfúrico (SMITH; HADIDIAN; MASON, 1967), odor semelhante ao de alho (STONE, 1993), ou simplesmente odor característico.

O DMSO administrado por via intravenosa determinou aumento da produção de urina. Segundo Brayton (1986), o DMSO causa diurese quando administrado tópica, oral ou parenteralmente. Em função deste efeito o fármaco, administrado sistemicamente, serve como um diurético (STONE, 1993).

BENNETT et al. (1983) observaram cuidadosamente a função renal de pacientes humanos que receberam tratamento intravenoso com DMSO por três dias consecutivos. Todos os pacientes apresentavam déficit neurológico crônico estável, em consequência de traumatismo de corda espinhal. Foram mensurados nitrogênio uréico sanguíneo, creatinina sérica e *clearance* de creatinina de 12 horas, antes e após cada administração de DMSO. Os autores não identificaram alterações significativas nos resultados dos testes de função renal e concluíram que a administração intravenosa de DMSO não causou qualquer efeito nefrotóxico.

Os resultados do presente estudo também não revelaram efeitos nefrotóxicos; entretanto, houve alterações de função renal nos cães estudados. Foram observadas diminuições das concentrações séricas de creatinina e uréia durante o tratamento com DMSO. Simultaneamente, observou-se aumento do *clearance* de creatinina. Considerando, além destes eventos, o aumento da excreção urinária de proteína, é provável que tenha havido aumento da TFG. Os cães estudados apresentaram aumento persistente da TFG sem sinais de lesão de capilares glomerulares. De fato, por ocasião da última avaliação, observou-se outro aumento do *clearance* de creatinina. O aumento da excreção urinária de proteína não atingiu significação clínica e desapareceu. Adicionalmente, não foi encontrada qualquer anormalidade ao exame sedimentoscópico nas amostras de urina.

É sabido que produtos do metabolismo de pigmentos resultantes de hemólise podem causar necrose tubular de grau leve. Uma vez que a aplicação intravenosa de DMSO pode causar hemólise em seres humanos, lesão renal é uma consequência possível. Contudo, Bennett et al. (1983) não detectaram sinais de nefrotoxicidade após administração intravenosa de DMSO em pacientes humanos e em ratos, apesar de ter havido hemoglobinúria. Os cães avaliados neste estudo não apresentaram sinais de hemólise e as urinálises não revelaram presença de hemoglobina ou bilirrubina.

A homeostase de água e sódio foi ligeiramente modificada pelo tratamento com DMSO nos cães estudados. Contudo, nenhum dos parâmetros estudados atingiu valores aquém ou além dos intervalos de normalidade. A osmolalidade sérica total aumentou em função do tratamento. Tendo em vista que não houve aumento de uréia sérica e que o observado com a osmolalidade total se repetiu com a efetiva, outra causa deve ser considerada. O sódio sérico também aumentou durante esses períodos fato que corrobora os dados da osmolalidade. Em adição, aumentou a excreção urinária de água.

A ação diurética do DMSO é bem conhecida e considera-se que este efeito decorra da sua capacidade higroscópica e do fato de seu *clearance* ser renal (BRAYTON, 1986). Os resultados do presente estudo contribuem para reforçar esta hipótese.

Dentre as poucas contra-indicações para o uso do DMSO, inclui-se a administração para pacientes desidratados, devido ao risco de agravamento severo (BLYTHE et al., 1986; APPELL et al., 1992). De acordo com nossos achados, caso ocorra a desidratação do paciente sob tratamento com DMSO, ela deverá ser do tipo hipertônica.

Outra questão que pode ser tratada aqui é aquela relativa à hemólise, citada na maioria das publicações, como decorrente da administração de DMSO em concentrações acima de 20% (ALSUP e DEBOWES, 1984; BLYTHE et al., 1986; APPELL et al., 1992; STONE, 1993; RAND-LUBY et al., 1996). Os cães examinados não apresentaram sinais consistentes indicativos de hemólise, possivelmente por ter

sido utilizada solução de DMSO a 10%, como indicado (CARPENTER; ANGEL; MORGAN, 1994; RAND-LUBY et al., 1996). Por outro lado, embora não tenha havido diferença significativa, observaram-se diminuições do número de hemácias dos cães avaliados e, assim, não deve ser descartada a ocorrência de hemólise discreta. Considerando esta hipótese, a causa provável poderia ser um aumento abrupto e persistente da tonicidade plasmática e conseqüente encurtamento da vida útil das hemácias. Tendo este raciocínio como válido, para o tratamento de indivíduos enfermos com DMSO, mesmo que em concentração e dose adequadas, a manutenção da homeostase de água e sódio deve ser objeto de atenção.

Diversos estudos realizados, principalmente em ratos e camundongos, evidenciam a ocorrência de lesões hepáticas, detectadas por meio de bioquímica sérica e histopatologia, associadas ao DMSO (SMITH; HADIDIAN; MASON, 1967; RUBIN, 1983; BRAYTON, 1986; STONE, 1993). Nos cinco cães avaliados neste estudo não foram observados sinais clínicos ou laboratoriais de lesão hepática e nem perturbação da glicemia. As diminuições das concentrações séricas de proteína e albumina observadas 30 dias após o término do tratamento não tiveram significado clínico.

6. CONCLUSÕES

O estudo realizado em cães sadios que receberam DMSO a 10%, por via intravenosa, na dose de 1g/kg de peso corporal, a cada doze horas, durante três dias, permite concluir o que se segue.

1. O DMSO determina aumento discreto e persistente da taxa de filtração glomerular, sem sinais de comprometimento;
2. aumenta o volume de urina sem causar lesão tubular;
3. modifica a homeostase de água e sódio, aumentando ligeira e transitoriamente a tonicidade sérica; e
4. não promove alterações do perfil hepático e hemograma.

7. REFERÊNCIAS*

ALSUP, E.M.; DeBOWES, R.M. Dimethyl sulfoxide. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.185, n.09, p.1011-1014, 1984.

ALVES, G.E.S. **Tratamento da peritonite experimental em eqüinos com a associação de dimetilsulfóxido, heparina e enrofloxacina: estudo clínico, cirúrgico e da patologia**. 1997. 180f. Tese (Doutorado) - UFMG, Escola de Veterinária, Belo Horizonte, 1997.

APPELL, L.H.; BLYTHE, L.L.; LASSEN, E.D.; CRAIG, A.M. Adverse effects of rapid intravenous DMSO administration on horses. **Equine Veterinary Science**, v.12, p.215-218, 1992.

ARDEN, W.A.; STICK, J. A.; PARKS, A H.; CHOU, C.C.; SLOCOMBE, R.F. Effects of ischemia and dimethyl sulfoxide on equine jejunal vascular resistance, oxygen consumption, intraluminal pressure, and potassium loss. **American Journal of Veterinary Research**, v.50, n.03, p.380-387, 1989.

* ABNT NBR 6023, Ago/2002.

BASCH, H.; GADEBUSCH, H.H. *in vitro* antimicrobial activity of dimethyl sulfoxide. **Applied Microbiology**, v.16, n. 10, p.1953-1954, 1968. BENNETT, W.M.; BRISTOL, T.; WEAVER, W.J.; MUTHER, R.S. Lack of nephrotoxicity of dimethyl sulfoxide in man and laboratory animals. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.411, p.43-47, 1983.

BLYTHE, L.L.; CRAIG, A.M.; CHRISTENSEN, J.M.; APPELL, L.H.; SLIZESKI, M.L. Pharmacokinetic disposition of dimethyl sulfoxide administered intravenously to horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.47, n.08, p.1739-1743, 1986.

BRAYTON, C.F. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. **Cornell Veterinarian**, v.76, n.01, p.76-90, 1986.

CARPENTER, R.J.; ANGEL, M.F.; MORGAN, R.F. Dimethyl sulfoxide increases the survival of primarily ischemic island skin flaps. **Otolaryngology Head Neck Surgery**, v.110, p. 228-231, 1994.

CHAN, J.C.; GADEBUSCH, H.H. Virucidal properties of dimethyl sulfoxide. **Applied Microbiology**, v. 16, n.10, p.1625-1626, 1968.

DENKO, C.W.; GOODMAN, R.M.; MILLER, R.; DONOVAN, T. Distribution of dimethyl sulfoxide- ^{35}S in the rat. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.141, p.77-84, 1967.

DJAN, T.I.; GUNBERG, D.L. Percutaneous absorption of two steroids dissolved in dimethyl sulfoxide in the immature female rat. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.141, p.406-413, 1967.

FINNEY, J.W.; URSCHEL, H.C.; BALLA, G.A.; RACE, G.J.; JAY, B.E.; PINGREE, H.P.; DORMAN, H.L.; MALLAMS, J.T. Protection of the ischemic heart with DMSO alone or DMSO with hydrogen peroxide. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.141, p.231-241, 1967.

GHAJAR, B.M.; HARMON, S.A. Effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on permeability of *Staphylococcus aureus*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.32, n.06, p.940-944, 1968.

GORDON, D.M.; KLEBERGER, K.E. The effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on animal and human eyes. **Archives of Ophthalmology**, v. 79, n.2, p.423-427, 1968.

HAIGLER, H.J.; SPRING, D.D. Comparison of the analgesic effects of dimethyl sulfoxide and morphine. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.411, p.19-27, 1983.

HUCKER, H.B.; MILLER, J.K.; HOCHBERT, A.; BROBYN, R.D.; RIORDAN, F.H.; CALESNICK, B. Studies in the absorption, excretion and metabolism of dimethyl sulfoxide (DMSO) in man. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v.155, n.02, p.309-319, 1967.

JACOB, S.W.; HERSCHLER, R. Introductory remarks: Dimethyl sulfoxide after twenty years. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 411, xiii-xvii, 1983.

KEDAR, I.; JACOB, E.T.; BAR-NATAN, N.; RAVID, M. Dimethyl sulfoxide in acute ischemia of the kidney. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.411, p.131-134, 1983.

KLIGMAN, A.M. Topical pharmacology and toxicology of dimethyl sulfoxide (DMSO). Part 1. **Journal of the American Medical Association**, v.193, n.3, p.796-804, 1965.

PALMER, A.C.; LEADON, D.P.; ROSSDALE, P.D.; JEFFCOTT, L.B. Intracranial haemorrhage in pre-viable, premature and full term foals. **Equine Veterinary Journal**, v.16, n. 04, p.383-389, 1984.

PARKS, A.H. Postoperative management of horses with colic. In: CICLO INTERNACIONAL DE CÓLICA EQUINA, II, 1995, Jaboticabal. Anais... Jaboticabal: FCAV-UNESP, 1995. p.51-53.

RAND-LUBY, L.; POMMIER, R.F.; WILLIAMS, S.T.; WOLTERING, E.A.; SMALL, K. A.; FLETCHER, W.S. Improved outcome of surgical flaps treated with topical dimethylsulfoxide. **Annals of Surgery**, v.224, n.4, p.583-590, 1996.

RAVID, M.; VAN-DYK, D.; BERNHEIM, J.; KEDAR, I. The protective effect of dimethyl sulfoxide in experimental ischemia of the intestine. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.411, p.100-104, 1983.

ROSENBAUM, E.E.; HERSCHLER, R.J.; JACOB, S.W. Dimethyl sulfoxide in musculoskeletal disorders. **Journal of the American Medical Association**, v.192, n.02, p.309-313, 1965.

RUBIN, L. R. Toxicologic update of dimethyl sulfoxide. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.411, p.06-10, 1983.

SAMS, W.M. Jr. The effects of dimethyl sulfoxide on nerve conduction. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.141, p.242-247, 1967.

SEIBERT, F.B.; FARRELLY, F.K.; SHEPHERD, C.C. DMSO and other combatants against bacteria isolated from leukemia and cancer patients. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.141, p.175-201, 1967.

SHEALY, C.N. The physiological substrate of pain. **Headache**, v.6, p.101-108, 1966.

SMITH, E.R., HADIDIAN, Z., MASON, M.M. The single and repeated dose toxicity of dimethyl sulfoxide. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.141, p.96-109, 1967.

STONE, R.W. Clinical updates on the use of dimethyl sulfoxide. **Canine Practice**, v.18, p.16-19, 1993.

TIEWS, J.; SCHARRER, E.; HARRE, N.; FLÖGEL, L. Metabolism and excretion of dimethyl sulfoxide in cats and calves after topical and parenteral applications. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 243, p.139, 1975.

WEISSMAN, G., SESSA, G., BEVANS, V. Effect os DMSO on the stabilization of lysossomes by cortisone and chloroquine *in vitro*. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.141, p.326-332, 1967.

WOOD, D.C.; WOOD, J. Pharmacologie and biochemical considerations of dimethyl sulfoxide. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.243, p.07-19, 1975.