

Avaliação da eficácia e dos efeitos adversos da amantadina como adjuvante analgésico para dor aguda em cadelas submetidas à ovariectomia.

Autores: Flavia Isabelle Martin Rodrigues¹, Sandra Mastrocinque²

Colaboradores: Laura Damião Gomes³, Jeovan dos Santos Macedo⁴

1,2,3,4 Centro Universitário Barão de Mauá

1 *flaviamartin@outlook.com (Medicina Veterinária)*, 2 *sandra.mastrocinque@baraodemaua.br*

Resumo

O controle da dor está diretamente relacionado com o bem-estar animal, mostrando-se necessário, além de todo protocolo analgésico, a utilização de fármacos adjuvantes no tratamento da mesma. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia analgésica e possíveis efeitos adversos da amantadina em cadelas submetidas à ovariectomia.

Introdução

Os procedimentos cirúrgicos, o trauma e as doenças sistêmicas acarretam dor nos animais. Apesar disto, muitos veterinários ainda a subestimam e acredita-se que apenas 50% dos animais submetidos a intervenções cirúrgicas recebam analgésicos de maneira adequada. A dor, entretanto, é uma sensação de difícil definição e pode ser entendida como uma experiência que envolve aspectos fisiológicos, emocionais e no caso dos animais, como uma reação comportamental a essa sensação (FANTONI e MASTROCINQUE, 2005). A associação internacional para estudo da dor (IASP) define dor como “uma experiência emocional desagradável relacionada a um dano tecidual real ou potencial ou descrita em termo de tal dano. A dor é sempre subjetiva, e cada indivíduo aprende a utilizar este termo por meio de suas experiências” (MERSKEY e BOGDUK, 1994). Os adjuvantes são fármacos que proporcionam analgesia, porém foram desenvolvidos para outras finalidades, como tratamento de depressão e epilepsia. Diversas classes de agentes pertencem a esse grupo, como: anticonvulsivantes, ansiolíticos, neurolépticos, corticoides e antidepressivos (FIGUEIREDO e FLÔR, 2012).

Receptores NMDA

Os receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA) se localizam nas células do corno posterior da medula espinhal, pós sinapticamente. Eles são os encarregados de mediar a reação gerada pela descarga polissináptica das fibras aferentes

primárias nociceptivas, fibras A delta e C (NEIRA et al, 2004). Os receptores NMDA estão associados com memória e aprendizagem, com o desenvolvimento e a plasticidade neuronal, assim também como a dor aguda e crônica (NEIRA et al, 2004). A estimulação repetitiva de fibras C causa aumento na atividade de determinados neurônios da medula espinhal, havendo liberação de peptídeos e neurotransmissores em grande quantidade e por períodos prolongados. Como consequência há ativação de receptores NMDA que culmina com hiperexcitabilidade de neurônio do sistema nervoso central, denominada sensibilização central. Esses peptídeos liberados no interior da medula espinhal removem o magnésio que bloqueia o canal do receptor NMDA, permitindo que o glutamato ative esse receptor e amplifique o impulso nociceptivo. A ativação do NMDA leva a entrada de cálcio nos neurônios, podendo produzir outros mediadores pela estimulação da atividade enzimática (FANTONI e MASTROCINQUE, 2005).

Glutamato

O glutamato é um aminoácido relacionado a várias funções fisiológicas, como a memória, aprendizagem e mecanismos fisiopatológicos como a epilepsia (NEIRA et al, 2004). O L-glutamato pode atuar sobre diferentes receptores como o AMPA, NMDA e AP4. O glutamato é o principal aminoácido excitatório do SNC, sendo o responsável pela transmissão sináptica rápida. A ação do glutamato nas vias nociceptivas está mediada, na sua maior parte, por receptores ionotrópicos (AMPA, NMDA) aos quais se encontram ligados a canais de cálcio. O glutamato e seus agonistas estão envolvidos no processo de geração e manutenção dos estados de hiperalgesia, que é a resposta exacerbada ao estímulo nocivo, e da alodinia, que é um estímulo não nocivo interpretado como sensação dolorosa (NEIRA et al, 2004).

Amantadina

Segundo Neira (2004), a amantadina é um antagonista não competitivo dos receptores NMDA e pode ser eficaz no tratamento de dor neuropática em pacientes oncológicos, dor neuropática diabética e dor pós-operatória.

A amantadina foi reconhecida pela primeira vez como um agente antiviral e mais tarde se mostrou útil no tratamento da Doença de Parkinson. Embora inicialmente se pensasse que esses efeitos eram causados pelo sistema dopaminérgico, sua eficácia em tratamentos de distúrbios do sistema nervoso aparentam ser o resultado predominantemente por inibição das respostas NMDA (LASCELLES et al, 2008).

Segundo estudo de Lascelles et al (2008) a amantadina administrada IV aboliu ou reduziu dor patológica em humanos com dor neuropática crônica e em pacientes com câncer com dor neuropática cirúrgica. Experiência clínica e revisão de estudos experimentais revelam claramente que os anti-inflamatórios não esteroidais não proporcionam alívio completo da dor em cães com osteoartrite. Como resultado, analgésicos adjuvantes são usados em combinação com anti-inflamatórios não esteroidais em pacientes humanos, e uma abordagem semelhante foi sugerida em cães. No entanto, até o momento, nenhum estudo avaliou a eficácia de qualquer medicamento adjuvante na abordagem medicamentosa em cães com osteoartrite (LASCELLES et al, 2008).

Os antagonistas dos receptores NMDA abrem um novo horizonte no tratamento da dor neuropática. São fármacos que habitualmente requerem associações com outros analgésicos, normalmente atuando como coadjuvante (NEIRA et al, 2004). Adicionalmente, agentes que inibem esse receptor poderiam prevenir a sensibilização central pós-operatória, consumo de opioides e hiperalgesia induzida por opioides. De fato, observou-se menor consumo de morfina em pacientes humanos que receberam amantadina no período pré-operatório, em comparação com grupo controle (SNIJDELAAR et al, 2004).

Niella *et al.* (2020) relataram que o uso da amantadina preemptiva foi eficaz na redução da dor pós-operatória diminuindo a necessidade de resgates analgésicos.

Yazdani et al (2016), entretanto, não relataram menor dor aguda pós-operatória, nem tampouco redução no consumo de analgésicos em pacientes humanos que passaram por mandibulectomia.

Objetivo

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia analgésica e possíveis efeitos adversos da

amantadina, administrada de maneira preemptiva, em cadelas submetidas à ovariectomia.

Materiais e métodos

Esse estudo foi aprovado pelo Conselho do Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal CEUA-CEPan-B.M Protocolo Nº 410/20.

Animais

Os animais foram submetidos a exame prévio de estado físico geral e amostras sanguíneas foram coletadas para realização de hemograma completo. Foram incluídos no estudo somente animais que não representaram alterações no exame físico e no hemograma. A partir destes critérios de inclusão foram avaliadas 20 fêmeas da espécie canina, entre 1 e 6 anos de idade, submetidas à ovariectomia (OH), as quais divididas aleatoriamente em dois grupos, sendo cada um composto de 10 cadelas.

Os grupos receberam amantadina 3 mg/kg ou placebo (por via oral, 2 horas antes do procedimento cirúrgico). Precedendo a administração dos agentes, os animais foram avaliados quanto ao comportamento através das escalas de dor DIVAS, forma reduzida de Glasgow e Melbourne, as mesmas empregadas no período pós-operatório imediato e parâmetros cardiovasculares e respiratórios, durante 6 horas de período pós-operatório.

O uso de fentanil, para complementação analgésica, no período trans-operatório, foi empregado usando como critérios: aumento da pressão arterial média acima de 80 mmHg e/ou relaxamento muscular inadequado durante o procedimento cirúrgico.

Procedimento anestésico

Após a conclusão da avaliação dos pacientes, os mesmos foram pré-medicados com acepromazina 0,02 mg/kg e meperidina 3 mg/kg por via intramuscular. A veia cefálica foi cateterizada e Ringer Lactato infundido na velocidade de 5ml/Kg/hora através da bomba de infusão peristáltica da marca Mindray®. A indução anestésica foi realizada em seguida através do fármaco propofol, dose efeito, pela via intravenosa. Ato contínuo, o animal foi intubado e a manutenção da anestesia foi com isoflurano, em 100% de oxigênio, em circuito semifechado. O procedimento realizado foi a ovariectomia, através da técnica padrão sempre pelo mesmo cirurgião. Durante a realização da sutura cutânea o paciente recebeu tramadol 4 mg/kg, por via intravenosa e dipirona 25 mg/kg pela via subcutânea.

Em todos os animais foram avaliados: tempo cirúrgico, frequência cardíaca, frequência

respiratória, concentração de dióxido de carbono inspirado e expirado, concentração de isoflurano inspirado e expirado através do analisador de gases portátil da marca RZVET®, pressão arterial sistólica através do Doppler da marca MedMega®, pressão arterial média de forma invasiva, após cateterização de artéria acoplada a circuito contendo solução heparinizada e a um transdutor de pressão acoplado ao monitor multiparâmetro DX2020.

Tabela 1 - Média e variações dos valores e respectivos desvios-padrão no consumo de propofol.

VARIÁVEL	GRUPO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
PROPOFOL	GP	3,68	1,70
	GA	3,73	1,72

Avaliação da analgesia e sedação

A avaliação de dor e sedação foram realizadas no pós-operatório, a cada hora, durante 6 horas, empregando as mesmas escalas usadas para determinar dor pós-operatória imediata, as quais foram aplicadas a partir de 40 minutos do término do procedimento anestésico, sendo os avaliadores encobertos.

Apenas os animais que apresentaram escores de dor a partir do estipulado em duas ou mais escalas de dor foram resgatados inicialmente com morfina 0,3 mg/Kg, por via intravenosa, em qualquer momento das avaliações. Caso fosse necessário a dose era complementada com 0,1 mg/Kg de morfina, podendo chegar à 0,5 mg/Kg, ou seja, somente as cadelas que apresentaram escore igual ou acima do estipulado por duas ou mais escalas foram resgatadas com morfina, partindo do princípio de escore ≥ 6 para forma reduzida de Glasgow e/ou ≥ 3 para a escala DIVAS e/ou ≥ 13 na escala de Melbourne.

Para avaliação de dor no pós-operatório tardio, um questionário foi entregue ao tutor, e foi preenchido 24, 48 e 72 horas após o procedimento cirúrgico, a fim de investigar o comportamento geral, em andar, correr, pular, interagir com pessoas, se alimentar e, em uma escala de 0 a 10, qual o grau de analgesia que o tutor acredita que o animal apresenta, sendo 0 nenhuma dor e 10 a pior dor possível. Todos os efeitos adversos relatados pelos tutores foram documentados.

Análise estatística

Os dados obtidos foram tabulados e analisados estatisticamente através de programa computacional, (software Minitab), tendo como nível de significância $p < 0,05$.

Verificou-se a normalidade das amostras através do teste Shapiro-Willk. Os dados não paramétricos foram submetidos ao teste Kruskal-Wallis e os paramétricos à análise de variância ANOVA.

Resultados e discussão

Após análise dos dados pôde-se constatar que não houve diferença estatística significativa entre os tratamentos (amantadina x placebo) em relação ao consumo de propofol utilizado para a indução anestésica e concentração de halogenado para a manutenção anestésica, durante o trans-operatório. Isso demonstra que a amantadina não foi capaz de reduzir o consumo de agentes anestésicos nos animais deste estudo.

Adicionalmente, não houve diferença em relação aos parâmetros cardiovasculares e respiratórios (FC, FR, SatO₂, ETCO₂, PA) nos períodos operatório e pós-operatório.

Tabela 2 - Média e variações dos valores e respectivos desvios-padrão do período trans-operatório da FC, FR, PAS, SAT e TEMP.

VARIÁVEL	GRUPO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
FC	GP	99,14	33,23
	GA	99,54	24,78
FR	GP	15,74	15,87
	GA	16,71	8,98
PAS	GP	102,06	27,78
	GA	112	20,00
SAT	GP	96,42	2,36
	GA	97,89	2,078
TEMP	GP	36,37	1,089
	GA	36,68	0,789

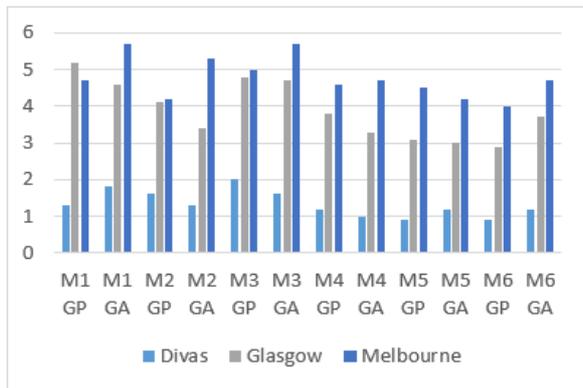
Tabela 3 - Média e variações dos valores e respectivos desvios-padrão do período pós-operatório da FC, FR, PAS, SAT e TEMP.

VARIÁVEL	GRUPO	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
FC	GP	98,58	37,33
	GA	104,8	18,91
FR	GP	32,73	24,58
	GA	30,33	26,76
PAS	GP	149,6	32,35
	GA	151,83	26,20
SAT	GP	96,03	3,00
	GA	95,17	2,59
TEMP	GP	36,95	0,963
	GA	37,32	0,69

Não houve, da mesma forma, diferença entre os escores de dor obtidos através das escalas DIVAS, forma reduzida de Glasgow e Melbourne no

período pós-operatório, o que denota baixa capacidade da amantadina em complementar a analgesia realizada com tramadol no período pós-operatório imediato. Empregaram-se escalas validadas para cães, as quais associam a avaliação comportamental e alteração de parâmetros fisiológicos.

Figura 1 – Média dos escores obtidos nas escalas DIVAS, Glasgow e Melbourne no GP e GA nas seis avaliações.



No grupo controle, houve um total de cinco animais que precisaram de resgate analgésico, sendo quatro animais resgatados uma única vez e um animal resgatado duas vezes. Já no grupo amantadina, houve um total de três animais que precisaram do resgate analgésico, sendo três animais resgatados uma única vez e apenas um animal precisando ser resgatado duas vezes.

No grupo controle houve um total de cinco animais que precisaram da administração de fentanil, enquanto no grupo amantadina, o fentanil foi administrado em quatro animais, demonstrando que a necessidade de opioides (morfina e fentanil) foi muito similar entre os grupos. Alguns adjuvantes analgésicos têm a capacidade de reduzir o consumo de opioides no período perioperatório, fato esse não observado em nosso estudo.

Avaliação do paciente segundo o questionário entregue aos tutores.

Com base no questionário feito aos tutores, durante os três primeiros dias de pós-operatório, o principal efeito adverso foi o vômito e a recusa para se alimentar. No GP, três animais apresentaram vômito e no GA dois animais. Ainda, segundo os tutores, três animais em cada grupo recusaram se alimentar nos dois primeiros dias de pós-operatório. Não houve relato de nenhum outro efeito adverso. O questionário revelou, assim como os outros dados, que a amantadina não melhorou o desfecho pós-operatório, havendo comportamento muito similar entre os grupos.

Conclusão

Com base nos resultados demonstrados, pôde-se concluir que a amantadina, empregada no período pré-operatório imediato, não reduziu o consumo de anestésicos trans-operatórios, consumo de opioides no período peri-operatório e nem os escores de dor no pós-operatório em cadelas submetidas à ovariectomia.

O emprego da amantadina em cães, para dor aguda, ainda é tema de controvérsia e talvez o curto período entre a administração e o procedimento cirúrgico (2 horas) pode ser o causador da ausência de bons resultados.

Referências

FANTONI, Denise Tabacchi; MASTROCINQUE, Sandra. Fisiopatologia da Dor. In: JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2005. p. 104-110.

FIGUEIREDO, R.C.C., FLÔR, P.B. Tratamento da dor crônica. In: Denise Fantoni. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. 1ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 511-550, 2012.

LASCELLES, B.d.x. et al. Amantadine in a Multimodal Analgesic Regimen for Alleviation of Refractory Osteoarthritis Pain in Dogs. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 53-59, jan. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.0014.x>.

Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press, 1994.

MORENO, Juan Carlos Duque; VALADÃO, Carlos Augusto Araújo; YAZBEK, Karina Veloso Braga. Manejo da Dor no Paciente com Câncer. In: DALECK, Carlos Roberto; NARDI, Andriago Barboza de. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 305-324.

NEIRA, F.; ORTEGA, J. L.. Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. **Rev Soc Esp Dolor**, Cádiz, v. 11, n. 4, p. 210-222, maio 2004.

NIELLA, Raquel Vieira *et al.* Preemptive effect of amantadine as adjuvant in postoperative analgesia of ovariectomized dogs. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 1-20, 29 nov. 2020. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10128>.

SNIJDELAAR, Dirk G. *et al.* **Effects of Perioperative Oral Amantadine on Postoperative Pain and Morphine Consumption in Patients after Radical Prostatectomy.** 2004. Disponível em: <https://yorkspace.library.yorku.ca/xmlui/>. Acesso em: 13 jun. 2020.

YAZDANI, Javad *et al.* Effect of Preoperative Oral Amantadine on Acute and Chronic Postoperative Pain After Mandibular Fracture Surgery. **Anesth Pain Med**, Tabriz, v. 6, n. 3, p. 1-8, maio 2016.