

Uso da amantadina como tratamento da dor neuropática: revisão de literatura

Amantadine use as a treatment of neuropathic pain: literature review

ANNA M. MARTINS BARBOSA¹, LUIZA DUARTE PRADO¹, ANTONIO G. DE ANDRADE JUNIOR²,
FERNANDA ORNELES GANDRA³

¹ Discente de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais *campus* Betim

² Discente de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Pelotas

³ Médica Veterinária pós-graduanda em Anestesiologia Veterinária, UFAPE

Palavras-chave: Analgesia; dor crônica; terapia adjuvante; cães; gatos.

Keywords: Analgesia; chronic pain; adjuvant therapy; dogs; cats.

INTRODUÇÃO: A dor é definida como uma sensação desagradável provocada por um estímulo intenso ou doloroso que pode interferir significativamente na qualidade de vida do indivíduo acometido. Um animal que sente dor persistente pode ter dor inflamatória ou neuropática, sendo esta última classificada como síndrome da dor neuropática, que se apresenta como a desordem da dor crônica causada por uma lesão ou uma doença em uma parte do sistema nervoso que normalmente transmite a informação da dor (LIU, 2014). Os principais medicamentos utilizados para o tratamento da dor neuropática são gabapentina, pregabalina, amitriptilina e amantadina (MOORE, 2016; ZILLIOX, 2017). Além disso, estudos indicam que a amantadina pode ser benéfica como componente da analgesia multimodal em cães (KUKANICH, 2013; LASCELLES, 2008; MADDEN et al., 2016). Portanto, o objetivo desta revisão de literatura é apresentar a possibilidade de utilização da Amantadina em pacientes veterinários portadores de dor neuropática, discorrendo sobre a sua farmacologia e o mecanismo de ação do fármaco nesta síndrome. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Bases de dados eletrônicas (*PubMed*, *LILACS*, *Medline* e *Scielo*) foram consultadas, usando as seguintes palavras-chave: Amantadina (*amantadine*) combinada com dor (*pain*) ou dor neuropática (*neuropathic pain*) e cães (*dogs*) ou gatos (*cats*) para esta revisão de literatura. A busca se limitou aos artigos escritos em inglês e português. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A busca identificou, 31, estudos potenciais. Após exclusão das duplicações e dos títulos irrelevantes, foram revisados os títulos e resumos de, 16, artigos. Durante a revisão do resumo, 12, estudos foram excluídos por serem relatos de casos, séries de casos, revisões, estudos em animais de laboratório, idioma diferente do inglês e do português, portanto, 5, estudos que buscaram avaliar o uso da Amantadina em cães e gatos foram incluídos nesta revisão. Amantadina é uma droga antiviral, mas que possui outros efeitos, incluindo o aumento da concentração de dopamina no

Sistema Nervoso Central e também como antagonista de NMDA. Os receptores NMDA estão envolvidos com a sensibilização central e hiperalgesia em síndromes de dor, portanto, o mecanismo de ação da amantadina como antagonista NMDA é baseado na estabilização de canais no estado fechado nesses receptores, assim, atuando na diminuição da sensibilização de dor central, além disso, diminui a tolerância a analgésicos e pode aumentar os efeitos de AINEs, gabapentina e opióides (BUJAK-GIŻYCKA et al., 2012; FISHER, 2000). Portanto, o uso de amantadina pode permitir uma dose mais baixa do opioide e ajuda a aumentar a analgesia fornecida pelo opioide (GAYNOR, 2009). Estudos de farmacocinética em cães e gatos envolvendo Amantadina são escassos e limitados, entretanto, alguns estudos relatam que Amantadina parece ser bem absorvida em cães, cerca de 10% são metabolizado em *N-metilamantadina*, e a meia-vida da amantadina é curta: 5 horas após a administração de 3 mg/kg por via oral e é eliminada em 24 horas por excreção renal (KUKANICH, 2013; NORKUS et al., 2015). Em gatos, a amantadina possui alta biodisponibilidade oral e meia-vida curta: aproximadamente 5,5 horas após 5 mg/kg por via oral (SIAO et al., 2011). Por causa da meia-vida curta, a dosagem a cada 12 horas pode ser necessária em cães e gatos (KUKANICH, 2013). Estudos de segurança não foram relatados especificamente para a amantadina em gatos, porém em cães nenhum efeito foi observado em enzimas ou biomarcadores sanguíneos após a administração de amantadina por até 2 anos, em doses de 8, 40 ou até 80 mg/kg (VERNIER, 1969). Um ensaio clínico randomizado, controlado com placebo e cego avaliou a eficácia de adição de amantadina (3-5 mg/kg por via oral a cada 24 horas) ao meloxicam (0,1 mg/kg) para o manejo de dor por osteoartrite refratária a utilização de AINEs em cães. Uma melhora significativa foi observada no grupo de tratamento com amantadina, sendo esse grupo mais ativo pela avaliação dos tutores no dia 42 de tratamento, mas não nos dias 7 ou 21 (LASCELLES, 2008). Em gatos, um estudo cego, controlado por placebo, randomizado e cruzado avaliou também a eficácia da adição de amantadina na melhora da qualidade de vida de gatos com osteoartrite. Os felinos receberam (5 mg/kg por via oral a cada 24 horas) e foram avaliados pelos tutores, sendo que uma proporção significativamente maior de tutores relatou melhora na qualidade de vida com amantadina em comparação com placebo a partir da segunda e terceira semana de tratamento (SHIPLEY, 2020). **CONCLUSÃO:** A amantadina é um antagonista do receptor NMDA usado no tratamento da dor crônica de cães e gatos. O uso do fármaco apresenta-se como parte de uma estratégia multimodal eficaz no tratamento de dor neuropática em pequenos animais, além de potencializar o uso de opióides e anti-inflamatórios não esteroidais. Mais estudos são necessários para confirmar essas observações e para avaliar a eficácia do uso do medicamento a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- BUJAK-GIŻYCKA, Beata et al. Beneficial effect of amantadine on postoperative pain reduction and consumption of morphine in patients subjected to elective spine surgery. **Pain Medicine**, v. 13, n. 3, p. 459-465, 2012.
- FISHER, Kim; CODERRE, Terence J.; HAGEN, Neil A. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management: preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. **Journal of pain and symptom management**, v. 20, n. 5, p. 358-373, 2000.
- KUKANICH, Butch. Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: an evidence-based approach. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 43, n. 5, p. 1109-1125, 2013.
- LASCELLES, B. Duncan. X. et al. Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 1, p. 53-59, 2008.
- LIU, Fangting; YUAN, Hongbin. Role of glia in neuropathic pain. **Frontiers in Bioscience**, v. 19, p. 798-807, 2014.
- MADDEN, Megan; GURNEY, Matthew; BRIGHT, Steve. Amantadine, an N-Methyl-D-Aspartate antagonist, for treatment of chronic neuropathic pain in a dog. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 41, n. 4, p. 440-441, 2014.
- MOORE, Sarah A. Managing neuropathic pain in dogs. **Frontiers in veterinary science**, v. 3, p. 12, 2016.
- NORKUS, Christopher. et al. Pharmacokinetics of oral amantadine in greyhound dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 38, n. 3, p. 305-308, 2015.
- SHIPLEY, Hilary et al. Owner evaluation of quality of life and mobility in osteoarthritic cats treated with amantadine or placebo. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1098612X20967639, 2020.
- SIAO, Kristine. T. et al. Pharmacokinetics of amantadine in cats. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 34, n. 6, p. 599-604, 2011.
- ZILLIOX, L.A. Neuropathic pain. Continuum: **American Academy of Neurology**. V. 23, p. 512-532, 2017.
- GAYNOR, James S. Other Drugs used to treat pain. In.: JAMES S. Gaynor; WILLIAM W. Muir. **Handbook of Veterinary Pain Management**, v. 2, p. 260-276, 2009.
- VERNIER, VG. et al. The toxicologic and pharmacologic properties of amantadine hydrochloride. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 15, p. 642-665, 1969.