



INFLUÊNCIA DA MORFINA OU TRAMADOL SOBRE O METABOLISMO OXIDATIVO E FUNÇÃO FAGOCÍTICA DE NEUTRÓFILOS EM CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA

FABIANA PAVÃO DA SILVA^{1,2*}, FABIOLA DALMOLIN³, GABRIELLE COELHO FREITAS^{2,4}

1 Introdução

A mastectomia radical é considerada um procedimento invasivo que resulta em edema, inflamação e dor de grau moderado a intenso (AGUIRRE et al., 2014), que pode prolongar a recuperação do paciente, retardar o processo de cicatrização e deprimir o perfil imunológico. Dentre os fármacos analgésicos utilizados, estão os opioides, agentes terapêuticos amplamente empregados no controle da dor em medicina veterinária, que além da sua eficácia terapêutica, podem produzir vários eventos deletérios que podem interferir na resposta imune do paciente. A partir de vários estudos com animais, verificou-se que nem todos os opioides induzem os mesmos efeitos imunossupressores, e a avaliação do perfil de cada opioide é importante para a seleção analgésica apropriada (SACERDOTE, 2006).

2 Objetivos

A presente pesquisa teve como objetivo avaliar a influência da analgesia com morfina e tramadol sobre o metabolismo oxidativo e atividade fagocítica dos neutrófilos de cadelas com neoplasmas mamários submetidas à mastectomia radical unilateral e linfonodectomia regional.

3 Material e Métodos

O estudo foi conduzido após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) de uma Instituição de ensino superior sob o parecer nº 23205.001977/2017-08.

¹Discente Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) *Campus* Realeza, **bolsista** contato: fabi-pavao@hotmail.com,

²Grupo de Pesquisa Anestesiologia Animal,

³Docente UFFS *Campus* Realeza,

⁴Docente UFFS *Campus* Realeza, **Orientador**.

Foram selecionadas 14 cadelas, fêmeas, adultas, com ou sem raça definida, idade média de $9,4 \pm 2,5$ e peso médio de $6,2 \pm 1,4$ que apresentaram nódulos mamários. Os animais foram separados em dois grupos, aleatoriamente com sete animais cada. Após jejum alimentar de oito horas e hídrico de duas horas, os animais do grupo morfina (Mo) receberam medicação pré-anestésica (MPA) com a associação de midazolam ($0,3 \text{ mg/kg}^{-1}$ -Dormonid®, Roche, Brasil), acepromazina ($0,02 \text{ mg/kg}^{-1}$ -Acepran®, Cristália, Brasil) e morfina ($0,4 \text{ mg/kg}^{-1}$ -Dimorf®, Cristália, Brasil) pela via intramuscular. Já os animais do grupo tramadol (Tr) receberam na MPA a associação de midazolam ($0,3 \text{ mg/kg}^{-1}$), acepromazina ($0,02 \text{ mg/kg}^{-1}$) e tramadol (4 mg/kg^{-1} - Tramal®, Grunethal, Brasil) pela via intramuscular.

Passados 20 minutos, foi realizada tricotomia para acesso venoso e o procedimento cirúrgico. Todos os procedimentos foram realizados pela mesma equipe mantendo-se estritamente o mesmo padrão cirúrgico. Ao fim do procedimento foi realizada fixação de cateter 18G na veia jugular para as colheitas de sangue subsequentes. De cada animal, foram colhidos 6mL de sangue nos tempos basal (duas horas antes da MPA) e seis, 12, 24 e 96 horas após a primeira administração do opioide, acondicionada em três tubos, um com heparina, um com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e outro sem reagentes. A avaliação do metabolismo oxidativo dos neutrófilos foi realizada pela adição de Nitroblue Tetrazolium (NBT - Amresco®, Estados Unidos da América - EUA) na amostra contendo heparina, com e sem estimulação fagocitária dos neutrófilos. A estimulação foi testada por meio da adição de liofilizado de *Saccharomyces cerevisiae* (Zymosan®, Sigma Alderich, EUA) no sangue com o corante NBT, com posterior confecção de lâminas para avaliação das funções oxidativa e fagocítica. A avaliação analgésica pós-operatória teve início 3 horas após a administração da MPA, seguido dos tempos 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 e 25 horas. A avaliação da sensibilidade dolorosa foi realizada por meio da Escala Visual Analógica (EVA) e da Escala de Dor de Glasgow modificada através de dois observadores treinados e cegos aos tratamentos empregados. A análise estatística foi feita com o auxílio de programa estatístico computadorizado (GraphPad Prism 7.04). O nível de significância adotado em todas as análises foi de 5% de probabilidade ($p < 0,05$).

4 Resultados e Discussão

Na avaliação do número de neutrófilos com metabolismo oxidativo basal, metabolismo oxidativo estimulado e de neutrófilos com função fagocítica estimulados (Tabela

1), observou-se redução dos valores das seis às 96 horas em relação aos basais no Mo. Já no Tr observou-se redução dos valores das seis às 24 horas, com aumento nas 96 horas em relação a avaliação basal. Os dados encontrados neste trabalho coincidem com estudos realizados em humanos e roedores, os quais demonstraram que os opioides podem exercer efeitos imunossupressores bem expressivos. Na contagem diferencial de leucócitos, observou-se aumento do número de neutrófilos segmentados das seis às 96 horas no grupo Mo; no grupo Tr esse aumento ocorreu das seis às 24 horas em relação a avaliação basal, com retorno aos valores basais às 96 horas. Mesmo com o aumento do número de neutrófilos, a função fagocítica e o metabolismo oxidativo demonstraram-se comprometidos. A escala de dor de Glasgow apresentou maior sensibilidade na identificação da dor nos pacientes submetidos à mastectomia radical unilateral e linfonodectomia regional, sendo mais fidedigna a real condição de conforto do paciente, sendo que a EVA permitiu avaliação mais subjetiva e com a necessidade de uma maior experiência por parte do avaliador.

5 Conclusão

Em relação aos resultados da pesquisa o tramadol mostrou-se menos imunossupressor quando comparado à morfina, com menor diminuição da função oxidativa e fagocítica dos neutrófilos em cadelas submetidas a mastectomia radical e linfonodectomia regional. Concluiu-se, também, que a morfina e tramadol permitem analgesia satisfatória em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral e linfonodectomia regional. A escala de dor de Glasgow modificada demonstrou maior sensibilidade na avaliação de dor pós-operatória quando comparada à escala analógica visual.

Tabela 1. Neutrófilos (%) com metabolismo oxidativo basal, metabolismo oxidativo estimulado e com função fagocítica estimulados em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral e linfonodectomia regional antes (Tempo 0) e após a administração de morfina (Mo) ou tramadol (Tr). Valores paramétricos dispostos em média \pm desvio padrão e valores não paramétricos dispostos em mediana e intervalo interquartil.

Grupo	Neutrófilos (%)	Tempo 0	6h	12h	24h	96h
Mo	Metabolismo oxidativo basal	53 ± 8 ^{aA}	39 ± 8 ^{bA}	38 ± 5 ^{bA}	40 ± 5 ^{bA}	37 ± 9 ^{bA}
	Metabolismo oxidativo estimulado	64 ± 7 ^{aA}	44 ± 5 ^{bA}	40 ± 6 ^{bA}	42 ± 5 ^{bA}	42 ± 7 ^{bA}
	Função fagocítica estimulados	70 ± 13 ^{aA}	48 ± 10 ^{bA}	46 ± 7 ^{bA}	40 ± 11 ^{bA}	43 (41-58) ^{bA}
Tr	Metabolismo oxidativo basal	48 ± 16 ^{aA}	28 ± 9 ^{bB}	26 ± 10 ^{bB}	29 ± 15 ^{bA}	55 ± 12 ^{aB}
	Metabolismo oxidativo estimulado	50 ± 14 ^{aB}	40 ± 10 ^{aA}	37 ± 17 ^{aA}	42 ± 16 ^{aA}	51 ± 9 ^a
	Função fagocítica estimulados	66 ± 20 ^{aA}	57 ± 14 ^{aA}	65 (58-72) ^{aB}	59 ± 13 ^{aB}	75 ± 16 ^{aB}

a/b significam diferença entre os tempos no mesmo grupo em relação ao momento basal.

A/B significam diferença entre os grupos no mesmo momento de avaliação.

Referências

AGUIRRE, C., et al. Anestesia convencional e técnica de tumescência em cadelas submetidas à mastectomia. Avaliação da dor pós-operatória. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, [s.l.], v. 66, n. 4, p.1073-1079, ago. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1678-6935>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

SACERDOTE, P. Opioids and the immune system. **Palliative medicine**; 20:s9/s15, Itália, 2006. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1191/0269216306pm1124oa>>. Acesso em: 30 mai. 2017.

Palavras-chave: opioides; imunomodulação; analgesia pós-operatória; cães.

Financiamento

PIBIC/UFFS