

## Efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos do dimetil sulfóxido em aplicações tópicas em cães

Domingos José Sturion<sup>1</sup>; E. R. Pinheiro<sup>2</sup>; E. Pardo<sup>3</sup>; Neide Maria Tanaka<sup>4</sup>

### Resumo

O dimetil sulfóxido (DMSO) é um solvente usado na Medicina Veterinária que, apesar das controvérsias, tanto em aplicações tópicas quanto intravenosas (IV), como antiinflamatório, analgésico, criopreservativo, carreador de substâncias e medicamentos através da pele e membranas biológicas, promove a remoção de radicais livres, ativação ou inibição de várias enzimas. O DMSO apresenta baixa toxicidade, o que depende das substâncias usadas conjuntamente com o medicamento. Se as substâncias usadas promoverem toxicidade ao organismo, o DMSO facilita sua penetração trazendo graves riscos à saúde. Foram avaliados durante 45 dias, cinco cães, hígidos, com peso, idade e tamanho semelhantes, sendo submetidos à rotina pré-operatória. As feridas foram realizadas com incisão entre 2 cm<sup>2</sup> na região lateral do tórax. Nos cães de números 1 e 2 (controles), as feridas foram tratadas com solução salina de Cloreto de Sódio a 0,9%, no cão n° 3, com DMSO conjuntamente com Óxido de Zinco, o cão n° 4 foi tratado com DMSO em concentração de 99,2% e o n° 5, com DMSO e Nitrofurasona. Os resultados demonstraram que as feridas nas quais misturaram-se o DMSO e Óxido de Zinco não mostraram alterações significativas quanto à cicatrização, somente coloração um pouco mais hiperêmica dos cães empregados DMSO e Nitrofusana, comparadas com o grupo controle. Somente os valores de AST foram um pouco mais elevados que o normal, mesmo nos animais controles, mas não se observaram alterações consideradas tóxicas para o rim e fígado. Frente aos resultados, conclui-se que o DMSO pode ser empregado topicamente em cães.

**Palavras-chave:** dimetil sulfóxido, cães, tópico.

STURION, D. J.; PINHEIRO, E. R.; PARDO, E.; TANAKA, N. M. Efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos do dimetil sulfóxido em aplicações tópicas em cães. *UNOPAR Cient., Ciênc. Biol. Saúde*, Londrina, v.1, n.1, p. 41-47, out. 1999.

### Introdução

Atualmente comprovadas, aplicações veterinárias de DMSO são limitadas. O DMSO é um composto muito simples que tem estimulado muitas controvérsias na literatura científica e popular. É um solvente aprótico, bipolar e altamente hidrocópico. É considerado atrópico porque não pode doar seus prótons em ligações químicas, podendo agir como um “receptor” de prótons em ligações de hidrogênio, sendo que essa ligação é altamente responsável por sua afinidade com a água. DMSO é melhor solvente que a água para muitas substâncias como proteínas e esteróides. Age também como um anticongelante em concentração de 20% ou mais baixa, porque sua ligação com o hidrogênio tende a formar uma matriz cristalina. O caráter bipolar é próprio dos pares de elétrons disponíveis nos terminais enxofre e oxigênio. A toxicidade do DMSO é considerada baixa, sendo que provavelmente o que constitui seu maior potencial tóxico é a combinação com outros agentes tóxicos. As propriedades e efeitos fisiológicos e farmacológicos do DMSO são de difícil entendimento e as particularmente importantes incluem:

<sup>1</sup> Docente de Técnica Cirúrgica e Anestesiologia do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Norte do Paraná, Arapongas (PR) Brasil.

<sup>2</sup> Docente de Anestesiologia da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Docente da Clínica de Grandes Animais da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Docente da Clínica Cirúrgica da Universidade de Marília – UNIMAR (SP), Brasil.

- Rápida e acentuada penetração de outras substâncias pelas membranas biológicas: o DMSO penetra facilmente na pele. Em apenas 5 minutos pode ser detectado no sangue e a halitose característica é evidente. Em 20 minutos pode ser encontrado em todos os órgãos do corpo. Ao contrário da maioria dos solventes penetrantes, a penetração ou absorção não está associada com dano irreversível da membrana (Brayton, 1986; Richardson, 1973).
- Remoção de radicais livres: oxigênio relatado como radical livre, produzido por bactérias patogênicas, irradiação ou outros mecanismos, causa muitos danos teciduais associados com infecções e produção de endotoxinas, isquemia, inflamação e irradiação. Acredita-se que a remoção seletiva de radicais livres, produzida pela DMSO e DMS, é a responsável por algumas das propriedades do DMSO quando usado *in vivo* (Brythe *et al.*, 1986).
- Efeitos na coagulação: o DMSO diminui ou reduz agregação plaquetária, protege o endotélio reduzindo deste modo a formação de trombofibrina plaquetária em áreas anastomóticas em pequenos vasos (Koller, 1976).
- Inibição ou ativação de várias enzimas: esse efeito depende das diferentes concentrações do hidrogênio.
- Criopreservação e crioproteção: o DMSO tem sido usado como um criopreservativo para espermatozoides, embriões, plaquetas, células tumorais e para cultura de tecidos celulares. Crioproteção é atribuída à incorporação do DMSO e desruptura da água cristalizada. Após, DMSO pode remover radicais livres que são liberados durante o processo de descongelamento.
- Radioproteção: o DMSO protege células e órgãos da radiação ionizadora através da remoção de radicais livres que são liberados.
- Proteção Isquêmica: como na radiação, a remoção de radicais livres promovida pelo DMSO é, supostamente, a responsável primária (Blithe *et al.*, 1986).
- Atividade Antimicrobial: em concentrações de 5 a 50 %, o DMSO é bactericida ou bacteriostático contra *M. tuberculosis*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *E. coli*. Em concentrações entre 5-45%, foi efetivo contra *Cândida albicans*. Em quimioterapia antiviral, tem sido usado como veículo para vários agentes antivirais no tratamento de Herpes Zoster.
- Efeito antiinflamatório: o mecanismo primário do intenso efeito antiinflamatório agudo é provavelmente a remoção de radicais livres produzidos pelo DMSO (Alsup & DeBowes, 1984).
- Analgesia: segundo estudos, o DMSO produz um efeito analgésico comparável à morfina que não é abolido pelo naloxone. Em adição, quanto às situações agudas, a remoção de radicais livres pelo DMSO pode prevenir dores mediadas pelo tecido lesado e irritação local do nervo.
- Propriedades variadas: o DMSO causa diurese após a administração típica, oral ou parenteral. Causa liberação de histamina pelos mastócitos, sendo responsável pela vasodilatação local e sensibilidade cutânea após aplicação de DMSO.

O DMSO é considerado de baixa toxicidade, sendo que a dose letal é elevada (DL- 50, IV, em ratos, gatos, cães e macacos ficam entre 2,5 e 2,9 g/kg). A dose terapêutica IV em soluções de 10-45% é 1,0 g/kg administrada lentamente em humanos, gatos, cães e cavalos. Próximo ao letal, doses intravenosas únicas em animais de laboratórios produzem sedação, hemólise intravascular e hematúria. A morte é geralmente procedida de prostrações, convulsões, dispnéia ou traquipnéia, hipotensão, edema pulmonar e parada respiratória. A toxicidade do DMSO depende da administração conjunta com medicamentos tóxicos ou de impurezas contidas no produto após sua preparação laboratorial, podendo potencializar determinados efeitos no metabolismo (Moffatt *et al.*, 1975, Franz & Bruggen, 1965).

A história do Dimetil Sulfoxido começou em 1867, quando um químico russo, Alexander Saytzeff, descreveu a oxidação do DMS. Identificado o produto, DMSO, e após estudado algumas de suas propriedades solventes, houve pouco interesse no produto até as décadas de 40 e 50, quando suas propriedades solventes foram exploradas para uso em muitos processos industriais. Mais tarde, descobriram que, como solvente para herbicidas, fungicidas, hormônios e antibióticos, poderia acentuar

sua penetração e eficácia em plantas e árvores, aumentando o crescimento da planta em 15-20%. Logo começaram a descobrir outros usos como penetração na pele sem dano aparente; halitose diferente característica de “cheiro de alho”, que é realmente o cheiro do metabolismo do DMS; cicatrização rápida, cura de pequenas queimaduras, alívio a dor e de inchaço.

Robert Herschler da Companhia de Papel Crown Zellerbach e Stanley Jacob da Universidade Medica do Oregon foram fortes integrantes do antecipado estudo do DMSO como agente terapêutico. A primeira apresentação em mamíferos ocorreu em 1959. Lovelock e Bishop mostraram o DMSO como sendo superior ao glicerol na criopreservação de espermatozóides bovinos e que, quando colocados em solução de DMSO, os espermatozóides persistiram por algumas horas numa temperatura tolerável, sugerindo dessa maneira que possui baixos níveis de toxicidade celular.

Em 1964 houve a primeira apresentação do DMSO como agente farmacológico. Em novembro de 1965, Rubin demonstrou que o DMSO induzia a alterações oculares em alguns animais de laboratório o que fez com que a Food Drug Administration (FDA – Órgão de Departamento de Saúde dos E.U.A.) determinasse o término dos estudos. Foi em 1966 que abrandaram o policiamento para permitir a evolução clínica do produto.

Em 1968, o policiamento foi ainda mais abrandado para permitir aplicações tópicas por um período não mais que 14 dias. Em 1970, A FDA aprovou DMSO para uso veterinário em cavalos com doenças músculo-esqueléticas, sendo estendida a aprovação para cães em 1972. A autorização para o uso de 50% de DMSO ( RIMSO-50), para tratamento de cistite intersticial em humanos, veio em 1978. Em maio de 1980, foram estabelecidas regras para testes clínicos específicos por causa de uma pequena evidência de toxicidade ocular. O DMSO foi novamente classificado como IND (Nova Droga em Investigação), o que significa que a aprovação da FDA deve ser obtida para uso em humanos e animais.

O trabalho tem por finalidade demonstrar que aplicações tópicas de DMSO, por um curto período, não traz danos em tecidos hepáticos e renais e que promove boa cicatrização tecidual quando usado sozinho ou em conjunto com outros medicamentos. Os tecidos mostraram-se quase que semelhantes quanto ao tempo cicatricial e o aspecto da ferida. O DMSO promove uma reação de granulação característica e bem mais acentuada quando usado puro, com coloração mais escura que os demais medicamentos. O uso do DMSO tem sido limitado devido ao desconhecimento do produto e a sua divulgação. Por ser uma substância usada por profissionais e pessoas leigas no assunto foi aceito o uso somente em condições já antes investigadas.

## **Materiais e Métodos**

No experimento foram usados 5 (cinco) animais da espécie canina com peso, idade e tamanho semelhantes, submetidos à anestesia dissociativa com Quetamina, delimitando a ferida cirúrgica a ser incidida entre 2 cm<sup>2</sup> na região lateral do tórax, lado esquerdo. Não foram feitos outros tratamentos a não ser o tópico, e os produtos usados foram o DIMESOL (Dimetil Sulfoxido a 99,2%), Furacim líquido (Nitrofurazona) e Óxido de Zinco, sendo que o DIMESOL foi utilizado puro ou misturado com Óxido de Zinco e Furacim. Após promovida a ferida, os animais foram isolados em baias separadas, recebendo a mesma alimentação e os mesmos cuidados. Os curativos foram realizados duas vezes ao dia, durante 45 (quarenta e cinco) dias com acompanhamento de exames laboratoriais, sendo hemograma a cada 15 dias e bioquímicos como uréia, creatinina, ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirubina direta, indireta e total uma vez por semana. Foram tomados dois animais para controle e os demais com tratamentos diferentes apresentados a seguir:

Cão n.º 01: a ferida foi tratada com DMSO conjuntamente com Óxido de Zinco.

Cão n.º 04: a ferida foi tratada com DMSO em uma concentração a 99,2%.

Cão n.º 05: a ferida foi tratada com DMSO conjuntamente com furacim líquido.

## Resultados

As tabelas a seguir ilustram os valores bioquímicos e de hemogramas obtidos em 07 análises, realizadas nos dias abaixo descritos.

**Tabela 1:** análise realizada em 14/05/97.

Animais	Uréia mg/dl	Creatinina mg/dl	AST UI	ALT UI	Bilirrubina direta mg/dl	Bilirrubina indireta mg/dl	Bilirrubina total mg/dl	Fosfatase alcalina U/l
n.º 01	35,5	0,8	8,7	14,0	0,10	0,09	0,19	26,9
n.º 02	34,3	0,9	7,7	13,5	0,10	0,11	0,21	22,4
n.º 03	40,6	0,8	8,2	16,9	0,06	0,23	0,29	25,3
n.º 04	39,0	0,8	9,6	10,6	0,10	0,42	0,52	25,2
n.º 05	41,7	1,0	5,8	10,6	0,08	0,17	0,25	16,0

**Tabela 2:** análise realizada em 09/06/97.

Animais	Uréia mg/dl	Creatinina mg/dl	AST UI	ALT UI	Bilirrubina direta mg/dl	Bilirrubina indireta mg/dl	Bilirrubina total mg/dl	Fosfatase Alcalina U/L
n.º 01	56,4	0,8	7,7	15,4	0,08	0,13	0,21	43,6
n.º 02	51,7	0,8	9,2	7,0	0,08	0,07	0,15	21,2
n.º 03	58,9	0,6	6,3	16,9	0,08	0,11	0,19	16,7
n.º 04	30,9	0,7	7,2	7,5	0,08	0,15	0,23	18,9
n.º 05	39,5	0,8	7,2	7,7	0,11	0,10	0,21	10,2

**Tabela 3:** análise realizada em 20/06/97.

Animais	Uréia mg/dl	Creatinina mg/dl	AST UI	ALT UI	Bilirrubina direta mg/dl	Bilirrubina indireta mg/dl	Bilirrubina total mg/dl	Fosfatase Alcalina U/L
n.º 01	49,8	0,5	25,0	14,9	0,06	0,09	0,15	30,7
n.º 02	30,0	0,8	15,5	10,6	0,10	0,17	0,27	20,8
n.º 03	37,0	0,6	23,6	11,6	0,08	0,04	0,12	24,1
n.º 04	40,0	0,6	15,4	10,1	0,08	0,15	0,23	19,6
n.º 05	28,5	0,8	14,0	10,1	0,08	0,15	0,23	10,1

**Tabela 4:** análise realizada em 18/08/97.

Animais	Uréia mg/dl	Creatinina mg/dl	AST UI	ALT UI	Bilirrubina direta mg/dl	Bilirrubina indireta mg/dl	Bilirrubina total mg/dl	Fosfatase Alcalina U/L
n.º 01	39,4	0,6	19,8	12,0	0,16	0,08	0,24	21,2
n.º 02	27,6	0,7	17,4	13,0	0,04	0,24	0,28	18,2
n.º 03	36,6	0,8	17,4	11,6	0,04	0,24	0,28	18,4
n.º 04	38,8	0,7	14,5	14,5	0,04	0,28	0,32	21,9
n.º 05	37,9	0,6	16,9	10,1	0,04	0,16	0,20	12,2

**Tabela 5:** análise realizada em 14/05/97.

Animais	Hemácias	Hemoglobina	Hematócrito	Leucócitos
n.º 01	8.500.000	17,3	52	10.100
n.º 02	7.000.000	14,8	44	12.700
n.º 03	8.500.000	16,7	52	8.600
n.º 04	8.100.000	15,9	49	10.600
n.º 05	8.600.000	17,0	52	8.000

**Tabela 6:** análise realizada em 19/06/97.

Animais	Hemácias	Hemoglobina	Hematócrito	Leucócitos
n.º 01	8.900.000	17,8	54	9.100.000
n.º 02	7.300.000	13,9	44	11.700.000
n.º 03	8.800.000	17,0	54	11.800.000
n.º 04	7.400.000	14,0	45	9.700.000
n.º 05	8.000.000	15,5	48	8.900.000

**Tabela 7:** análise realizada em 11/08/97.

Animais	Hemácias	Hemoglobina	Hematócrito	Leucócitos
n.º 01	8.800.000	17,2	53	11.200.000
n.º 02	6.800.000	13,5	41	10.800.000
n.º 03	8.300.000	15,9	50	12.500.000
n.º 04	7.300.000	13,8	44	11.800.000
n.º 05	6.400.000	12,8	39	6.300.000

Os dados e valores registrados mostraram uma alteração na enzima AST, levando a uma elevação desta com pequena diminuição na bilirrubina direta e da fosfatase alcalina. A cicatrização da ferida do cão n.º 03 apresentou coloração escura, com presença de crostas, sendo que as dos cães n.º 04 e 05 ficaram pouco hiperêmicas. As feridas do cães n.º 01 e 02 apresentaram coloração rósea e brilhante. Não houve alteração nos valores do hemograma.

### Discussão

De acordo com os resultados obtidos de todos os medicamentos utilizados para cicatrização, a que melhor obtivemos resultado foi nos cães n.º 01, e n.º 02 (animais controle) em que utilizamos solução fisiológica, sendo que a ferida apresentou-se com coloração rósea e límpida, ao contrário do DMSO, que ficou com uma coloração mais escura e apresentou uma crosta sobre a ferida, devido ao fato do DMSO, quando usado puro, ser um produto irritante para a mucosa. Quanto ao tempo de cicatrização, todas as feridas apresentaram-se semelhantes num período de aproximadamente 45 dias para completar o processo cicatricial. As feridas nas quais misturamos DMSO com Óxido de Zinco e furacin líquido, não apresentaram crostas, nem coloração escura, mas um pouco mais hiperêmicas que as com solução fisiológica, sendo que o DMSO funcionou, neste caso, mais como um carreador de substâncias do que como um cicatrizante. No período em que terminaram os curativos, houve uma pausa de 30 dias para a coleta do último exame, e comparando os resultados notamos que há um pequeno aumento nos valores da enzima AST, mesmo nos animais controle, o que nos leva a crer que, por estes animais permanecerem num canil com entrada e saída constante de outros animais, poderia haver uma contaminação do local ocasionando tal alteração enzimática.

## Conclusão

O uso indiscriminado do DMSO tem estimulado várias especulações em cima do produto fazendo com que se estude cada vez mais seus efeitos, toxicidade, absorção entre outras propriedades. Veterinários que o administram ou distribuem devem obter um consentimento escrito do cliente, sobretudo educá-los sobre como usar o produto da maneira mais segura e eficiente.

Segundo os dados obtidos, devemos considerar o uso do DMSO somente da maneira mais rigorosa possível, pois pelo que podemos verificar o DMSO carrega diversas substâncias através da pele, podendo assim carregar substâncias indesejáveis para o nosso organismo e usar, portanto, somente preparações veterinárias para não expor em risco a saúde. O uso de luvas de borracha também é recomendado na manipulação do DMSO, diminuindo a exposição humana ao produto.

O DMSO está sendo usado tanto como aplicação tópica ou endovenosa, devendo-se tomar cuidado para não exceder 30 dias de uso para não provocar possíveis toxicidades. É desagradável quando uma droga tão potencialmente útil não pode ser adicionada aos grupos farmacêuticos usados na terapia de animais.

## Referências Bibliográficas

- ALLSUP, E. M.; DeBOWES, R. M. Dimethyl sulfoxido. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 185, p. 1011-1014, 1984.
- BLYTHEI, C. L.; CRAIG, A. M.; CHRISTENSEN, J. M. Pharmacokinetic disposition of dimethyl sulfoxide administered intravenously to horse. *Am. J. Vet. Res.*, v. 47, n. 8, p. 1739-43, 1986.
- BRAYTON, C.F. Dimethyl sulfoxide (DMSO) : a review. *Cornell Vet.*, v. 76, p. 61-90, 1986.
- FRANZ, T. J.; BRUGGEN, J. T. V. A possible mechanism of action of DMSO. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 147, p. 302-309, 1965.
- JACOB, S. W.; HERSCHLER, R. J.; ROSEBAUM, E. E. Dimethyl sulfoxide (DMSO): laboratory and clinical evaluation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 147, n. 12, p. 1350-1359, Dec. 1965.
- KNOWLES, R. P. Clinical experience with DMSO in small animal practice. *Annals of the New York Academy of Science*, v. 141, p. 478-483, 1967.
- KOLLER, L. D. Clinical application of DMSO by veterinarians in Oregon e Washington. *Veterinary Medicine/Small Animal Clinician*, p. 591-597, May 1976.
- MUFFATT, R. E.; KRAMER, L. L.; LERNER, D. Studies on dioctyl sodium sulfosuccinate toxicity: clinical, gross and microscopy pathology in the horse and guinea pig. *Can. J. Comp. Med.*, v. 39, p. 434-441, 1995.
- RICHARDSON, J. Topical use of dimethyl sulfoxide (DMSO). *Spring*, p. 223-225, 1973.

# Hepatotoxic and nefrotoxic effects of dimethyl sulphoxide (DMSO) on topic applications in dogs

## Abstract

Dimethyl sulphoxide (DMSO) is a solvent which, despite controversies, is used in Veterinary Medicine in topic and intravenous applications to promote anti-inflammatory effect. It has also been reported to be an analgesic, a conductor of substances and medicines through skin and biological membranes, while promoting the removal of free radicals and activating or inhibiting enzymes. DMSO shows low toxicity depending on the substances used together with the medicine administered. If the substances are toxic to the organism, DMSO may facilitate their penetration and cause serious risk to health. Five mongrel healthy dogs of similar weight, size and age were evaluated during 45 days while undergoing pre-surgical routines. The surgical wound was incised and delimited around 2 sq. cm on the thoracic lateral area. Dogs number 1 and 2 (controls) were treated with saline solution 0.9%, dog number 3 with DMSO plus Zinc Oxide, dog number 4 was treated with DMSO at 99.2 and dog number 5 with DMSO plus nitrofurasona. The results demonstrated that the wound treated with DMSO and Zinc Oxide did not show significant alterations regarding healing. Neither were dark colored or hyperemic areas observed in the dog with DMSO and Nitrofurasona compared with the control group, in which healing was normal. Only AST values were a little higher than normal values, even in the control animals, but no significant toxic alterations were observed for kidney and liver. It can therefore be concluded from these results that DMSO can be administered topically in dogs, but toxicity deserves careful attention.

**Key words:** dimethyl sulphoxide, dogs, topic.

STURION, D. J.; PINHEIRO, E. R.; PARDO, E.; TANAKA, N. M. Hepatotoxic and nefrotoxic effects of dimethyl sulphoxide (DMSO) on topic applications in dogs. *UNOPAR Cient., Ciênc. Biol. Saúde*, Londrina, v.1, n.1, p. 41-47, out. 1999.

