

## **O EFEITO DE DIPIRONA, CARPROFENO E TRAMADOL NO COMPORTAMENTO E CONTROLE DA DOR EM RATOS MODELO DE ARTRITE**

**Paula Caro Ferian**

**Marco Aurélio Amador Pereira; Claudia Madalena Cabrera Mori**

**Denise Tabacchi Fantoni**

**FMVZ/USP**

paulacarof@usp.br

### **Objetivos**

A artrite é uma enfermidade debilitante recorrente na medicina e medicina veterinária, reduzindo o bem-estar e qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Desta forma, busca-se tratamentos para controle da dor, redução da inflamação e proteção da articulação afetada.

Os anti-inflamatórios não esteroidais são comumente empregados para o controle de dor e inflamação da artrite, com bons resultados, entretanto, podem causar efeitos adversos gastrointestinais, renais e/ou hepáticos. A dipirona torna-se uma opção por seu efeito analgésico e possivelmente anti-inflamatório com raros efeitos adversos.

Análises comportamentais são complexas e a associação de testes comportamentais é essencial para a compreensão completa do comportamento animal.

O presente projeto buscou descrever a ação da dipirona, carprofeno ou tramadol no controle de dor causada por artrite induzida em ratos com base em avaliação comportamental.

A indução da artrite foi realizada a partir da inoculação intra-articular em duas etapas de mBSA e adjuvante completo de Freund na articulação femorotibiopatelar direita.

Os animais foram divididos em quatro grupos, que receberam um dos tratamentos por quatro dias: 10 mg/kg de carprofeno via subcutânea (SC) a cada 24h (SID); 177,8 mg/kg de dipirona monoidratada via SC a cada 8 horas (TID); 500 mg/kg de dipirona monoidratada via SC a cada 24h (SID); e 17,8 mg/kg de cloridrato de tramadol via SC a cada 8 horas (TID). As doses dos medicamentos foram escolhidas com base em estudos clínicos e farmacocinéticos segundo espécie e via de administração.

Os testes utilizados foram de Campo Aberto, Grooming-transfer (avaliação de comportamento de autolimpeza), Escala Facial para Ratos e Nesting Behavior (avaliação de ninho) e avaliou-se o consumo de água e de ração, peso corporal e efeitos adversos.

Número de protocolo da Comissão de Ética: CEUA/FMVZ1011091019.

### **Métodos e Procedimentos**

Foram utilizados 32 ratos machos da linhagem Wistar, com peso médio entre 150 e 250 gramas e idade entre 4 e 7 semanas.

### **Resultados**

O Teste de Campo Aberto evidenciou diminuição da atividade geral e exploratória com duas horas de tratamento nos grupos que receberam dipirona. Entretanto, 24h após o

início do tratamento, houve retomada da atividade geral, não havendo diferença significativa em distância percorrida (cm) e velocidade média (cm/s) entre grupos.

Identificou-se também aumento do escore da Escala Facial para Ratos restrito em 2h de tratamento nos grupos dipirona (figura 1).

Não houve diferença significativa entre os grupos nos testes de Grooming-Transfer, consumo de água e ração, peso corporal e de Nesting Behavior.

Todos os animais do grupo dipirona 500 mg/kg apresentaram sonolência e lacrimejamento por até uma hora após a primeira dose do tratamento. Metade dos ratos do grupo dipirona 177,8 mg/kg apresentaram os mesmos efeitos. Estes efeitos foram restritos somente à primeira dose do fármaco. Todos os animais dos grupos dipirona apresentaram urina amarelo escura a alaranjada da primeira aplicação ao término do tratamento.

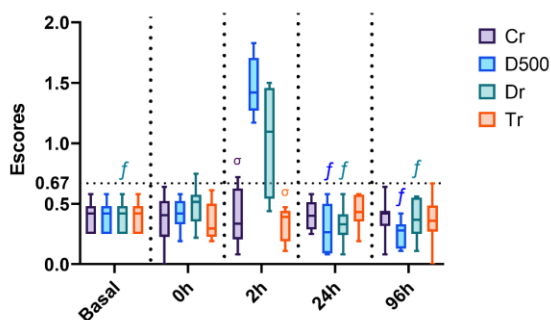


Figura 1: Gráfico Boxplot dos escores da Escala Facial para Ratos. F= Diferença significativa entre o momento 2h. a= Diferença significativa em relação ao grupo D500. Cr = carprofeno 10 mg/kg SID; D500 – dipirona 500 mg/kg SID; Dr = dipirona 177,8 mg/kg TID; Tr = tramadol 17,8 mg/kg TID.

## Conclusões

Segundo os dados obtidos, todos os tratamentos foram igualmente eficazes em tratar a dor neste modelo de artrite.

No presente projeto, foi observada diminuição de atividade geral e exploração e aumento do escore da Escala Facial para Ratos duas horas do início do tratamento com dipirona 500

mg/kg SID e 177,8 mg/kg TID.

Os efeitos observados da dipirona no comportamento e avaliação física foram de curta duração, não afetaram o exercício das funções básicas dos animais e não implicaram na suspensão do tratamento.

Hipotetiza-se que a causa das alterações observadas seja desconforto ou efeito adverso da dipirona, não sendo possível excluir a possibilidade da presença de dor, embora pouco provável.

A pesquisa trouxe mais informações sobre o efeito analgésico, efeitos adversos e alterações comportamentais do tratamento com carprofeno, dipirona ou tramadol em ratos, contribuindo para a maior compreensão da resposta comportamental da espécie às opções de fármacos e buscando a melhora do protocolo analgésico em pacientes com artrite nas diferentes espécies animais e no homem. Avaliações de marcadores e células inflamatórias e diagnóstico por imagem podem contribuir para a compreensão dos mecanismos dos efeitos observados. O teste de análise de marcha pode ser interessante para identificar alterações funcionais e sensoriais mais sutis e específicas.

## Agradecimentos

Agradeço às minhas orientadoras, aos colaboradores do projeto que o tornaram possível e à FAPESP pelo apoio e financiamento.

## Referências

- SOTOCINAL, Susana G. et al. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Mol. Pain*, v. 7, p. 1744-8069-7-55, 2011.
- TURNER, Patricia V.; PANG, Daniel SJ; LOFGREN, Jennifer LS. A review of pain assessment methods in laboratory rodents. *Comp. Med.*, v. 69, n. 6, p. 451-467, 2019.

## **THE EFFECT OF METAMIZOLE, CARPROFEN AND TRAMADOL ON THE BEHAVIOR AND PAIN TREATMENT OF ARTHRITIC RATS**

**Paula Caro Ferian**

**Marco Aurélio Amador Pereira; Claudia Madalena Cabrera Mori**

**Denise Tabacchi Fantoni**

**FMVZ/USP**

paulacarof@usp.br

### **Objectives**

Arthritis is a common and debilitating disease in veterinary and human medicine, that reduces general welfare and life quality. Continuous research on pain treatment, inflammation reduction and cartilage protection is made.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are commonly used for pain treatment and inflammation in arthritis, with good efficacy, but may cause gastrointestinal, renal and hepatic side effects.

Behavior assessment is complex and the association of multiple tests is essential for the complete understanding of animal behavior.

This project aimed to describe the pain control effect of metamizole, carprofen or tramadol in rats with artificially induced arthritis through behavioral assessment.

### **Materials and Methods**

32 male Wistar rats were included in this project, with average weight between 150 and 250 grams and aging between 4 and 7 weeks.

The arthritis induction was achieved through a two-step intra-articular inoculation of mBSA and Freund complete adjuvant in the right knee.

The animals were divided in four groups, that then received one of the treatments below for a four-day period: carprofen 10 mg/kg subcutaneous (SC) SID; metamizole 177,8 mg/kg SC TID; metamizole 500 mg/kg SC SID; or tramadol 17,8 mg/kg TID. The doses of administration were selected from clinical and pharmacokinetic studies according to the species and route of administration.

The behavioral tests were: Open Field Test, Grooming-transfer Test (grooming evaluation), the Rat Grimace Scale and Nesting Behavior. Water and food intake, body weight and treatment side effects were also analyzed.

Ethics Committee protocol number: CEUA/FMVZ1011091019.

### **Results**

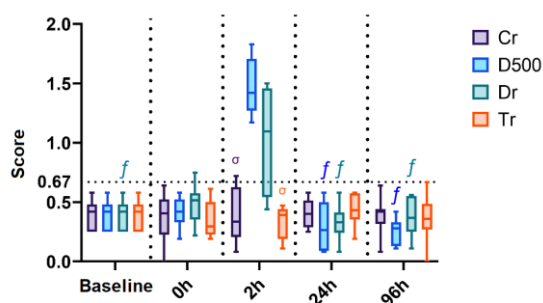
The Open Field Test revealed general and exploratory activity reduction after two hours of treatment in the metamizole groups, while the carprofen and tramadol groups showed no differences compared to analysis before treatment (control). This difference was absent in posterior evaluations, with no significant difference in distance travelled (cm) and mean speed (cm/s) between groups.

The Rat Grimace Scale analysis showed score

increase only at 2h treatment on the metamizole groups (picture 1).

No significant differences were identified on Grooming-transfer Test, water and food intake, body weight and Nesting Behavior.

All metamizole 500 mg/kg group experienced somnolence and lacrimation lasting no more than 1 hour post first drug administration. Half of the metamizole 177,8 mg/kg group showed the same effects. No somnolence or lacrimation were reported in subsequent moments. Additionally, all metamizole groups presented dark yellow to orange urine from the first administration until the end of the experiment.



Picture 1: Boxplot graph of Rat Grimace Scale scores. F = significant difference compared to 2h. a = significant difference compared to D500 group. Cr = carprofen 10 mg/kg SID; D500 = metamizole 500 mg/kg SID; Dr = metamizole 177,8 mg/kg TID; Tr = tramadol 17,8 mg/kg TID.

## Conclusions

According to the data found, all treatments were equally effective to treat arthritic pain in this animal model.

In this project, relevant general and exploration activity reduction and Rat Grimace Scale score increase were reported in metamizole treated rats two hours after treatment beginning.

The effects observed on behavior and physical examination after the first dose of the treatment on metamizole groups had short duration and

caused no effect on basic needs-oriented activities. Furthermore, there was no need for treatment discontinuation.

The hypothesis that may explain the results is the presence of discomfort or adverse effects of the drug, but it is impossible to completely rule out pain, even if unlikely.

The project contributed to further describe the analgesic effect and behavioral alterations caused by carprofen, metamizole or tramadol treatment in rats, further characterizing the rat's behavioral response to the pharmacological options and gathering more information to improve the analgesic protocol for domestic animals and human arthritic patients.

Research involving quantification and qualification of inflammatory cells and study of molecular markers and imaging may contribute to further understand the mechanisms underlying the results observed. Gait analysis methods may also be interesting to identify more specific and subtle functional and sensitive alterations.

## Acknowledgements

I am grateful for my supervisors and colleagues that made this project possible, as well as FAPESP for supporting and financing this study.

## References

- SOTOCINAL, Susana G., et al. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Mol. Pain*, v. 7, p. 1744-8069-7-55, 2011.
- TURNER, Patrícia V.; PANG, Daniel SJ; LOFGREN, Jennifer LS. A review of pain assessment methods in laboratory rodents. *Comp. Med.*, v. 69, n. 6, p. 451-467, 2019.