

Uso de dipirona como analgésico no pós-operatório de cães

Luciana Goncalves Teixeira
Nathália Franco
Emanuelle Bortolotto Degregori
Matheus Pippi da Rosa
Jéssica Arboit
Clarissa Bertolin
Emerson Antonio Contesini

RESUMO

A dipirona é uma das drogas mais utilizadas no tratamento da dor de pequenos animais, especialmente de cães. Seu efeito analgésico é atribuído a seus dois principais metabólitos ativos (MAA e AA), os quais inibem as isoenzimas COX-1 e 2, além de bloquearem a síntese central e periférica de PGE2 e a ativação dos sistemas opioide e canabinoide. Seu uso em cães parece ser seguro, não havendo relatos de efeitos adversos importantes nessa espécie. Embora vários estudos acessando os efeitos analgésicos da dipirona em humanos e roedores estejam disponíveis, poucos trabalhos sobre seu uso em cães foram publicados. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso de dipirona como analgésico no pós-operatório de cães. Os resultados da busca permitem concluir que o tratamento com dipirona promove analgesia pós-cirúrgica quando a dor é de intensidade leve a moderada, mas que, quando combinada com outras drogas analgésicas, seu efeito tende a ser mais evidenciado.

Palavras-chave: Dipirona. Cães. Analgesia.

The use of dipyrone as an analgesic in the post-operative of dogs

ABSTRACT

Dipyrone is one of the drugs most commonly used in the treatment of small animal pain, especially dogs. Its analgesic effect is attributed to its two main active metabolites (MAA and AA), which inhibit the COX-1 and 2 isoenzymes, besides blocking the central and peripheral synthesis of PGE2 and the activation of the opioid and cannabinoid systems. Its use in dogs appears to be safe and there are no reports of significant adverse effects in this species. Although several studies

Luciana Goncalves Teixeira é Médica Veterinária doutoranda em Ciências Veterinárias na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Nathália Franco é Médica Veterinária mestranda em Ciências Veterinárias na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Emanuelle Bortolotto Degregori é Médica Veterinária mestranda em Ciências Veterinárias na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Matheus Pippi da Rosa é Médico Veterinário doutorando em Ciências Veterinárias na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Jéssica Arboit é graduanda em Medicina Veterinária na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Clarissa Bertolin é graduanda em Medicina Veterinária na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Emerson Antonio Contesini é Dr., Médico Veterinário, prof. do curso de Medicina Veterinária na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Veterinária em Foco	Canoas	v.15	n.1	p.13-20	jul./dez. 2017
---------------------	--------	------	-----	---------	----------------

addressing the analgesic effects of dipyrone in humans and rodents are available, few papers on its use in dogs have been published. The aim of this work was to perform a literature review on the use of dipyrone as an analgesic in the postoperative period of dogs. The results of the search endorse the conclusion that dipyrone treatment promotes post-surgical analgesia when the pain is of mild to moderate intensity, but when combined with other analgesic drugs, its effect tends to be more evident.

Keywords: Dipyrone. Dogs. Analgesia.

INTRODUÇÃO

A preocupação dos médicos veterinários com o controle da dor em pequenos animais é crescente. Este interesse tem aumentado o número de trabalhos de pesquisa envolvendo a dor nos animais de companhia, sobretudo em cães, envolvendo tanto opioides como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

A dipirona é uma medicação analgésica não opioide, independente dos AINEs, cujo efeito é atribuído à inibição das isoenzimas COX-1 e 2, inibição central e periférica da síntese de PGE₂, além da ativação dos sistemas opioide e canabinoide (NIKOLOVA et al., 2012; CRUNFLI et al., 2015). Após administração, a dipirona é hidrolisada a 4 metil-amino-antipirina (4-MMA) e convertida a outros metabólitos, como 4-formil-amina-antipirina (FAA) e 4-amino-antipirina (AA), a partir de processo enzimático envolvendo o sistema citocromo P-450 (CYP), incluindo, portanto, metabolização hepática. Ainda, posterior formação de metabólitos glicuronídeos já foi identificada, reforçando a glicuronidação como parte do processo de metabolização deste fármaco. A excreção é renal (FANTONI; GAROFALO, 2012).

Apesar de seu mecanismo de ação e toxicidade ainda não serem completamente elucidados, um novo estudo sugere que o metabolismo microsossomal é o principal responsável pela desmetilação hepática de MAA (BACHMANN et al., 2018). Ainda, este trabalho aponta para a combinação de várias enzimas CYP e de uma grande capacidade extra-hepática no processo de desmetilação deste metabólito, incluindo até mesmo enzimas peroxidases.

Embora largamente utilizada na clínica de pequenos animais e medicina humana, relatos de discrasias sanguíneas como efeito adverso do uso de dipirona causou a proibição de seu uso em alguns países, como Suécia, Estados Unidos da América, Reino Unido e Austrália. Contudo, Kötter et al. (2015) em sua meta-análise de estudos controlados e randomizados avaliando a segurança da dipirona sobre outros analgésicos, identificaram que não houve diferença entre os efeitos adversos entre dipirona e placebo ou paracetamol, AINEs e opioides. Os efeitos mais graves se relacionaram à injeção intravenosa causando hipotensão, efeito não relatado com o uso em caninos. Ainda, a incidência de agranulocitose pelo uso de dipirona é calculada em um caso para um milhão por ano, se relacionando a 30% dos casos observados, segundo alguns estudos (HUBER et al., 2015).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso de dipirona como analgésico no pós-operatório de cães. Para tanto, foi realizada busca por

trabalhos no portal periódicos CAPES (<http://periodicos.capes.gov.br>) que contivessem as palavras-chave “dog” ou “canine”, “metamizole” ou “dipyrone” e “pain”, “post-surgery”, “analgesia”, tendo sido publicados nos últimos cinco anos. A pesquisa resultou em apenas quatro trabalhos que atendiam aos critérios de busca e que, portanto, compreendem o uso da dipirona como analgésico pós-cirúrgico em cães. Um outro estudo investigando o poder analgésico da dipirona em cães sem envolver procedimento cirúrgico também foi encontrado e abordado nesta revisão. A espécie canina foi escolhida pela ausência de estudos realizados em felinos com esta medicação e objetivo.

DESENVOLVIMENTO

Farmacocinética da dipirona em cães

A biodisponibilidade da dipirona em cães parece ser próxima dos 95%. Apenas dois trabalhos elucidam a farmacocinética da dipirona em cães.

Kalchofner Guerrero et al. (2015) demonstraram que 50 mg/kg de dipirona via oral atinge o pico plasmático após 6 horas da administração com grande variabilidade individual (4–16 horas).

Já Giorgi et al. (2018), realizando um estudo farmacocinético mais completo sobre o perfil dos metabólitos ativos da dipirona, identificaram que, nesta espécie, a meia-vida do principal metabólito, MAA, é de 4 a 5 horas, independente da via de administração de 25 mg/kg de dipirona, IV, IM ou PO. Porém, a concentração plasmática de MAA foi maior quando dipirona foi administrada IV, seguida por IM e PO. O metabólito AA, por sua vez, que não está diretamente relacionado a analgesia, excedeu duas vezes a concentração de MAA após 6 horas da administração de dipirona PO, enquanto que, pelas demais vias, sua concentração se manteve constante e menor do que a de MAA ao longo das 24 horas de avaliação. Possivelmente, tal fato se deveu à fase de absorção ocorrida nas outras formas de administração, o que influenciou no tempo para alcançar a concentração máxima no plasma (T_{max}), na concentração máxima (C_{max}) e na área sob a curva de concentração plasmática pelo tempo (ASC), os quais foram sempre maiores para MAA quando a administração foi IV.

Dada a taxa de eliminação da droga e a baixa quantidade de AA produzida, os autores ainda sugerem que o papel do fígado e rim sobre o clearance desta droga seja limitado.

O efeito analgésico da dipirona

Ainda assim, tanto em humanos, quanto em medicina veterinária, tem-se demonstrado a diminuição do uso de opioides com a administração perioperatória de dipirona (IMAGAWA et al., 2011; UZUN et al., 2010). Em pessoas, um controle adequado da dor sem o uso de opioides e que incluía a dipirona foi obtido por Shimoni et al. (2018). Segundo esses autores, os 12% dos pacientes apresentando dor ≥ 3 pela escala de dor de

classificação numérica não necessitaram de tratamento com nenhum opioide apesar da intensidade da dor.

Acredita-se que a função analgésica da dipirona seja tanto central quanto periférica. No sistema nervoso central, seu efeito é atribuído a ativação dos receptores canabinoides CB₁ e CB₂, os quais se localizam principalmente no sistema nervoso central, em consequência da inibição das cicloxigenases e amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) (CRUNFLI; VILELA; GIUSTI-PAIVA, 2015).

O sistema canabinoide está intimamente ligado à dor, uma vez que seus receptores, assim, como os receptores opioides, são encontrados em várias regiões encefálicas conhecidas por participarem dos processos antinociceptivos, tais como substância cinzenta periaquedutal (PAG), núcleos da rafe, núcleo talâmico centro-mediano, além de ocupar os mesmos locais que os receptores MOR no corno dorsal da medula espinhal e produzirem antinocicepção após serem ativados (BUSHLIN; ROZENFELD; DEVI, 2010).

Molecularmente, este efeito analgésico central pode ser conferido à redução da atividade das células-ON da medula rostromedial após estímulo doloroso (MAIONE et al., 2015). As células ON e OFF de neurônios da medula ventro-medial rostral (RVM) são ativadas e inibidas pelo estímulo doloroso, respectivamente. A PAG da RVM tem papel importante no processamento da dor, já que a PAG modula a nocicepção pela via descendente que retransmite da RVM e termina na medula espinhal. Quando a dor é modulada pela PAG, ocorre ativação dos receptores CB₁ e analgesia em decorrência deste processo (WOODHAMS et al., 2017).

Estudos recentes têm demonstrado que, após administração, os metabólitos MAA e AA são acilados com o ácido araquidônico, formando araquidonoil-amidas de ambos e se constituindo nos mais novos metabólitos bioativos da dipirona descobertos (ROGOSCH et al., 2012). Esses novos metabólitos, por sua vez, seriam os principais responsáveis pela analgesia fornecida pela dipirona por comprovadamente atuarem no eixo PAG-RVM e no sistema canabinoide, mais precisamente sobre CB₁, receptor de potencial transitório de vaniloide tipo-1 (TRPV1) e anquirina tipo-1 (TRPA1), além de também inibirem a atividade de enzimas COX (ROGOSCH et al., 2012; MAIONE et al., 2015).

Nos tecidos periféricos, a dipirona parece promover analgesia através da ativação de cGMP (monofosfato de guanosina cíclico), da abertura de canais de potássio K_{ATP} e da ativação de CB₁ pela ação de seus metabólitos MAA e AA (DOS SANTOS et al., 2014). A ativação da via L-arginina/NO/cGMP promove a abertura dos canais de K⁺ e, conseqüentemente, à repolarização neuronal. Por essa razão, a via L-arginina/NO/cGMP desempenha um papel importante na regulação da transdução da sinalização da dor no sistema nervoso central, sabidamente participando dos efeitos antinociceptivos de analgésicos como morfina e dipirona (SACHS; CUNHA; FERREIRA, 2004).

Uso clínico da dipirona em cães

De acordo com Lorena et al. (2014), metamizole é utilizado como analgésico por pelo menos 33% dos médicos veterinários no Brasil.

A dipirona parece ser uma droga analgésica bastante segura em cães. Sarchahi et al. (2017) demonstraram que a administração de 35 mg/kg duas vezes por dia durante 72 horas não altera parâmetros hematológicos e bioquímicos renais. Além disso, também não altera o tempo de sangramento ou mesmo a contagem celular das séries eritroide e mielóide na medula óssea. Estudos mais antigos relatam que é preciso doses tão elevadas quanto 450 mg/kg administradas repetidamente para causar efeitos como a diminuição do hematócrito, reticulócitos e aumento do número de corpúsculos de Heinz, além de alteração da função hepática verificada por aumento de bilirrubina, ureia e atividade da fosfatase alcalina (KRAMER, 1980).

Analgesia para ovário-histerectomia

Três estudos avaliaram o efeito analgésico da dipirona no pós-operatório de ovário-histerectomia em cadelas.

Imagawa et al. (2011) relatam que as doses de 25 ou 35 mg/kg de dipirona produzem analgesia satisfatória após este procedimento quando comparada com uma dose menor ou placebo. Segundo estes autores, 100% e 70% dos animais nos grupos placebo e dipirona na dose de 15 mg/kg, respectivamente, necessitaram de resgate analgésico, enquanto que apenas 20% dos animais que receberam a medicação a 25 ou 35 mg/kg precisaram de analgesia suplementar nas primeiras 4 horas após a cirurgia. Além disso, os primeiros dois grupos apresentaram maior concentração de cortisol plasmático do que aqueles que receberam maiores doses de dipirona, apesar das concentrações plasmáticas de epinefrina ou norepinefrina não terem se relacionado à dor ou ao estresse. Contudo, para a autora desta revisão, um percentual de 20% de resgate analgésico é bastante expressivo para a analgesia ser considerada satisfatória. Ainda, o fato de a dor ter sido avaliada utilizando somente uma escala de dor subjetiva (Escala Visual Analógica) por um único avaliador torna esse resultado controverso.

O efeito analgésico da dipirona também parece ser superior àquele fornecido pelo meloxicam na dose usual (0,2 mg/kg) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia convencional. Os escores de dor pós-operatória de cadelas recebendo dipirona (25 mg/kg) ou uma combinação de dipirona e meloxicam foram inferiores aos escores das que receberam apenas o anti-inflamatório não esteroideal. Ainda, sozinha ou combinada, a dipirona diminuiu o número de resgates analgésicos se comparado com o uso apenas de meloxicam (ZANUZZO et al., 2015), quando a avaliação é realizada pela Escala Composta de Dor de Glasgow. Contudo, ao se induzir hiperalgisia pela aplicação de limiar nociceptivo mecânico com os filamentos de von Frey, os animais que receberam apenas dipirona demonstraram intensidade de dor similar àqueles que receberam apenas

solução salina e maior do que os que receberam apenas meloxicam ou a combinação de dipirona e meloxicam. Tal efeito pode ser atribuído ao baixo efeito anti-inflamatório da dipirona.

A similaridade entre a analgesia garantida por dipirona e anti-inflamatórios também foi demonstrada por Kalchofner Guerrero et al. (2015). Os autores evidenciaram que a analgesia fornecida por uma formulação de dipirona de liberação lenta (39 a 56 mg/kg) é semelhante à de carprofeno (4 mg/kg) administrados uma vez ao dia após ovariectomia. Contudo, nos primeiros 30 minutos pós-operatórios, houve uma tendência de os animais tratados com dipirona apresentarem maior dor. Esses animais ainda tiveram diminuição do limiar nociceptivo mecânico por pressão na linha de incisão apenas 18 horas após a cirurgia, 6 horas após o grupo que recebeu carprofeno, porém, sem diferença entre os grupos para o número de resgates analgésicos realizados. Schütter et al. (2016), por outro lado, contrapõem esses dados. Em seu trabalho, apesar de dipirona na dose de 50 mg/kg ter induzido antinocicepção cutânea térmica e mecânica de curta duração (somente 75 minutos), este efeito não diferiu do grupo placebo que não recebeu dipirona. Esses dados reforçam o poder analgésico da dipirona e ainda evidenciam que seu uso pode intensificar os efeitos de anti-inflamatórios.

Esses resultados, contudo, parecem não ser replicáveis para cirurgias que promovam dor em grau severo, quando dipirona é associada a opioides fracos. Em cadelas submetidas à mastectomia unilateral e ovariectomia no mesmo procedimento, animais que receberam a combinação de tramadol (3 mg/kg) e dipirona (30 mg/kg) no pós-operatório imediato demonstraram dor similar aqueles que receberam apenas tramadol ou tramadol e meloxicam (0,2 mg/kg), apesar de manifestarem maior escore de dor em relação ao escore basal do que o último grupo nas primeiras 6 horas (TEIXEIRA et al., 2013). De acordo com este trabalho, não há evidências de que a dipirona potencialize o efeito do tramadol para esse tipo de procedimento cirúrgico, embora os autores tenham admitido que o reduzido número de animais implicados no estudo (n=9 por grupo) possa ter contribuído para um resultado desfavorável em relação à dipirona.

CONCLUSÃO

Muito poucos estudos foram realizados, em cães, investigando o efeito analgésico da dipirona no pós-operatório imediato. Os trabalhos existentes têm em comum um pequeno número de animais nos grupos testados e trabalham com diferentes doses e vias de administração, o que dificulta uma comparação entre seus resultados. No entanto, os dados existentes permitem concluir que o tratamento com dipirona pode ser uma opção para a dor pós-cirúrgica de intensidade leve a moderada, e que, quando combinada com outras drogas analgésicas, seu efeito tende a ser mais evidenciado.

REFERÊNCIAS

- BACHMANN, F. et al. N-demethylation of N-methyl-4-aminoantipyrine, the main metabolite of metamizole. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.120, p.172–180, 8 jul. 2018.
- BUSHLIN, I.; ROZENFELD, R.; DEVI, L. A. Cannabinoid–opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. *Current Opinion in Pharmacology*, v.10, n.1, p.80–86, 1 fev. 2010.
- CRUNFLI, F.; VILELA, F. C.; GIUSTI-PAIVA, A. Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyrone. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v.42, n.3, p.246–255, 2015.
- DOS SANTOS, G. G. et al. The analgesic effect of dipyrone in peripheral tissue involves two different mechanisms: Neuronal KATP channel opening and CB1 receptor activation. *European Journal of Pharmacology*, v.741, p.124–131, out. 2014.
- FANTONI, Denise T.; GAROFALO, N. A. *Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais*. 1.ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- GIORGI, M. et al. Pharmacokinetic profiles of the active metamizole metabolites after four different routes of administration in healthy dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.41, n.3, p.428–436, 1 jun. 2018.
- HUBER, M. et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: Results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v.71, n.2, p.219–227, 8 fev. 2015.
- IMAGAWA, V. H. et al. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.38, n.4, p.385–393, 2011.
- KALCHOFNER GUERRERO, K. S. et al. Comparison of a new metamizole formulation and carprofen for extended post-operative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, v.204, n.1, p.99–104, 1 abr. 2015.
- KÖTTER, T. et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, v.10, n.4, p.e0122918, 2015.
- KRAMER, M. Chronic toxicity of pyrazolones: the problem of nitrosation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v.10, n.S2, p.313–317, 1 abr. 1980.
- LORENA, S. E. et al. Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by Brazilian veterinarians. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.41, n.1, p.82–89, 1 jan. 2014.
- MAIONE, S. et al. Effects of metabolites of the analgesic agent dipyrone (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. *European Journal of Pharmacology*, v.748, p.115–122, fev. 2015.
- NIKOLOVA, I. et al. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known “Forgotten” Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, v.26, n.6, p.3329–3337, 2012.
- ROGOSCH, T. et al. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.20, n.1, p.101–107, jan. 2012.
- SACHS, D.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, S. H. Peripheral analgesic blockade of hypernociception: activation of arginine/NO/cGMP/protein kinase G/ATP-sensitive K⁺

channel pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.101, n.10, p.3680–5, 9 mar. 2004.

SARCHAHI, A. A. et al. Effects of preanesthetic administration of metamizole on renal function, blood parameters and bone marrow cells in healthy dogs. *Comparative Clinical Pathology*, v.26, n.3, p.657–662, 23 maio 2017.

SCHÜTTER, A. F.; TÜNSMEYER, J.; KÄSTNER, S. B. Influence of metamizole on 1) minimal alveolar concentration of sevoflurane in dogs and 2) on thermal and mechanical nociception in conscious dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.43, n.2, p.215–226, 2016.

SHIMONI, Z.; VARON, D.; FROOM, P. Minimal Use of Opioids for Pain Relief in an Internal Medicine Department. *Southern Medical Journal*, v.111, n.5, p.288–292, maio 2018.

TEIXEIRA, R. C. et al. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.40, n.6, p.641–649, nov. 2013.

UZUN, S. et al. The addition of metamizole to morphine and paracetamol improves early postoperative analgesia and patient satisfaction after lumbar disc surgery. *Turk Neurosurg*, v.20, n.3, p.341–347, 2010.

WOODHAMS, S. G.; CHAPMAN, V.; FINN, D.P.; HOHMANN, A.G.; NEUGEBAUER, V. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology*, p.105-120, 2017.

ZANUZZO, F. S. et al. Effects of dipyrone, meloxicam, or the combination on hemostasis in conscious dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v.25, n.4, p.512–520, 2015.