

INFLUÊNCIA DA MORFINA OU METADONA SOBRE O SISTEMA IMUNE DE CADELAS COM TUMORES MAMÁRIOS

ELIDIANE RUSCH^{1*}, PATRICIA VALANDRO¹, PAULA AGOSTINI¹, FRANCIELLI AMBROSINI¹, GABRIELLE COELHO FREITAS²

¹Acadêmica de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Realeza; ² Professora, Doutora, Médica Veterinária, Orientadora do projeto, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Realeza

*Autor para correspondência: Elidiane Rusch (elidianenina@gmail.com)

1 Introdução

Os efeitos farmacológicos dos opioides são atribuídos à ativação de uma ou mais subclasses de receptores específicos, denominados MOP, KOP e DOP (YAKSH, 1997). Esses receptores distribuem-se em tecidos periféricos, inclusive em células imunes. Desde a descoberta dos receptores opioides nas células imunitárias, tem-se reforçado a conjectura da imunomodulação causada através do uso de opioides (SACERDOTE, 2006).

Estudos em humanos e em cobaias apontam que a imunidade inata e a adquirida são afetadas pela administração de opioides, o que ocasiona alterações nas respostas imunes celular e humoral e acarreta prejuízos na resposta contra outros agentes agressores (SACERDOTE, 2006).

2 Objetivo

Avaliar os efeitos ocasionados pelos opioides morfina ou metadona sobre o sistema imune de cadelas com tumores mamários submetidas à mastectomia.

3 Metodologia

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais com o parecer

CR017/CEUA/UFFS/2015. Foram utilizados 16 cães, fêmeas, adultas, com ou sem raça definida, peso médio de 10 kg e idade média de 7 anos, que apresentaram nódulos mamários e foram encaminhadas para a cirurgia de mastectomia, na Superintendência Unidade Hospitalar Veterinária Universitária da UFFS. Previamente à cirurgia, os animais foram submetidos à exame clínico para avaliação dos parâmetros basais e da extensão tumoral, bem como avaliação radiográfica e ultrassonográfica para a pesquisa de metástases. Atestando-se ausência de metástase, avaliação citológica tumoral maligna e após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido por parte dos proprietários dos animais, estes foram encaminhados para a cirurgia e incluídos no presente estudo.

Após jejum alimentar de 8 horas e hídrico de 2 horas, os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos de oito animais. Nas 2 horas que antecederam a medicação pré-anestésica (MPA), os pacientes foram submetidos a venopunção jugular para a colheita de 8 mL de sangue para mensurações basais (T0). Na sequência, os animais do grupo metadona (GME) receberam na MPA a associação de midazolam (0,3mg/kg), acepromazina (0,02 mg/kg) e metadona (0,4mg/kg) pela via intramuscular. Já os animais do grupo morfina (GMO) receberam nesse mesmo momento e pela mesma via de administração a associação de midazolam (0,3mg/kg), acepromazina (0,02mg/kg) e morfina (0,4mg/kg). Posteriormente, em ambos os grupos, as cadelas foram encaminhadas aos procedimentos necessários para a realização da cirurgia, que foi realizada pela mesma equipe cirúrgica em todos os animais, removendo-se a cadeia mamária unilateral, linfonodos identificados com marcação linfática, além de tecidos adjacentes com ampla margem de segurança.

Após o procedimento cirúrgico e concomitantemente ao tratamento com opioides, foram colhidos 8 mL de sangue nos tempos 6, 12, 24, e 96 horas após a primeira administração do fármaco. O sangue foi dispensado em 3 tubos, com EDTA, heparina e sem anticoagulante, para a dosagem das proteínas totais, fibrinogênio, hemograma e confecção de lâminas de esfregaço em duplicata para a contagem diferencial de leucócitos e para o teste de NBT.

Durante o período pós-operatório, os animais foram mantidos em internamento hospitalar por 25 horas, para os procedimentos cabíveis. O estudo foi realizado por avaliadores cegos aos tratamentos empregados e a administração do fármaco e/ou placebo foi realizada a cada 4 horas nos animais em ambos os grupos, sendo que GME recebeu metadona

(0,4mg/kg via IM) a cada 8 horas; e o GMO recebeu morfina (0,4mg/kg via IM) a cada 4 horas, de acordo com a posologia indicada para cada um dos opioides em cães. As seringas foram previamente identificadas pelo orientador do projeto.

4 Resultados e Discussão

A elevada frequência de administração de opioides começou a angariar suspeitas acerca de seus efeitos deletérios sobre o sistema imune (DINDA; GITMAN; SINGHAL, 2005). Um dos mecanismos da imunomodulação atua sobre as células imunológicas por meio de receptores MOP (SACERDOTE, 2006).

Apesar dos estudos em outras espécies, há informações limitadas acerca das propriedades imunomoduladoras de opioides em cães. Monibi et al. (2015) investigaram os efeitos da morfina ou buprenorfina em cães saudáveis e não observaram alterações significativas nas respostas imunes. No entanto, deve-se ressaltar que animais com câncer, são pacientes singulares e as respostas imunes podem diferir quando comparados a indivíduos saudáveis.

A função oxidativa dos neutrófilos foi avaliada através da utilização do teste de redução do sal nitroblue tetrazolium (NBT) que tem sido amplamente utilizado para estimar a produção de superóxido gerado pela ativação do metabolismo oxidativo do neutrófilo (CIARLINI et al., 2004).

Nos dois grupos tratados com morfina e metadona, respectivamente, a função oxidativa dos neutrófilos diminuiu, comparando o momento basal aos demais tempos avaliados após a aplicação. O mecanismo supressor da morfina nos neutrófilos ocorre devido a inibição da ativação do NF-kapa B por um mecanismo dependente de óxido nítrico (SACERDOTE, 2006). Os resultados de hemograma, proteínas totais e fibrinogênio não apresentaram diferença significativa entre os animais dos diferentes grupos.

5 Conclusão

A administração de morfina ou metadona ocasionou redução crescente do metabolismo oxidativo dos neutrófilos durante 4 dias em cadelas submetidas à mastectomia.

Palavras-chave: Opioides; Analgesia; Mastectomia; Imunomodulação; Cães.

Referências

CIARLINI, P. C., et al..Efeito da vacina polivalente sobre o leucograma e o metabolismo oxidativo dos neutrófilos em cães. **Arquivo do Instituto biológico**, Brasil, v. 71, n. 3, p. 323-327, 2004.

DINDA, Amit; GITMAN, Michael; SINGHAL, Pravin C. Immunomodulatory effect of morphine: therapeutic implications. **Expert Opinion On Drug Safety**, New York, v. 4, n. 4, p.669-675, jul. 2005.

MONIBI, Farrah A, et al..Morphine and buprenorphine do not alter leukocyte cytokine production capacity, early apoptosis, or neutrophil phagocytic function in healthy dogs. *Research In Veterinary Science*. Columbia (USA), p. 1-7. 16 jan. 2015.

SACERDOTE, Paola. Opioids and the immune system. **Edward Arnold Publishers**, Milan, Italy, v. 9, n. 20, p.9-15, jan. 2006.

YAKSH, T.L. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 41 p.94-111, 1997.