



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL

KATHRYN NÓBREGA ARCOVERDE

**MONITORAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DA DÍPIRONA EM JUMENTOS
NORDESTINOS (*Equus asinus*)**

MOSSORÓ

2023

KATHRYN NÓBREGA ARCOVERDE

**MONITORAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DA DIPIRONA EM JUMENTOS
NORDESTINOS (*Equus asinus*)**

Dissertação apresentada ao Mestrado em
Ciência Animal do Programa de Pós-
Graduação em Ciência Animal da
Universidade Federal Rural do Semi-Árido
como requisito para obtenção do título de
Mestre em Ciência Animal.

Linha de Pesquisa: MORFOFISIOLOGIA E
BIOTECNOLOGIA ANIMAL

Orientador: Valéria Veras de Paula, Profa.
Dra.

Co-orientador: Gabriel Araújo da Silva, Prof.
Dr.

MOSSORÓ

2023

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

A675m Arcoverde, Kathryn Nóbrega.
Monitoramento farmacoterapêutico da dipirona
em jumentos nordestinos (*Equus asinus*) / Kathryn
Nóbrega Arcoverde. - 2023.
37 f. : il.

Orientadora: Valéria Veras de Paula.
Coorientador: Gabriel Araújo da Silva.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Programa de Pós-graduação em
Ciência Animal, 2023.

1. metamizol. 2. asinino. 3. múltiplas
administrações. 4. 4-MAA. 5. 4-AA. I. Paula,
Valéria Veras de, orient. II. Silva, Gabriel
Araújo da, co-orient. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

KATHRYN NÓBREGA ARCOVERDE

MONITORAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DA DIPIRONA EM JUMENTOS
NORDESTINOS (*Equus asinus*)

Dissertação apresentada ao Mestrado em
Ciência Animal do Programa de Pós-
Graduação em Ciência Animal da
Universidade Federal Rural do Semi-Árido
como requisito para obtenção do título de
Mestre em Ciência Animal.

Linha de Pesquisa: MORFOFISIOLOGIA E
BIOTECNOLOGIA ANIMAL

Defendida em: 28 / 02 / 2023.

BANCA EXAMINADORA

Valéria Veras de Paula, Profa. Dra. (UFERSA)
Presidente

José Trinidad Pérez Urizar, Prof. Dr. (UASLP)
Membro Examinador

Gabriel Araújo da Silva, Prof. Dr. (UEAP)
Membro Examinador

À Kleber Alves Arcoverde (In Memorian), Tia Nenem, que mesmo sem estudos fazia questão de nos incentivar a estudar e sermos independentes, vibrando a cada conquista.

À minha pequena Maggie (in Memorian), companheira de quatro patas que ao longo de seus quase dez anos me permitiu aprender e compartilhar ensinamentos da medicina veterinária durante minha graduação, residência e mestrado, não chegamos juntas até a defesa, mas tenho a certeza de que anestesiarei e continuarei anestesiando cada paciente como a ti, honro-me pela realização de cada anestesia sua e pelo discernimento em deixar-te partir no momento certo sem sofrimento.

A meus pais que tanto batalharam pela nossa educação, me incentivaram na aventura de realizar o mestrado em outro estado, mesmo permanecendo por mais tempo distantes e não me permitiram desistir quando fraquejei.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pela proteção e sabedoria para chegar até aqui.

À minha família, em especial meus pais, Abdallah Salomão Arcoverde e Klívia Nóbrega Arcoverde; meus avós: Inocêncio Nóbrega Filho, Marinalva Sousa Nóbrega, Hetilety Pedrosa Ferreira e Alvino Ferreira (*in Memoriam*) pela educação, valores e exemplos ao longo de minha formação pessoal e profissional.

À minhas irmãs Kathlen Nóbrega Arcoverde e Karolayne Nóbrega Arcoverde, cunhados, Álister Alves Moreira e Anderson de Moraes Rodrigues pelo apoio e companheirismo, agora mais distantes ainda.

Agradeço a Maurílio Kennedy Feitoza Soares, meu namorado, por compartilhar as alegrias e tristezas da vida e de nossa profissão, pela compreensão, incentivo e troca de experiências nos casos anestésicos. Bem como à sua família, em especial Maurício Soares, Kalina Lígia e Cícero Kamillo, pelo carinho e acolhimento.

À Profa. Dra. Valéria Veras de Paula, pela orientação, confiança, ensinamentos, compartilhando conhecimentos e experiências, por todas as caronas e amizade cultivada. Espero ter correspondido às expectativas a mim depositadas ao demonstrar interesse em ingressar no Programa de Pós-Graduação advinda de outra Instituição. Agradeço ainda pelo incentivo em continuar a jornada, seguindo para o doutorado.

Agradeço à banca examinadora Prof. Dr. José Trinidad Pérez Urizar, Prof. Dr. Gabriel Araújo da Silva e Profa. Dra. Talyta Lins Nunes por aceitarem o convite na contribuição desta pesquisa, compartilhando a vasta experiência e aumentando a qualidade de nosso trabalho.

Agradeço à equipe: Ana Carolina Pontes de Miranda Maranhão, Larissa de Sant' Ana Alves e Jerson Marques Cavalcante pela contribuição na execução da pesquisa, abrindo mão de horas de sono, viagens, festas e descanso em prol da ciência, sem vocês não seria possível.

À Profa. Dra. Simone Bopp e Profa. Dra. Isabella de Oliveira Barros por me apoiarem e incentivar a realização da seleção de mestrado, ajudando também ao longo dele. Bem como a

todos os professores e técnicos da UFPB-Areia, em nome de Karla Malta e Rafael Lima a quem tenho imenso respeito e gratidão pela amizade e contribuição para minha formação.

À equipe de anestesiologia do HOVET: Larissa de Castro Demoner, Kássia Fernanda Araújo Damasceno, Herbert Aragão dos Reis e Susany Batista de Oliveira.

À Larissa de Sant' Ana Alves sou muito grata pela amizade, carinho, cuidado e parceria durante a convivência no mestrado, onde passamos por diversas provações com o apoio uma da outra. E à Andressa Nunes Mouta por toda ajuda, antes mesmo de nos conhecermos pessoalmente.

A todos os amigos que conquistei ao longo da vida, em especial Kaliane Costa, pelo convívio durante a graduação, residência e que perdurou até os dias de hoje, mesmo não nos vendo com frequência.

À minha prima Keina Cristina Santos Sousa e ao amigo Adalberto Veronese da Costa, quase um tio de coração, pela minha acolhida ao chegar em Mossoró, sei que poderia e posso contar com vocês, peço desculpas por não mandar tantas notícias, mas vocês também fazem parte desta conquista. Agradeço ainda a outro tio de coração, Ramon Cunha Montenegro, pela ajuda com a elaboração do projeto de pesquisa, ensino de metodologia científica e estatística que foram primordiais para minha aprovação na seleção.

Aos protagonistas do projeto, representados por: Pequinês, Jesus, Borel, Bacorote, Neymar, meu muito obrigada por permitirem o tratamento experimental que poderá ajudar tantos outros da mesma espécie. E aos pequenos familiares de pelos e penas: Millie, Bob, Joca, Lailla, Lolita, Kali, Lika, D'Artgnan, Mallu, Maya, Thomas e Terezinha.

À CAPES pelo apoio financeiro, possibilitando minha permanência no programa e a cada um que contribuiu direta ou indiretamente desta conquista.

“Não te envergonhes se, às vezes, os animais
estão mais próximos de ti do que as pessoas.
Eles também são teus irmãos”

São Francisco de Assis

RESUMO

Este estudo teve como objetivo monitorar o efeito da dipirona após múltiplas administrações em jumentos nordestinos e avaliar se houve acúmulo de seus metabólitos. Dez jumentos machos castrados, com idade média de $6,4 \pm 3$ anos e peso médio de $130,6 \pm 9,8$ kg, receberam dipirona ($25 \text{ mg/kg} - \text{IV}$) a cada 12 horas, totalizando seis administrações (D1 a D6) por animal. Foram coletadas amostras de sangue (10 mL) da veia jugular antes e aos 10 minutos, 1 e 12 horas após cada administração, totalizando 72 horas de monitoramento. As concentrações plasmáticas dos metabólitos ativos da dipirona [4-metilaminoantipirina (4-MAA) e 4-aminoantipirina (4-AA)] foram determinadas por cromatografia líquida de ultra eficiência, acoplada à espectrometria de massas (UHPLC-MS/MS). A análise estatística foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk e Teste t, com os valores expressos pela média $\pm$ DP ($p < 0,05$). As variáveis farmacocinéticas calculadas de 4-MAA após D1 e D6, respectivamente, foram: C_{max} , ($\mu\text{g/mL}$) = $163,60 \pm 179,72$ e $178,79 \pm 196,94$, $T_{1/2\beta}$ (h) = $2,65$ e $0,65$, $3,37 \pm 1,03$ e AUC_{0-t} ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$) = $240,38 \pm 130,87$ e $373,52 \pm 78,85$. As mesmas variáveis para 4-AA foram: C_{max} , ($\mu\text{g/mL}$) = $0,44 \pm 0,27$ e $0,90 \pm 0,31$, $T_{1/2\beta}$ (h) = $14,77 \pm 13,13$ e $35,97$ e AUC_{0-t} ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$) = $3,20 \pm 0,43$ e $27,73 \pm 11,99$. Os resultados mostraram que a posologia de dipirona empregada foi segura em jumentos nordestinos, com concentrações plasmáticas de 4-MAA superiores aos valores mínimos necessários para inibição das ciclooxigenases ($IC_{50} \text{ COX-1} = 553,8 \text{ ng/mL}$ e $COX-2 = 926,6 \text{ ng/mL}$), envolvidas na proteção gástrica, homeostase vascular, processos inflamatórios e dor, sem a ocorrência de acúmulo ou sinais clínicos de intoxicação. No entanto, houve acúmulo de 4-AA até a quarta dose administrada, com as concentrações deste metabólito estabilizando-se posteriormente e razão entre as AUC_{0-t} (D6/D1) aproximadamente nove vezes superior. Portanto, embora a dipirona tenha sido bem tolerada pelos jumentos nordestinos, é importante considerar o acúmulo inicial de 4-AA e as implicações dos dados obtidos sobre a resposta farmacodinâmica da dipirona em jumentos nordestinos. São necessários estudos clínicos adicionais para avaliar essas implicações de forma mais abrangente. Estudos clínicos são necessários para determinar as implicações dos dados obtidos sobre a resposta farmacodinâmica da dipirona em jumentos nordestinos.

Palavras-chave: metamizol; asinino; múltiplas administrações; 4-MAA; 4-AA.

ABSTRACT

This study was to carry to monitor the effect of dipyrone after multiple administrations in northeastern donkeys and to assess whether there was accumulation of its metabolites. Ten male donkeys, castrated, with an average age of 6.4 ± 3 years old and an average weighing 130.6 ± 9.8 kg, received dipyrone (25 mg/kg –IV) every 12 hours, totaling six administrations (D1 to D6) per animal. Blood samples (10 ml) were collected from the jugular vein before and 10 minutes, 1 and 12 hours after each administration, totaling 72 hours of monitoring. Plasma concentrations of the active metabolites of dipyrone [4-methylaminoantipyrine (4-MAA) and 4-aminoantipyrine (4-AA)] were determined by ultra-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (UPLC-MS/MS). Statistical analysis was performed using the Shapiro-Wilk test and the t test, with values expressed as mean $\pm$ SD ($p < 0.05$). The calculated pharmacokinetic variables of 4-MAA after D1 and D6, respectively, were: C_{max} , ($\mu\text{g/mL}$) = 163.60 ± 179.72 and 178.79 ± 196.94 , $T_{1/2\beta}$ (h) = 2.65 ± 0.65 and 3.37 ± 1.03 , and AUC_{0-t} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$) = 240.38 ± 130.87 and 373.52 ± 78.85 . The same variables for 4-AA were: C_{max} , ($\mu\text{g/mL}$) = 0.44 ± 0.27 and 0.90 ± 0.31 , $T_{1/2\beta}$ (h) = 14.77 ± 13.13 , and 35.97 and AUC_{0-t} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$) = 3.20 ± 0.43 and 27.73 ± 11.99 . The results showed that the dose of dipyrone used was safe in Northeastern donkeys, with plasma concentrations of 4-MAA C_{max} was higher than the minimum value necessary for the inhibition of cyclooxygenases (IC_{50} COX-1 = 553.8 ng/mL and COX-2 = 926.6 ng/mL), involved in gastric protection, vascular homeostasis, inflammation processes, and pain, without the occurrence of accumulation or clinical signs of intoxication. However, there was accumulation of 4-AA up to the fourth administered dose, with concentrations of this metabolite stabilizing after this period, and the ratio between the AUC_{0-t} (D6/D1) being approximately nine times higher. The dosage of dipyrone used proved to be safe in Northeastern donkeys, with initial accumulation of 4-AA. Therefore, although dipyrone was well tolerated by northeastern donkeys, it is important to consider the initial accumulation of 4-AA and the implications of the data obtained on the pharmacodynamic response of dipyrone in northeastern donkeys. Additional clinical studies are needed to assess these implications more comprehensively. Clinical studies are needed to determine the implications of the data obtained on the pharmacodynamic response to dipyrone in Northeastern donkeys.

Keywords: metamizole; asinine; multiple administrations; 4-MAA; 4-AA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Comparação dos dados farmacocinéticos de 4-metilaminoantipirina (4-MAA) e 4-aminoantipirina (4-AA) (média $\pm$ desvio padrão) obtidos em regime de múltiplas doses após a primeira e última administração intravenosa de dipirona para jumentos (n = 10) e cavalos (n = 15) Q'BANION <i>et al.</i> , 2021).....	25
Figura 2	–	Log10 de concentração plasmática <i>versus</i> tempo para 4-metilaminoantipirina (4-MAA), após múltiplas administrações de dipirona intravenosa (25 mg/kg) em dez jumentos nordestinos saudáveis (<i>Equus asinus</i>).....	25
Figura 3	–	Log10 de concentração plasmática <i>versus</i> tempo para 4-aminoantipirina (4-AA) após múltiplas administrações de dipirona intravenosa (25 mg/kg) em dez jumentos nordestinos saudáveis (<i>Equus asinus</i>).....	26
Figura 4	–	Box-plot da área sob a curva (AUC) de 4-aminoantipirina (4-AA) após primeira (D1) e sexta (D6) administrações de dipirona intravenosa (25 mg/kg) em dez jumentos nordestinos saudáveis (<i>Equus asinus</i>).....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

mg/kg	Miligrama por quilograma
°C	Graus Celsius
4-AA	4-aminoantipirina
4-AAA	4-acetilaminoantipirina
4-FAA	4-formilaminoantipirina
4-MAA	4-metilaminoantipirina
AINE	Antiinflamatório Não Esteroidal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	Associação de Proteção de Animais
AUC _{0→∞}	Área sob a curva de 0 ao infinito
AUC _{0→t}	Área sob a curva de concentração plasmática do tempo zero até o momento da última concentração mensurável
A-δ	A-delta
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
C _{max}	Concentração plasmática máxima
COX	Ciclooxigenase
CYP	Citocromo
D1	Primeira dose
D6	Sexta dose
DP	Desvio padrão
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ESI	Ionização por eletropulverização positiva
h	Hora
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC ₅₀	Concentração inibitória média
ICH	International Conference on Harmonization
IV	Intravenosa
Kg	Quilograma
L/min	Litro por minuto
Lambda _z	Taxa de eliminação terminal

LLOQ	Limite inferior de quantificação
LOD	Limite de detecção
m/z	Relação massa e carga
Min	Minuto
mL	Mililitro
mL/min	Mililitro por minuto
mm	Milimetro
MRM	Monitoramento de reações múltiplas
ng/ml	Nanograma por mililitro
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
QC	Controle de qualidade
R ²	Coeficiente de correlação
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Rpm	Rotação por minuto
SNR	Relação sinal-ruído
T _{1/2}	Meia-vida de eliminação
T _{max}	Tempo para atingir a C _{max}
UFERSA	Universidade Federal Rural do Semi-Árido
UHPLC-MS/MS	Cromatografia líquida de ultra eficiência, acoplada à espectrometria de massas
UI	Unidade Internacional
V	Volt
μL	Micro litro
μm	Micrômetro

LISTA DE SÍMBOLOS

∞	Infinito
%	Porcentagem
$\pm$	Mais ou menos
©	Copyright
®	Marca registrada
δ	Delta
κ	Kappa
μ	Mu

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	Asininos	17
2.2	Dor em asininos	18
2.3	Dipirona.....	19
2.4	Efeitos adversos da dipirona.....	20
2.5	Farmacocinética	20
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo geral	21
3.2	Objetivos específicos	21
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4.1	Animais e desenho experimental.....	21
4.2	Validação do método	22
4.3	Preparo das amostras.....	23
4.3.1	Condições analíticas	23
4.3.2	Farmacocinética e análise estatística	24
5	RESULTADOS.....	24
6	DISCUSSÃO	27
7	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	33
	ANEXO A – PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)	37

1 INTRODUÇÃO

No ano de 2017, o efetivo do rebanho de asininos no Brasil foi de 376.874 cabeças, destas, 14.860 registradas no Rio Grande do Norte, obtendo a oitava posição no ranking entre os estados brasileiros com maior número de animais da espécie (IBGE, 2017). Os asininos e muares são animais mais rústicos, destinados desde os primórdios aos trabalhos de carga, auxiliando no sustento e geração de renda (DAVIS, 2019). Podemos encontrar três diferentes raças no Brasil, jumento nordestino, jumento brasileiro e jumento pêga, ambas com ancestralidade nas raças asiáticas e européias (ALMEIDA, 2009).

Os jumentos nordestinos tratam-se de animais adaptados ao clima semi-árido da região nordeste do Brasil (ALMEIDA, 2009), desempenhando diversos trabalhos que podem ocasionar uma ampla variedade de emergências, em que os fatores econômicos e sociais são considerados na decisão do tratamento oferecido a eles (ARCHER; SULLIVAN; RICKARDS, 2021). Demonstram resposta à dor de forma menos evidente que os equinos (MATTHEWS; van LOON, 2013), no entanto, é possível quantificá-la nos jumentos através de alterações comportamentais pela metodologia desenvolvida por Oliveira *et al.* (2021) para avaliar dor em jumentos.

A dipirona, anti-inflamatório não esteroide com propriedades analgésicas, antipiréticas e espasmolíticas (LAMPL; LIKAR, 2014; LUTZ, 2019) é amplamente utilizada na medicina humana e veterinária (LUPU; BEL; ANDREI, 2022), em países como o Brasil, podendo estar presente nos tratamentos de síndrome cólica, controle da dor muscular, analgesia pós-operatória e controle de hipertermia (COOK; BLIKSLAGER, 2015; GIORGI *et al.*, 2017). Possui metabolização no fígado (NIKOLOVA *et al.*, 2012) por diferentes vias, derivando-se em dois metabólitos ativos (4-MAA e 4-AA) e outros inativos.

Estudos farmacocinéticos são realizados para determinar o número de doses necessárias para atingir o equilíbrio do fármaco no organismo, como visto em estudo sobre o equilíbrio farmacocinético do acetaminofeno em adultos saudáveis, relatando que o estado de equilíbrio foi alcançado após a administração de quatro doses do medicamento, com intervalos de seis horas entre as doses (KAUFMAN *et al.*, 2018), já para o antibiótico azitromicina em pacientes com infecções respiratórias agudas, o estado de equilíbrio foi alcançado após a administração de cinco doses do medicamento, com intervalos de 24 horas entre as doses (ZHANEL *et al.*, 2000).

Embora sejam poucos os estudos farmacocinéticos de analgésicos eficazes no tratamento da dor específicos para os asininos, Macêdo *et al.* (2021) desenvolveram trabalho

farmacocinético administrando a dipirona em dose única para jumentos nordestinos, sugerindo que seja mais recomendado utilizá-la na dose de 25 mg/kg a cada 12 horas (h) ou 10 mg/kg a cada seis horas. Partindo desta premissa e em virtude de a dipirona possuir utilização clínica em múltiplas administrações, almeijou-se realizar o monitoramento farmacoterapêutico da dipirona em jumentos com intervalo de 12 h, totalizando seis aplicações e 72 h de monitoramento, com coletas sanguíneas em tempos pré-determinados, de forma a responder se há acúmulo dos seus metabólitos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Asininos

Apesar dos equinos e asininos pertencerem a mesma família, são observadas divergências fisiológicas, dentre elas são apontadas por Maloiy (1970) que os asininos possuem menor produção de urina, diferente distribuição entre água e fluidos dentro dos compartimentos para manter equilíbrio, maior resistência em climas quentes e secos, suportando perda de água de 30% em seu peso original e recuperado rapidamente quando consumido volume adequado para restaurar a perda. São animais capazes de manter o volume plasmático diante de 20% desidratação (YOUSEF; DILL; MAYES, 1970), sendo assim fatores importantes na distribuição de fármacos, uma vez que dependerá do estado de hidratação do animal.

Holford *et al.* (2014) identificaram diferença no volume de distribuição do tramadol, ao observar sua farmacocinética em diferentes espécies, como equinos, asininos, felinos, caninos, humanos, corroborando com as afirmativas de Maloiy (1970) sobre distribuição compartimental.

Em virtude das atividades nas quais os asininos ou jumentos são destinados, facilmente podem desenvolver algum grau de dor e a dipirona surge como uma das opções de fármacos para compor o tratamento, podendo ser utilizada de forma isolada ou associada a outros fármacos (MAMA; HECTOR, 2019).

Erroneamente os protocolos de tratamento de equinos são extrapolados para jumentos (MENDOZA; PEREZ-ECIJA; TORIBIO, 2019), muitas vezes por falta de conhecimento da parte do médico veterinário sobre as alterações de efeito sofridas pelo fármaco frente a diferenças fisiológicas, ou até mesmo, como mencionado por Grosenbaugh; Reinemeyer; Figueiredo (2011), Matthews;van Loon (2019), Mouta *et al.* (2020) devido à falta de pesquisas

farmacocinéticas e de indicação farmacológica destinadas à espécie. Porém, estão surgindo mais autores preocupados com a lacuna presente no tratamento para asininos, como Grosenbaugh; Reinemeyer; Figueiredo (2011), Mouta *et al.* (2020), Macêdo *et al.* (2021), Nascimento *et al.* (2020), dentre outros.

2.2 Dor em asininos

DeSantana *et al.* (2020), demonstram que após décadas a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) alterou a definição do termo dor, sendo atualmente reconhecida como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”, que por sua vez é válida tanto para dor crônica quanto aguda, além do mais, é considerada o quinto sinal vital, servindo de alerta para a higidez do paciente (PORTUGAL, 2003).

A nocicepção é o mecanismo pelo qual estímulos periféricos são transmitidos ao sistema nervoso central, promovendo percepção dos estímulos nocivos externos (dor). Quatro etapas estão envolvidas na nocicepção, sendo elas a transdução - recebimento do impulso doloroso e transformação em potencial de ação; transmissão - condução do impulso através de neurônios aferentes até a medula espinhal; modulação - ocorre no corno dorsal da medula espinhal, podendo ocorrer diminuição ou aumento na resposta sensorial e percepção – quando o impulso é integrado e percebido como dor. A velocidade de transmissão irá depender do tamanho e tipo das fibras, sendo as principais do tipo A δ (*A-delta*) fibras mielinizadas, de grande diâmetro e rápida condução, já as fibras do tipo C são amielinizadas, com menor diâmetro e velocidade de condução (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010).

Os receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e os receptores opioides, subdivididos em receptores μ (*mu*), δ (*delta*) e κ (*kappa*), estão distribuídos por toda extensão do sistema nervoso central, compondo os principais sistemas de modulação nociceptiva (RIEDEL; NEECK, 2001).

O fato de a dor ser indicada como quinto sinal vital implica diretamente na conduta investigativa do médico veterinário, devendo dar atenção à sua identificação, ao passo em que avalia os demais sinais vitais. Os asininos demonstram sinais de dor mais sutilmente que os equinos, por vezes quase imperceptíveis, podendo apresentar apatia, inapetência, claudicação e relutância ao movimento, porém tratam-se de sinais clínicos muito abrangentes (MATTHEWS; van LOON, 2019).

Oliveira *et al.* (2021), Orth *et al.* (2020), van Dierendonck *et al.* (2020), van Loon *et al.* (2021) desenvolveram escalas para nortear a identificação da dor em asininos, que determinam os escores através de avaliação minuciosa do comportamento e mudanças nas características de avaliação facial apresentadas pelos animais.

Os principais fármacos descritos para analgesia em asininos são a fenilbutazona, flunixin, butorfanol e detomidina (NASCIMENTO *et al.*, 2020). Porém a dipirona pode compor o protocolo analgésico, auxiliando no efeito antiálgico e servindo como alternativa para os pacientes que apresentem síndrome serotoninérgica, por exemplo.

2.3 Dipirona

A dipirona ou metamizol é um composto não esteroide com fortes propriedades analgésicas, antipiréticas e espasmolíticas (LAMPL; LIKAR, 2014; LUTZ, 2019), que sofre metabolismo no fígado (NIKOLOVA *et al.*, 2012) com ação de enzimas do citocromo (CYP450) (ARIZA *et al.*, 2016).

Após uma a duas horas o metabólito ativo 4-metilaminoantipirina (4-MAA) atinge seu pico de concentração plasmática, sendo posteriormente metabolizado via N-desmetilação no 4-aminoantipirina (4-AA), também metabólito ativo, e via C-oxidação no metabólito inativo 4-formilaminoantipirina (4-FAA) (ARIZA *et al.*, 2016; SUAREZ-KURTZ *et al.*, 2001). O 4-AA por sua vez passa por meio de acetilação mediada por um sistema polimórfico de N-acetiltransferase, sendo metabolizado em 4-acetilaminoantipirina (4-AAA), metabólito inativo (LEVY *et al.*, 1984).

Foram identificados mais dois metabólitos da dipirona, araquidonoil-4-MAA e araquidonoil-4-AA, estudados por Maione *et al.* (2015) que sugeriram possuir ação sobre os sistemas endocanabinóide e endovanilóide. A dipirona ainda não possui seus mecanismos de ação bem elucidados (KÖTTER *et al.*, 2015), embora estudos *in vivo* (LEVY *et al.*, 1998; AYOUB *et al.*, 2004) e *in vitro* (ABBATE *et al.*, 1990; CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2002) demonstrem que a dipirona promove inibição da enzima ciclooxigenase (COX), compartilhando do mesmo mecanismo de ação dos antiinflamatórios não esteroidais (AINES).

Hinz *et al.* (2007) atribuem inibição de COX-1 e COX-2 aos mecanismos de ação da dipirona, observado também por Pereira *et al.* (2021). Chandrasekharan *et al.* (2002) sugerem que a inibição da COX-3 esteja relacionada ao mecanismo central primário na redução da dor

e possivelmente da febre, por sua vez Vazquez *et al.* (2005) e Escobar *et al.* (2012) mencionam que a dipirona esteja ligada aos sistemas opioide e canabinoide endógenos, respectivamente.

A dipirona pode servir ainda como alternativa no tratamento da dor em pacientes que apresentem síndrome serotoninérgica, caracterizada por hipersalivação, agitação, midríase, convulsão, dispneia, taquicardia, hipertensão e hipertermia, que pode evoluir para o óbito. A síndrome já foi relatada em humanos e em felinos, sendo atribuída ao uso de tramadol que tem como ação a inibição da recaptação de serotonina (CORRÊA; FERREIRA, 2016).

2.4 Efeitos adversos da dipirona

Agranulocitose é um efeito adverso bem descrito associado a dipirona em humanos (GARCIA; CANIONERO; LOPES, 2006), acredita-se que tal efeito ocorra por meio de predisposição genética (SCHUG; MANOPAS, 2007), envolvendo sintomas agudos e tardios como hipertermia, calafrios, faringite, sepse, pneumonia, estomatite, entre outros (LOURENÇO, 2004). De acordo com Konijnenbelt-Peters *et al.* (2016), a incidência de agranulocitose proveniente da dipirona é controversa e provavelmente o risco pode ser minimizado utilizando-a por curto prazo no pós-operatório de pacientes com insuficiência cardíaca e renal, por não ter informações concisas sobre segurança para os mesmos.

Segundo Stangler *et al.* (2021), existem ainda outros efeitos adversos como náusea, vômito, dor epigástrica, anafilaxia, hipotensão sem síncope, dentre outros para uso de dipirona em curto prazo (até 7 dias) e não há estudos em médio e longo prazo. Em gatos, Teixeira *et al.* (2018) obtiveram como resposta de 27,2% dos veterinários entrevistados o surgimento de sialorreia, vômito, agitação, reação alérgica, apatia, parada cardíaca, hipotensão, entre outros efeitos adversos relacionados a utilização da dipirona como analgésico.

2.5 Farmacocinética

A farmacocinética da dipirona e seus metabólitos já foi descrita em equinos (GIORGI *et al.*, 2017; O'BANION *et al.*, 2021), bovinos (FUX *et al.*, 2022), suínos (BURMAŃCZUK *et al.*, 2016; LEVIONNOIS; FOSSE; RANHEIM *et al.*, 2017), cães (GIORGI *et al.*, 2018), gatos (LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA *et al.*, 2018; PAULA *et al.*, 2023), caprinos (KIM *et al.*, 2018), ovinos (GIORGI *et al.*, 2015) e jumentos (AUPANUN *et al.*, 2016; MACÊDO *et al.*, 2021).

Aupanun *et al.* (2016) relataram o primeiro estudo farmacocinético em jumentos comparando os níveis de 4-MAA e 4-AA após administrações IV e intramuscular, na dose de 25 mg/kg de dipirona a cada 24 h e defendem que sejam realizados estudos individualizando a terapia para os jumentos, pois a prática comum de extrapolar dados de equinos para asininos pode ser perigosa. Posteriormente, Macêdo *et al.*, (2021) publicaram para a mesma espécie com duas doses diferentes por via intravenosa utilizando a técnica de detecção por massas, que é mais aplicada para determinação dos metabólitos da dipirona. Entretanto, ambos trabalharam apenas com administrações únicas.

Estudos de monitoramento farmacoterapêutico são necessários quando há preocupação no surgimento de reações adversas em administrações repetidas de doses de fármacos isolados ou administrados simultaneamente (KANG; LEE, 2009).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Executar um monitoramento farmacoterapêutico da dipirona em jumentos (*Equus asinus*).

3.2 Objetivos específicos

Avaliar por meio da farmacocinética as concentrações plasmáticas dos metabólitos ativos da dipirona, 4-MAA e 4-AA, obtidas com a posologia de 25 mg/kg a cada 12 h;

Investigar o que ocorre com as concentrações plasmáticas de 4-MAA e 4-AA quando o animal é submetido à múltiplas administrações.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Animais e desenho experimental

Após aprovação sob Parecer 10/22, da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Rural do Semiárido (CEUA-UFERSA), foram utilizados dez jumentos machos, castrados, $6,4 \pm 3$ anos, pesando $130,6 \pm 9,8$ kg da raça jumento nordestino, oriundos do plantel da Associação de Proteção de Animais (APA) de Apodi-RN, previamente

adaptados aos piquetes da UFERSA. A equipe veterinária realizou avaliação clínica e laboratorial (hemograma, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase, creatina quinase, gamaglutamiltransferase e proteínas totais), controle de verminoses e vacinação, garantindo higidez nos animais considerados aptos.

Os animais foram mantidos em tronco de contenção para colocação de cateter 16-G, acoplado à adaptador PRN em veia jugular externa, seguido de coletas sanguíneas de 10 mililitros (mL), em tempos pré-determinados: 0, 0,17, 1, 12, 12,17, 13, 24, 24,17, 25, 36, 36,17, 37, 48, 48,17, 49, 60, 60,17, 61 e 72 h, após administração da dipirona (Analgex V, Agener, SP- Brasil), na dose de 25 mg/kg, perdurando 2 minutos (min) a cada 12 h, utilizando-se bomba de infusão ST670II[®] (Samtronic, SP- Brasil), totalizando 6 administrações e avaliando-se até 72 h.

Para garantir a viabilidade do acesso venoso, utilizou-se 1 mL de solução heparinizada a 5 unidades internacionais por mL (UI/mL), intercalando-se com as coletas. As amostras sanguíneas foram armazenadas em tubos de vidro contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e centrifugadas por 15 min a 3.500 rotações por min (rpm), para obtenção do plasma sanguíneo, que era realocado em criotubos e armazenado em freezer a -80 °C até o momento das análises farmacocinéticas.

4.2 Validação do método

Seguiu-se a metodologia já validada e publicada por Macêdo *et al.* (2021), que respeita os critérios exigidos pela International Conference on Harmonization (ICH E6 - R2 - 2016) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, BRASIL. 2017), na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 166–2017, alterando-se as concentrações das curvas bioanalíticas. Os fatores avaliados foram: linearidade da curva bioanalítica (80, 800, 1600, 2400, 3200, 4800, 8000, 10000 ng/ml), replicabilidade, reprodutibilidade e seletividade em solução e em plasma, estabilidade por métodos de curto e longo prazo, ciclos de congelamento e descongelamento com amostras de controle de limite inferior e superior, e controles em concentrações baixa, média e alta (100; 5.000 e 30.400 ng/ml). O plasma livre de fármacos foi enriquecido com soluções padrão de fármacos, para obter-se uma curva de calibração. Da mesma forma, amostras de controle de qualidade (QC) foram preparadas. Essas amostras de QC também foram usadas para determinar a recuperação absoluta, precisão intra e inter-dias. A seletividade foi avaliada preparando o limite inferior de quantificação

(LLOQ; 84 ng/ml) em plasma livre de fármacos. O limite de detecção (LOD) e o limite inferior de quantificação foram avaliados com base na relação sinal-ruído (SNR), para três réplicas de amostras em branco, fortificados com quantidades decrescentes de cada substância. O LOD e LLOQ foram identificados como as concentrações com $SNR = 3$ e $SNR = 10$, respectivamente. Também foi avaliada a estabilidade (após longo prazo a -80°C ; mantido em bancada à temperatura ambiente, 20°C ; e nas amostras processadas no amostrador automático após 3 ciclos de congelamento-descongelamento).

4.3 Preparo das amostras

As amostras de plasma foram descongeladas em temperatura ambiente para retirada de alíquotas de 250 microlitros (μL), adicionando-se $10\mu\text{L}$ de solução de metoprolol $0,1\text{mg/mL}$ (padrão interno) e $800\mu\text{L}$ de acetonitrile; a solução foi homogeneizada em vórtex 60 segundos e centrifugada por 5 min a 4200 rpm. O sobrenadante foi transferido para vials e $5\mu\text{L}$ injetados no sistema de cromatografia líquida de ultra eficiência, acoplado à espectrometria de massas (UHPLC- MS/MS).

4.3.1 Condições analíticas

Utilizou-se aparelho Nexera-x2 UHPLC, acoplado a um detector de espectrometria de massas LCMS-8040 (Shimadzu, Japan), com coluna Shimadzu UHPLC BEH C18, dimensões $1,7\mu\text{m}$, $2,1 \times 75\text{ mm}$ (Shimadzu, Japan). A fase móvel foi composta por uma solução de acetonitrila e ácido fórmico $0,1\%$, na proporção de 75:25, com fluxo de $0,3\text{ mL/min}$, tempo de corrida de dois minutos, volume injetado de $5,0\mu\text{L}$, temperatura da coluna ajustada para 40°C e de 5°C para o refrigerador do amostrador automático.

O espectômetro de massas foi ajustado no modo de monitoramento de reações múltiplas (MRM), com ionização por eletropulverização (ESI) positiva, adquirindo-se e analisando-se os dados de MRM pelo Software LabSolutions (Shimadzu). A transição da relação massa e carga (m/z) dos íons principais para os íons filhos monitorada foi 4-MAA ($m/z\ 218,2 > 159,1$), 4-AA ($m/z\ 204,2 > 76,9$) e metoprolol ($m/z\ 268,1 > 131,1$). A energia de colisão e a tensão do cone foram 12 e 19 V, simultaneamente; a taxa de fluxo do gás e dessolvatação foi de 150 e 600 L/min, concomitantemente, usando argônio como gás de colisão na vazão de $0,15\text{ L/min}$.

4.3.2 Farmacocinética e análise estatística

As variáveis farmacocinéticas de cada metabólito foram calculadas por modelo não compartimental, com o software WinNonlin 6.2.1 (Pharsight, Mountain View CA, EUA, 2011), sendo elas: taxa de eliminação terminal (λ_z); Meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$); Concentração plasmática máxima (C_{max}); Tempo para atingir a C_{max} (T_{max}); Área sob a curva de concentração plasmática do tempo zero até o momento da última concentração mensurável ($AUC_{0 \rightarrow t}$); Área sob a curva de 0 ao infinito ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$).

A análise estatística foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk e Teste t, com os valores expressos pela média $\pm$ DP ($p < 0,05$) no *software* Biostat[®] versão 5.0 (Analysissoft Inc., Wanut, California).

5 RESULTADOS

O método analítico, mostrou-se dentro das recomendações dos regulamentos da RDC 166-2017 (ANVISA, BRASIL. 2017) e International Conference on Harmonization (ICH E6 (R2) - 2016) para replicabilidade, reprodutibilidade, precisão e exatidão, apresentando-se sensível e seletivo para detecção e quantificação em plasma de jumentos. As concentrações de metabólitos de 4-MAA e 4-AA foram lineares ($R^2 > 0,99$) em oito diferentes concentrações na faixa de 80-10000 ng/mL e três pontos de QC, com precisão e exatidão inferiores a 10% e 110%, respectivamente, para as medições de 4-MAA e 4-AA. As amostras permaneceram estáveis à temperatura ambiente (20 °C) por 2 h; por 3 meses a longo prazo mantidas a -80 °C; e durante 24 h após os três ciclos de congelamento-descongelamento e processamento em amostrador automático (4 °C). Determinou-se limite inferior de quantificação (LLOQ) em todas as curvas analíticas com variação inferior a 20%.

No total, foram administradas seis doses de dipirona (D1–D6), obtendo-se quatro pontos de AUC para cada dose, e os analitos foram detectáveis e quantificáveis durante todos os momentos analisados (Figura 01). Comparando-se os parâmetros farmacocinéticos obtidos após D1 e D6, não houve diferença estatística e nem acúmulo para o 4-MAA (Figura 1), destacando-se a C_{max} superior aos valores mínimos necessários para inibição das ciclooxigenases (IC_{50} COX) (Figura 2).

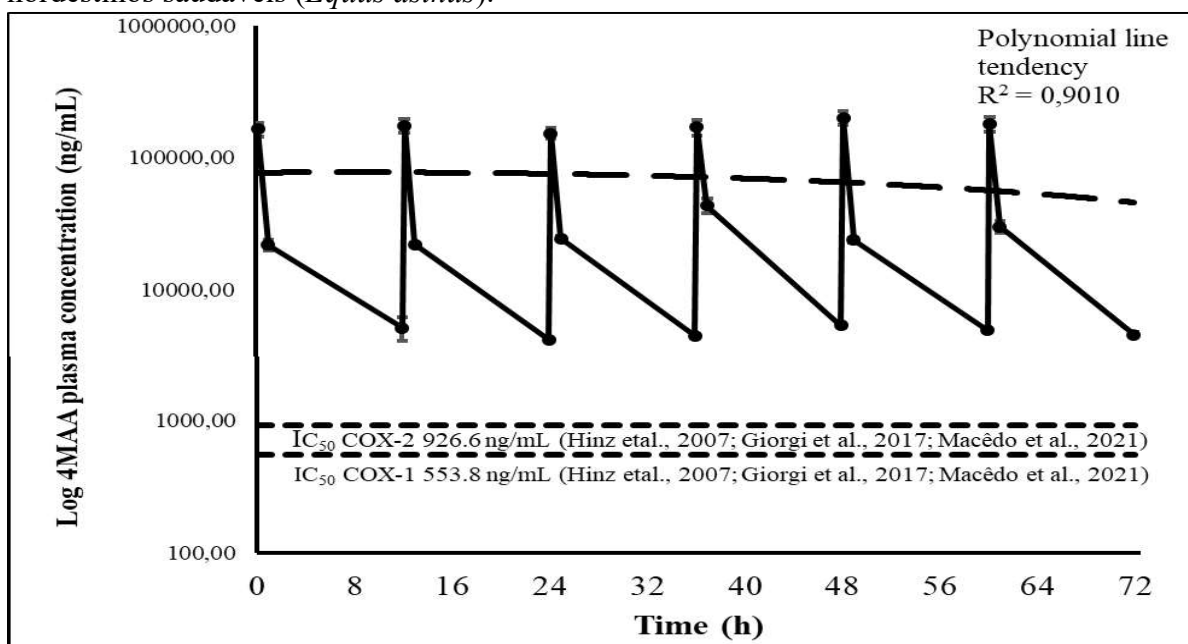
Figura 1- Comparação dos dados farmacocinéticos de 4-metilaminoantipirina (4-MAA) e 4-aminoantipirina (4-AA) (média $\pm$ desvio padrão) obtidos em regime de múltiplas doses após a primeira e última administração intravenosa de dipirona para jumentos (n = 10) e cavalos (n = 15) (O'BANION *et al.*, 2021)

		4-MAA		4-MAA	
		25 mg/kg a cada 12 h em jumentos		30 mg/kg a cada 12 h em cavalos (O'BANION <i>et al.</i> , 2021)	
Parâmetro	Unidade	Dose 1	Dose 6	Dose 1	Dose 18
R ²		0,91		0,84	
Lambda_z	1 h	0,27 $\pm$ 0,06	0,23 $\pm$ 0,08	ND	ND
T1/2	h	2,65 $\pm$ 0,56	3,37 $\pm$ 1,03	4,49 $\pm$ 0,67	4,58 $\pm$ 1,23
Cmax	(μ g/ml)	163,60 $\pm$ 179,72	178,79 $\pm$ 196,94	40,6 $\pm$ 9,92	48,5 $\pm$ 15,86
Tmax	h	0,17 $\pm$ 0,00	60,17 $\pm$ 0,00	0,25	192,25
AUC _{0$\rightarrow$$\infty$}	(μ g/ml*h)	249,17 $\pm$ 129,87	463,11 $\pm$ 215,74	123,3 $\pm$ 17,28	163,5 $\pm$ 52,18
		4-AA			
		25 mg/kg a cada 12 h em jumentos			
Parâmetro	Unidade	D1	D6		
R ²		0,49			
Lambda_z	1 h	0,08 $\pm$ 0,07	0,03 $\pm$ 0,03		
T1/2	h	14,77 $\pm$ 13,13	35,97 $\pm$ 27,35		
Cmax	(μ g/ml)	0,44 $\pm$ 0,27	0,90 $\pm$ 0,31		
Tmax	h	7,43 $\pm$ 5,90	61,57 $\pm$ 3,69		
AUC _{0$\rightarrow$t}	(μ g/ml*h)	3,20 $\pm$ 0,43	27,73 $\pm$ 11,99		

R² - coeficiente de correlação; Lambda_z taxa de eliminação terminal; T1/2 tempo de meia-vida; Cmax concentração plasmática máxima; Tmax tempo para atingir a Cmax;

AUC_{0 $\rightarrow$ t} - área sob a curva de concentração plasmática do tempo zero até o momento da última concentração mensurável; AUC_{0 $\rightarrow$ ∞} : área sob a curva de 0 ao infinito; ND não disponível

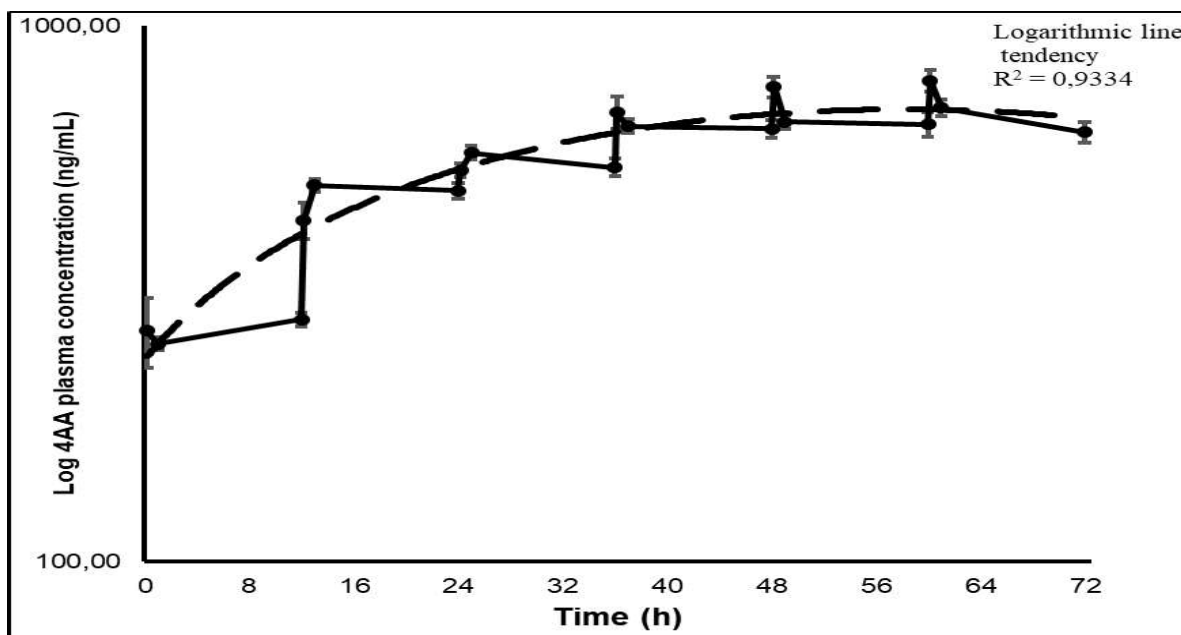
Figura 2 $\pm$ Log10 de concentração plasmática versus tempo para 4-metilaminoantipirina (4-MAA), após múltiplas administrações de dipirona intravenosa (25 mg/kg) em dez jumentos nordestinos saudáveis (*Equus asinus*).



R^2 - coeficiente de correlação; IC_{50} COX-2 - valores mínimos necessários para inibição da cicloxigenase 2; IC_{50} COX-1 - valores mínimos necessários para inibição da cicloxigenase 1

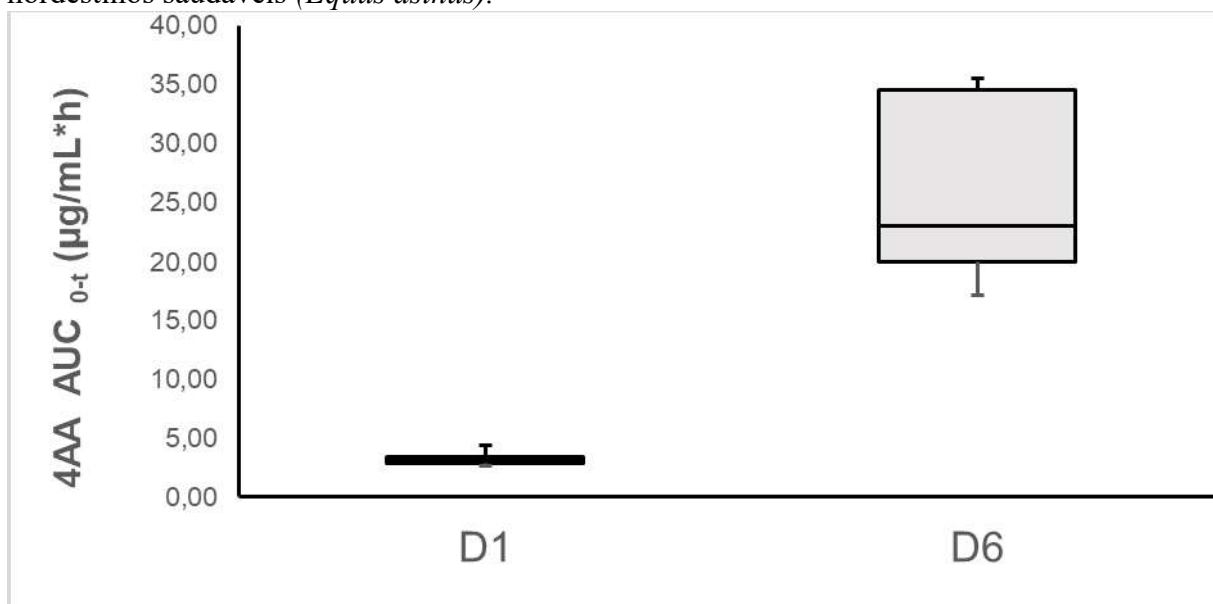
Para o 4-AA, o comportamento do gráfico é de curva logarítmica, com acúmulo de primeira ordem até a quarta dose administrada, com as concentrações deste metabólito estabilizando-se posteriormente e tornando-o de ordem zero (Figura 3), com razão entre as AUC0-t (D6/D1) aproximadamente nove vezes superior (Figura 4).

Figura 3 – Log10 de concentração plasmática *versus* tempo para 4-aminoantipirina (4-AA) após múltiplas administrações de dipirona intravenosa (25 mg/kg) em dez jumentos nordestinos saudáveis (*Equus asinus*).



R² –coeficiente de correlação

Figura 4 – Box-plot da área sob a curva (AUC) de 4-aminoantipirina (4-AA) após primeira (D1) e sexta (D6) administrações de dipirona intravenosa (25 mg/kg) em dez jumentos nordestinos saudáveis (*Equus asinus*).



6 DISCUSSÃO

Apesar de utilizarem-se protocolos de múltiplas administrações de fármacos na prática clínica da medicina veterinária, há escassez de estudos com os dados farmacocinéticos. Este é

o primeiro estudo a realizar o monitoramento farmacoterapêutico da dipirona após múltiplas administrações em jumentos nordestinos.

O primeiro estudo farmacocinético da dipirona em jumentos foi publicado por Aupanun *et al.* (2016), empregando doses únicas de 25 mg/kg pelas vias intravenosa e intramuscular, obtendo os valores superiores de C_{max} para 4-MAA, $211,72 \pm 21,58$ e $46,33 \pm 13,23$ µg/mL, respectivamente em comparação com a primeira administração do presente experimento, $163,60 \pm 179,72$ µg/mL, diferença que pode ser explicada pela utilização do método de detecção ultravioleta, que é menos sensível e seletivo que o espectrômetro de massas aqui utilizado, provavelmente ocasionando co-quantificação de MAA, AA e outros metabólitos como 4-acetil-amino-antipirina (4-AA) e 4-formil-amino-antipirina (4-FAA), como também pode ter ocorrido variação individual e pela raça.

Apesar de ser classificada como inibidor não seletivo, os mecanismos de ação da dipirona, referentes aos efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, ainda são inconclusivos (FUX *et al.*, 2022; PIERRE *et al.*, 2007). A COX-1 é uma ciclooxygenase constitutiva responsável por proteções fisiológicas, como homeostase renal e plaquetária, além de apresentar função citoprotetora gastrointestinal, através da síntese de prostaglandinas (KUMMER; COELHO, 2002); já a COX-2 é uma enzima induzida por processos inflamatórios, (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004) e uma terceira isoenzima, a COX-3, que é derivada da COX-1, pode representar um mecanismo central primário para inibição da dor e possivelmente febre (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2002).

Assim como já relatado, para jumentos por Aupanun *et al.* (2016) e Macêdo *et al.* (2021) ou para bezerros, por Fux *et al.* (2022), apenas o metabólito 4MAA foi capaz de atingir concentrações mínimas de IC₅₀ COX-2, porém, com o regime de dose aqui proposto o aumento progressivo de C_{max} do 4-AA proporcionou valores suficientes para inibir COX-1, a partir das 36,17 h (688,55 ng/mL) até 72h (632,12 ng/mL) de avaliação, podendo, desta forma, auxiliar na analgesia por meio da COX-3, diminuindo a síntese de prostaglandinas no corno dorsal da medula espinhal (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2002).

O'Banion *et al.* (2021) realizaram o perfil farmacocinético do 4-MAA em cavalos, com regime de múltiplas doses e escalonamento, entre 30 e 90 mg/kg a cada oito ou doze horas, dependendo do grupo, durante nove dias consecutivos, demonstrando, desta forma, que ocorreu acúmulo em doses mais altas ou com intervalos mais curtos de repetição. Entretanto, não foram realizadas as coletas para quantificação em todos os dias. As concentrações obtidas por eles, para o metabólito no regime de dose mais próximo que o utilizado no presente estudo, 30 mg/kg a cada 12 h, trouxe proporções semelhantes entre as razões da primeira e

última dose, exceto para o $T_{1/2}$ (Figura 1), onde aqui foi apresentada diferença de quase 1 h entre as doses, não ocorrendo nos equinos provavelmente pela diferenciação de metabolização entre as espécies (Burden; Thiemann, 2015).

Este é o primeiro estudo que apresenta os dados comparativos para o 4-AA em múltiplas administrações, contudo, a característica observada de acúmulo seguido de estabilização (Figura 3) pode estar relacionada com mudança no padrão de metabolização para a dipirona, ao alterar a cinética de primeira ordem, que metaboliza os fármacos por catalização enzimática, para a cinética de ordem zero, onde ocorre saturação enzimática pela alta concentração livre de fármaco, e a velocidade de biotransformação permanece constante no tempo (YELLEPEDDI, 2016).

Devido à semelhança nas relações entre AUC e C_{max} obtidas pelo presente estudo e O'Banion *et al.* (2021), acredita-se que o regime de doses aqui adotado se mantenha sem acúmulo de 4-MAA, ao prolongar o tratamento por mais dias, como realizado nos equinos. Visto que, nossos dados sugerem a mediação de múltiplas isoformas CYP e N-acetiltransferases (NAT1 e NAT2) na metabolização da dipirona, podendo desta forma prevenir efetivamente o acúmulo de 4-MAA e manter níveis estáveis de 4-AA ao longo do tempo (WANG *et al.*, 2020).

A repetição nas cateterizações venosas para coletas e administrações poderiam resultar em flebite, como relatado por O'Banion *et al.* (2021), em que ao menos um cavalo de cada grupo apresentou flebite ao final do tratamento experimental, no entanto, nenhum dos animais avaliados neste estudo apresentou flebite, ataxia, sialorréia, hipertermia ou outros sinais de intoxicação e apenas um demonstrou maior relutância em permanecer no tronco, mas sem comprometimento do tratamento. Para evitar a flebite, ao término de cada turno foi realizada compressa com gelo, e massagem com gel à base de escina e salicilato de dietilamônio.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que a dosagem de dipirona utilizada demonstrou ser segura em jumentos nordestinos, com acúmulo inicial de 4-AA. Entretanto, são necessários estudos clínicos adicionais para determinar as implicações dos dados obtidos sobre a resposta farmacodinâmica da dipirona em jumentos nordestinos, fornecendo informações importantes para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais precisos e seguros em animais desta espécie.

REFERÊNCIAS

ABBATE, R. *et al.* Cyclooxygenase and lipoxygenase metabolite synthesis by polymorphonuclear neutrophils: in vitro effect of dipyron. **Prostaglandins, Leukotrienes And Essential Fatty Acids**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 89-93, out. 1990. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0952-3278\(90\)90059-t](http://dx.doi.org/10.1016/0952-3278(90)90059-t). Acesso em: 25 nov. 2022.

ALMEIDA, L.D. **Diversidade genética de raças asininas criadas no Brasil, baseada na análise de locos microssatélites e DNA mitocondrial**. Orientador: Arthur da Silva Mariante. Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília, 2009. 83p. Dissertação (Mestrado em Ciências Animais) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasil, 2009.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA-RDC No. 166, de 24 de julho de 2017**. Diário Oficial da União, 2017. Acesso em: 17 out. 2022.

ARCHER, D.C.; SULLIVAN, R.J.; RICKARDS, K. Emergency Management for Donkeys and Mules. **Veterinary Clinics Of North America: Equine Practice**, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 495-513, ago. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cveq.2021.04.013>. Acesso em: 13 set. 2022.

ARIZA, A. *et al.* Pyrazolones metabolites are relevant for identifying selective anaphylaxis to metamizole. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 6, n. 1, 31 mar. 2016. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/srep23845>. Acesso em: 23 nov. 2022.

AUPANUN, S. *et al.* Pharmacokinetic Assessment of the Marker Active Metabolites 4-Methyl-amino-antipyrine and 4-Acetyl-amino-antipyrine After Intravenous and Intramuscular Injection of Metamizole (Dipyrone) in Healthy Donkeys. **Journal Of Equine Veterinary Science**, [S.L.], v. 47, p. 55-61, dez. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2016.08.005>. Acesso em: 15 mar. 2022.

AYOUB, S.S. *et al.* Acetaminophen-induced hypothermia in mice is mediated by a prostaglandin endoperoxide synthase 1 gene-derived protein. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 101, n. 30, p. 11165-11169, 19 jul. 2004. Proceedings of the National Academy of Sciences. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0404185101>. Acesso em: 19 abr. 2022.

BURDEN, F.; THIEMANN, A. Donkeys Are Different. **Journal Of Equine Veterinary Science**, [S.L.], v. 35, n. 5, p. 376-382, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2015.03.005>. Acesso em: 23 nov. 2022.

BURMANČZUK, A. *et al.* Pharmacokinetic investigations of the marker active metabolites 4-methylamino-antipyrine and 4-amino-antipyrine after intramuscular injection of metamizole

in healthy piglets. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 616-620, 20 maio 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12317>. Acesso em: 20 jan. 2023.

CHANDRASEKHARAN, N.V. *et al.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 99, n. 21, p.13926-13931, 19 set. 2002. Proceedings of the National Academy of Sciences. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.162468699>. Acesso em: 12 abr. 2022.

COOK, V.L.; BLIKSLAGER, A.T. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in critically ill horses. **Journal Of Veterinary Emergency And Critical Care**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 76-88, jan/fev. 2015. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/vec.12271>. Acesso em: 13 set. 2022.

CORRÊA, S.V.M.; FERREIRA, A. Síndrome serotoninérgica secundária à administração de tramadol em gato–relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v.14, n. 3, p. 55, 21 dez. 2016.

DAVIS, E. Donkey and Mule Welfare. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 35, n. 3, p. 481–491. 2019.

DeSANTANA, J.M. *et al.* Definition of pain revised after four decades. **Brazilian Journal of Pain**, [S.L.], v. 3, n. 3, 2020. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20200191>. Acesso em: 12 abr. 2022.

ESCOBAR, W. *et al.* Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. **European Journal Of Pain**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 676-689, 19 dez. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00057.x>. Acesso em: 14 nov. 2021.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R. **Anestesia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 519-542.

FUX, D. *et al.* Pharmacokinetics of metamizole (dipyrone) as an add-on in calves undergoing umbilical surgery. **Plos One**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. e0265305, mar. 2022. Public Library of Science (PLOS). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0265305>. Acesso em: 12 ago. 2022.

GARCIA, S.; CANIONERO, M.; LOPES, G. Dipyrone-Induced Granulocytopenia: a case for awareness. **Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 440-442, mar. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1592/phco.26.3.440>. Acesso em: 12 ago. 2022.

GIORGI, M. *et al.* Pharmacokinetic investigations of the marker active metabolite-4-methylamino-antipyrin after intravenous and intramuscular injection of metamizole in healthy sheep. **Small Ruminant Research**, [S.L.], v. 132, p. 143-146, nov. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.10.005>. Acesso em: 17 out. 2022.

GIORGI, M. *et al.* Pharmacokinetic profiles of the active metamizole metabolites in healthy horses. **Journal Of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 165-171, abr. 2017. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12342>. Acesso em: 17 out. 2022.

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**, [S.L.], v. 41, n. 3, p. 428-436, 19 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12484>. Acesso em: 17 out. 2022.

GROSENBAUGH, D.A.; REINEMEYER, C.R.; FIGUEIREDO, M.D. Pharmacology and therapeutics in donkeys. **Equine Veterinary Education**, [S.L.], v. 23, n. 10, p. 523-530, 19 ago. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2042-3292.2011.00291.x>. Acesso em: 10 maio 2022.

HINZ, B. *et al.* Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. **The Faseb Journal**, [S.L.], v. 21, n. 10, p. 2343-2351, 13 abr. 2007. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.06-8061com>. Acesso em: 10 maio 2022.

HOLFORD, S. *et al.* Parent-Metabolite Pharmacokinetic Models for Tramadol – Tests of Assumptions and Predictions. **Journal of Pharmacology and Clinical Toxicology**, v. 2, n. 1, p. 1023, mar. 2014.

IBGE –INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Agropecuário de 2017**. Rio de Janeiro: IBGE, 2017. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/asininos/br>. Acesso em: 30 out. 2022.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2016). Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) Integrated Addendum. Geneva

KANG, J.; LEE, M. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. **The Korean Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 1, 2009. Korean Association of Internal Medicine. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.1>. Acesso em: 02 mar. 2023.

KAUFMAN, D.W. *et al.* Exceeding the daily dosing limit of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among ibuprofen users. **Pharmacoepidemiology And Drug Safety**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 322-331, 26 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.4391>. Acesso em: 02 mar. 2023.

KIM, T.W. *et al.* Pharmacokinetic profiles of metamizole (dipyrone) active metabolites in goats and its residues in milk. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 699-705, 25 jun. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12679>. Acesso em: 20 jan. 2023.

KONIJNENBELT-PETERS, J. *et al.* Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. **Pain Practice**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 402-408, 27 jun. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/papr.12467>. Acesso em: 30 out. 2022.

KÖTTER, T. *et al.* Metamizole-Associated Adverse Events: a systematic review and meta-analysis. **Plos One**, [S.L.], v. 10, n. 4, 13 abr. 2015. Public Library of Science (PLOS). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>. Acesso em: 17 out. 2022.

KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.R.B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [S.L.], v. 52, n. 4, p. 498-512, jul. 2002. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-70942002000400014>. Acesso em: 30 out. 2022.

LAMPL, C.; LIKAR, R. Metamizol: wirkmechanismen, interaktionen und agranulozytoserisiko. **Der Schmerz**, [S.L.], v. 28, n. 6, p. 584-590, 10 set. 2014. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1490-7>. Acesso em: 13 set. 2022.

LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B. *et al.* Pharmacokinetic profiles of the two major active metabolites of metamizole (dipyrone) in cats following three different routes of administration. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 334-339, 21 nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12471>. Acesso em 20 jan. 2023.

LEVIONNOIS, O.L.; FOSSE, T.K.; RANHEIM, B. PK/PD modeling of flunixin meglumine in a kaolin-induced inflammation model in piglets. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 314-323, 16 nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12468>. Acesso em: 23 jan. 2023.

LEVY, M. *et al.* Plasma kinetics of dipyrone metabolites in rapid and slow acetylators. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 453-458, 1984. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/bf00549594>. Acesso em: 14 dez. 2022.

LEVY, M. *et al.* Cerebrospinal fluid prostaglandins after systemic dipyrone intake. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 117-122, jul. 1998. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-9236\(98\)90029-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-9236(98)90029-7). Acesso em: 13 ago. 2022.

LOURENÇO, D.M. Trombocitopenias. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, Cap. 68, p. 763-770, 2004.

LUPU, G.; BEL, L.; ANDREI, S. Pain Management and Analgesics Used in Small Mammals during Post-Operative Period with na Emphasis on Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Medication. *Molecules* 2022, 27, 7434. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27217434>. Acesso em: 17 jul. 2022.

LUTZ, M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: a review of the literature. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 59, n. 11, p. 1433-1442, 21 ago. 2019. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1512>. Acesso em: 14 dez. 2022.

MACÊDO, L.B. *et al.* Pharmacokinetic properties of metamizole active metabolites in Northeastern Brazilian donkeys (*Equus asinus*). **Journal of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 842-849, 15 jul. 2021. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12998>. Acesso em: 13 set. 2022.

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**, [S.L.], v. 748, p. 115-122, fev. 2015. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.12.022>. Acesso em: 17 out. 2022.

MALOIY, G.M. Water economy of the Somali donkey. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, [S.L.], v. 219, n. 5, p. 1522-1527, 1 nov. 1970. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplegacy.1970.219.5.1522>. Acesso em: 17 mar. 2022.

MAMA, K.R.; HECTOR, R.C. Therapeutic developments in equine pain management. **The Veterinary Journal**, [S.L.], v. 247, p. 50-56, maio 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.02.010>. Acesso em: 17 mar. 2022.

MATTHEWS, N.; van LOON, J. P.A.M. Anaesthesia and analgesia of the donkey and the mule. **Equine Veterinary Education**, v. 25, n. 1, p. 47-51, 2013.

MATTHEWS, N.; van LOON, J.P.A.M. Anesthesia, Sedation, and Pain Management of Donkeys and Mules. **Veterinary Clinics Of North America: Equine Practice**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 515-527, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cveq.2019.08.007>.

MENDOZA, F.J.; PEREZ-ECIJA, A.; TORIBIO, R.E. Clinical Pharmacology in Donkeys and Mules. **Veterinary Clinics Of North America: Equine Practice**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 589-606, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cveq.2019.08.011>.

MOUTA, A. N. *et al.* Pharmacokinetic properties of tramadol and M1 metabolite in Northeast Brazilian donkeys (*Equus asinus*). **Journal Of Veterinary Pharmacology And**

Therapeutics, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 318-325, 6 dez. 2020. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12935>. Acesso em: 20 fev. 2022.

NASCIMENTO, R.C.M. *et al.* Analgesia em asininos: o estado da arte. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 10, p. e5979108773, 10 out. 2020. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i10.8773>. Acesso em: 20 fev. 2022.

NIKOLOVA, I. *et al.* Metamizole: a review profile of a well-known “forgotten” drug. Part I. **Biotechnology & Biotechnological Equipment**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 3329-3337, jan. 2012. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5504/bbeq.2012.0089>. Acesso em: 15 jul. 2022.

O'BANION, M.P. *et al.* Pharmacokinetics of dipyrone in horses: a multi :dose, dose escalation study. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 44, n. 6, p. 919-926, 6 jul. 2021. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/jvp.12996>. Acesso em: 19 abr. 2022.

OLIVEIRA, M.G.C. *et al.* Validation of the Donkey Pain Scale (DOPS) for Assessing Postoperative Pain in Donkeys. **Frontiers In Veterinary Science**, [S.L.], v. 8, 11 jun. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2021.671330>. Acesso em 20 jan. 2023

ORTH, E.K. *et al.* Development of a Donkey Grimace Scale to Recognize Pain in Donkeys (Equus asinus) Post Castration. **Animals**, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 1411, 13 ago. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ani10081411>. Acesso em: 12 nov. 2021.

PAULA, V.V. *et al.* Pharmacokinetic profiles of the two major active metabolites of metamizole, 4-methylaminoantipyrine (MAA) and 4-aminoantipyrine (AA), after intravenous injection in cats. **Research In Veterinary Science**, [S.L.], v. 155, p. 156-160, fev. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2023.01.007>. Acesso em: 23 jan. 2023.

PEREIRA, M.A. *et al.* Cyclooxygenases 1 and 2 inhibition and analgesic efficacy of dipyrone at different doses or meloxicam in cats after ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia And Analgesia**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 7-16, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2020.10.004>. Acesso em 12 nov. 2021.

PIERRE, S.C. *et al.* Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyrone. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 151, n. 4, p. 494-503, jun. 2007. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707239>. Acesso em: 10 nov. 2022.

PORTUGAL. Ministério da Saúde de Portugal. Direção-Geral da Saúde. A Dor como 5o sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor. **Circular Normativa N° 09/DGCG**, 2003. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-9dgcg-de-14062003-pdf.aspx>.

RIEDEL, W.; NEECK, G. Nociception, pain, and antinociception: current concepts.

Zeitschrift für Rheumatologie, [S.L.], v. 60, n. 6, p. 404-415, 1 dez. 2001. Springer Scienceand Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s003930170003>. Acesso em: 10 nov. 2022.

SCHUG, S. A.; MANOPAS, A. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 15-30, mar. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2006.12.002>. Acesso em: 10 nov. 2022.

STANGLER, M. I. S. *et al.* Dipyrone as pre-emptive measure in postoperative analgesia after tonsillectomy in children: a systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [S.L.], v. 87, n. 2, p. 227-236, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.12.005>. Acesso em: 20 nov. 2022.

SUAREZ-KURTZ, G. *et al.* Limited-sampling strategy models for estimating the pharmacokinetic parameters of 4-methylaminoantipyrine, an active metabolite of dipyrone. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, [S.L.], v. 34, n. 11, p. 1475-1485, nov. 2001. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2001001100017>. Acesso em: 14 dez. 2022.

TEIXEIRA, L.G. *et al.* Uso de dipirona em gatos na América do Sul. **Pubvet**, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 1-4, dez. 2018. Editora MV Valero. <http://dx.doi.org/10.31533/pubvet.v12n12a232.1-4>. Acesso em: 14 dez. 2022.

van DIERENDONCK, M.C. *et al.* Monitoring Acute Pain in Donkeys with the Equine Utrecht University Scale for Donkeys Composite Pain Assessment (EQUUS-DONKEY-COMPASS) and the Equine Utrecht University Scale for Donkey Facial Assessment of Pain (EQUUS-DONKEY-FAP). **Animals**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 354, 22 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ani10020354>. Acesso em: 14 dez. 2022.

van LOON, J.P.A.M. *et al.* Objective assessment of chronic pain in donkeys using the donkey chronic pain scale (DCPS): a scale-construction study. **The Veterinary Journal**, [S.L.], v. 267, p. 105580, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105580>. Acesso em: 14 dez. 2021

VAZQUEZ, E. *et al.* Antinociception induced by intravenous dipyrone (metamizol) upon dorsal horn neurons: involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. **Brain Research**, [S.L.], v. 1048, n. 1-2, p. 211-217, jun. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2005.04.083>. Acesso em: 14 dez. 2021

WANG, X. *et al.*, Comparative Proteomics Analysis of Human Liver Microsomes and S9 Fractions. **Drug Metabolism And Disposition**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 31-40, 7 nov. 2019. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/dmd.119.089235>. Acesso em: 01 mar. 2023.

WANNMACHER, L.; BREDEMEIER M.; Antiinflamatórios Não Esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase - 2, Vol. 1, Nº 2, Brasília, Janeiro, 2004.

YELLEPEDDI, V. Farmacocinética. In: WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T.A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. Cap. 1. p. 1-24.

YOUSEF, M. K; DILL, D. B; MAYES, M. G. Shifts in body fluids during dehydration in the burro, *Equus asinus*. **Journal of Applied Physiology**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 345-349, set. 1970. American Physiological Society.
<http://dx.doi.org/10.1152/jappl.1970.29.3.345>.

ANEXO A – PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Mossoró, 02 de fevereiro de 2022.

PARECER 10/2022

Certificamos que o projeto intitulado "ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DA DIPIRONA EM JUMENTOS (EQUUS ASINUS)" sob a responsabilidade de Valéria Veras de Paula o qual envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da lei 11.794 de 8 de outubro de 2009 e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal Rural do Semi-Árido –UFERSA.

Período previsto para utilização dos animais	01/03/2022 a 31/05/2022
Espécie/linhagem	Equus asinus/jumento nordestino
N. de Animais	10
Peso/idade	137 kg / adultos
Sexo	Machos
Origem	Plantel da Associação de Proteção de Animais (APA) Apodi-RN

M. Sakamoto
Coordenadora CEUA-UFERSA

SIDNEI
MIYOSHI
SAKAMOTO
11203780877

Assinado digitalmente por SIDNEI
MIYOSHI SAKAMOTO/11203780877
DN: CN=SIDNEI MIYOSHI SAKAMOTO,
OU=UFERSA, C=BR
Universidade Federal Rural do
Semi-Árido, CN=CPDPA, C=BR
Poder: O: UFERSA, CN=CPDPA, C=BR
Assinado em: 02/02/2022 17:04:32
Validar: http://www.ufersa.edu.br/portal/comitees/ceua