



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeitos da memantina sobre a recuperação, funções cognitivas e dor após a anestesia com propofol



Ulku Emik, Yusuf Unal, Mustafa Arslan* e Cengiz Bekir Demirel

Department of Anesthesiology and Reanimation, School of Medicine, Gazi University, Ankara, Turquia

Recebido em 15 de dezembro de 2014; aceito em 10 de março de 2015

Disponível na Internet em 18 de julho de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Memantina;
Anestesia;
Recuperação;
Propofol;
DCPO

Resumo

Objetivos: A disfunção cognitiva no pós-operatório refere-se a problemas associados ao pensamento e à memória que são frequentemente manifestados após uma cirurgia de grande porte. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da memantina administrada por via intraperitoneal sobre a recuperação, as funções cognitivas e a dor após a anestesia com propofol.

Métodos: O estudo foi feito no Laboratório de Pesquisa com Animais da Universidade de Gazi, Ankara, Turquia, em janeiro de 2012. Vinte e quatro ratos albinos do sexo feminino, adultos, da linhagem Wistar, com 170-270 g, foram treinados durante 300 segundos no labirinto radial de oito braços (LRB) durante três dias. O Grupo P recebeu 150 mg/kg⁻¹ de propofol por via intraperitoneal (IP), o Grupo H recebeu 1 mg/kg⁻¹ de memantina IP e o Grupo MP recebeu 1 mg/kg⁻¹ de memantina IP antes da administração de 150 mg/kg⁻¹ de propofol (IP). O grupo controle recebeu apenas solução salina IP. Os valores do LRB e da placa quente foram obtidos após a recuperação dos grupos que receberam propofol e 30 minutos após a administração dos fármacos nos outros dois grupos.

Resultados: O tempo de recuperação do Grupo MP foi significativamente menor do que o do Grupo P ($p < 0,001$) e o número de entradas e saídas do LRB do Grupo MP foi significativamente maior durante a primeira hora, em comparação com o Grupo P ($p < 0,0001$). Os valores da placa quente, por outro lado, foram significativamente maiores em todos os grupos, em comparação com os valores do grupo controle, exceto pelo Grupo c ($p < 0,0001$).

Conclusão: No presente estudo, memantina proporcionou tempos mais curtos de recuperação, funções cognitivas melhores e reduziu a dor no pós-operatório. A partir deste estudo, descobrimos que a memantina tem efeitos benéficos sobre a recuperação, as funções cognitivas e a dor após anestesia com propofol.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mails: marслан36@yahoo.com, mustarslan@gmail.com (M. Arslan).

KEYWORDS

Memantine;
Anesthesia;
Recovery;
Propofol;
POCD

The effects of memantine on recovery, cognitive functions, and pain after propofol anesthesia**Abstract**

Objectives: Postoperative cognitive dysfunction refers to the problems associated with thought and memory that are often experienced after major surgery. The aim of this study is to evaluate the effects of intraperitoneally administered memantine on recovery, cognitive functions, and pain after propofol anesthesia.

Methods: The study was conducted in Gazi University Animal Research Laboratory, Ankara, Turkey in January 2012. Twenty-four adult female Wistar Albino rats weighing 170–270 g were educated for 300 s in the radial arm maze (RAM) over three days. Group P was administered 150 mg kg⁻¹ of intraperitoneal (IP) propofol; Group M was given 1 mg kg⁻¹ of IP memantine; and Group MP was given 1 mg kg⁻¹ of IP memantine before being administered 150 mg kg⁻¹ of IP propofol. The control group received only IP saline. RAM and hot plate values were obtained after recovery from the groups that received propofol anesthesia and 30 min after the administration of drugs in other two groups.

Results: The duration of recovery for Group MP was significantly shorter than Group P ($p < 0.001$), and the number of entries and exits in the RAM by Group MP was significantly higher during the first hour when compared to Group P ($p < 0.0001$). Hot plate values, on the other hand, were found to be significantly increased in all groups when compared to the control values, aside from Group C ($p < 0.0001$).

Conclusion: In this study, memantine provided shorter recovery times, better cognitive functions, and reduced postoperative pain. From this study, we find that memantine has beneficial effects on recovery, cognitive functions, and pain after propofol anesthesia.

© 2015 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO) refere-se a distúrbios que se desenvolvem durante o período pós-operatório e que afetam a atenção, consciência, orientação, percepção, avaliação e o discernimento. Embora a etiologia da DCPO ainda não tenha sido adequadamente explicada, descobriu-se que muitos fatores são responsáveis. Mais recentemente, o desequilíbrio nos sistemas de neurotransmissores, como acetilcolina, serotonina, glutamato e aspartato, durante o período pré-operatório tem sido o fator mais comumente atribuído.¹⁻³

Os efeitos do sistema nicotínico sobre a aprendizagem, memória e cognição foram mostrados em estudos com seres humanos e animais.⁴ Esses efeitos influenciam diretamente a atenção e afetam também a aprendizagem e a memória ao facilitar a liberação de acetilcolina, glutamato, dopamina, noradrenalina, serotonina e ácido gama-aminobutírico (GABA) a partir dos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) pré-sinápticos.⁴

Propofol é um agente hipnótico de uso frequente que potencializa o fluxo de cloreto de GABA ao conectar-se à subunidade- β no receptor de GABA. As subunidades alfa e gama (γ_2) também parecem contribuir para a modulação do efeito de propofol no receptor de GABA. Como resultado desse efeito sobre os receptores de GABA_A no hipocampo, propofol inibe a liberação de ACh no hipocampo e córtex pré-frontal. Isso parece ser significativo nos efeitos

sedativos de propofol. Propofol difunde a inibição em N-metil-D-aspartato (NMDA), um subtipo do receptor de glutamato, através da modulação do mecanismo de ativação dos canais de sódio. Assim, contribui para os efeitos no sistema nervoso central (SNC). Propofol também é eficaz nos receptores de GABA_A e glicina no corno dorsal da medula espinal e a modulação desses receptores é conhecida por resultar em disfunção cognitiva. Relatou-se que propofol inibe as funções cognitivas por até seis horas (h).^{5,6}

Memantina é um antagonista não competitivo do receptor com uma afinidade baixa que inibe a ativação patológica dos receptores de NMDA sem alterar suas funções fisiológicas.⁷ Memantina mostrou capacidade para reverter as alterações que se desenvolvem na plasticidade sináptica de modelos animais após seu uso ter sido sugerido para vários distúrbios neurológicos.⁸ O uso de memantina produziu resultados positivos na aprendizagem, memória, dor e nos efeitos neuroprotetores em estudos clínicos.⁹ Como resultado, memantina foi enviada à *Food and Drug Administration* (FDA) em 2003 para aprovação para o tratamento da doença de Alzheimer. Existem também estudos que investigaram o uso de memantina no tratamento de dor crônica,¹⁰ nos quais se demonstrou que memantina diminuiu a dor de neuropatia diabética em ratos.¹¹

No presente estudo, os efeitos da administração de memantina antes da anestesia de propofol sobre a recuperação, as funções cognitivas e a dor aguda foram avaliados.

Material e métodos

Protocolo para uso experimental e em animais

Este estudo foi conduzido no laboratório de pesquisa em animais da Universidade de Gazi em janeiro de 2012 com a aprovação do Comitê de Ética em Experimentação Animal. Todos os procedimentos foram feitos de acordo com os padrões aceitos das Diretrizes para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório.

Vinte e quatro fêmeas adultas de ratos Wistar albinos com 170-270 g foram usadas. Os ratos foram mantidos em ambiente claro/escuro por períodos alternados de 24 h até o início do estudo para permitir a adaptação ambiental. Os sujeitos foram deixados em um ambiente de luz e calor padronizado e alimentados com ração padrão. Não houve restrição ao acesso à água, mas os ratos foram privados de alimento por 2 h antes do estudo.

Todos os ratos foram pesados e os resultados foram registrados para todos os grupos. Após a privação de alimento por duas horas antes do estudo, a ração foi colocada na extremidade de cada braço do labirinto radial de braços (LRB). Os ratos foram treinados por 300 segundos nos três primeiros dias do estudo e os tempos de entrada e saída dos ratos nos braços do LRB foram registrados. Os valores basais do LRB e da placa quente foram medidos para todos os ratos no quarto dia do estudo e depois os ratos foram randomicamente distribuídos em quatro grupos.

No Grupo C (grupo controle, $n = 6$), cada rato recebeu 1 ml de cloreto de sódio a 0,9% (solução salina) por via intraperitoneal (IP). Os ratos foram colocados no LRB 30 minutos após a administração da solução salina IP e os tempos de entrada e de saída nos braços no início T_0 , 1 h (T_1) e 2 h (T_2), bem como as durações sobre a placa quente, foram medidos e registrados.

No Grupo M (grupo memantina, $n = 6$), uma dose de 1 mg kg^{-1} de memantina (cloridrato de memantina, Sigma-Aldrich Chemie, St. Louis, MO, EUA) em 1 ml de solução salina foi administrada IP. Trinta minutos após a administração de memantina, os ratos foram colocados no LRB. Os tempos de entrada e saída nos braços em T_0 , T_1 e T_2 e as durações sobre a placa quente foram medidos e registrados.

O Grupo P (grupo propofol, $n = 6$) recebeu 150 mg kg^{-1} de propofol a 1% IP (propofol 1%, Fresenius Kabi AB, Alemanha) e o tempo de aplicação foi registrado para todos os ratos. Os ratos foram deixados a se recuperar e, em seguida, a recuperação foi avaliada com um teste de pinçamento da cauda (aperto da cauda a 3-4 cm da base por 30 s com um fórceps de "dique de borracha")¹² e o tempo de recuperação foi registrado. Os ratos foram colocados no LRB após a recuperação. A primeira mensuração após a recuperação foi registrada como hora zero (T_0), seguida da mensuração na primeira hora (T_1) e segunda hora (T_2).

O Grupo MP (grupo memantina + propofol, $n = 6$) recebeu 1 mg kg^{-1} de memantina IP e 30 minutos depois 150 mg kg^{-1} de propofol IP. O tempo de aplicação de propofol foi registrado para todos os ratos. Os ratos foram deixados a se recuperar, a recuperação foi avaliada com o teste de pinçamento da cauda e o tempo de recuperação foi registrado. Os ratos foram colocados no LRB após a recuperação.

A primeira mensuração após a recuperação foi registrada como hora zero (T_0), seguida da mensuração na primeira hora (T_1) e segunda hora (T_2).

O labirinto radial de oito braços

O labirinto radial de oito braços é formado por uma plataforma central de *plexiglass* que mede 30 cm com oito braços equidistantes que se irradiam para fora (p. ex., $80 \text{ cm} \times 12,5 \text{ cm}$) com uma altura de 66 cm. As áreas em torno do labirinto são visíveis para permitir a orientação dos ratos e os ratos usam essas pontas para se deslocar. Para este estudo, o LRB foi colocado sobre uma mesa a 90 cm do chão.

Teste da placa quente para avaliar a dor aguda

A superfície da placa de alumínio foi aquecida até 55°C . Cilindros de vidro foram usados para garantir que os ratos permanecessem na região aquecida sem limitar a capacidade de movimento. Movimentos como os de elevação das patas, saltos, lambadura e andar para trás foram aceitos como positivos e os tempos desde a primeira colocação até o primeiro movimento positivo foram registrados. O teste era encerrado após 25 s para evitar danos aos tecidos.

Análise estatística

Foi feita com o programa estatístico SPSS 12.0 e os seguintes testes: a análise estatística dos dados foi apresentada como média \pm desvio padrão (mínimo-máximo); $p < 0,05$ foi aceito como significativo em todas as análises estatísticas; um valor- $p < 0,033$ (0,1/3) foi aceito como significativo nas avaliações com correções de Bonferroni. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi feito para os parâmetros mensuráveis para identificar as distribuições normais.

Em grupos independentes, as diferenças entre os grupos foram testadas com o teste de Kruskal-Wallis e o teste de Mann-Whitney, com uma correção de Bonferroni usada para detectar os grupos que geraram diferenças quando identificadas.

Resultados

Os pesos corporais (g) dos sujeitos foram semelhantes em todos os grupos.

A duração do teste de pinçamento da cauda foi significativamente menor no Grupo MP, quando comparado com o Grupo P (tabela 1).

As mensurações iniciais da placa quente foram semelhantes em todos os grupos (tabela 1). Os valores da placa quente foram significativamente maiores em todos os tempos avaliados nos grupos M, P e MP em comparação com o Grupo C.

Os valores do LRB foram semelhantes entre os grupos nos dias anteriores à administração da anestesia (tabela 2).

Os tempos de entrada e saída em T_0 , T_1 e T_2 foram significativamente menores no Grupo P quando comparado com o Grupo C ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p = 0,029$; respectivamente). Apenas no Grupo MP os tempos de entrada e saída em T_0

Tabela 1 Pinçamento de cauda e dados da placa quente para todos os grupos [média ± DP (mínimo-máximo)]

	Grupo C (n=6)	Grupo M (n=6)	Grupo P (n=6)	Grupo MP (n=6)	p
Pinçamento de cauda (min)	–	–	229,50 ± 25,11 (215–278)	152,20 ± 25,13 ^b (125–175)	0,001
Placa quente, basal (s)	4,82 ± 2,03 (2,3–8,2)	5,50 ± 2,63 (3,1–9,9)	6,98 ± 1,82 (4,6–9)	6,08 ± 2,03 (3,6–9,5)	0,374
Placa quente, T ₀ (s)	6,03 ± 2,23 (3,3–8,6)	17,94 ± 8,26 ^{a,c} (7,7–25)	22,98 ± 4,94 ^{a,c} (12,9–25)	23,40 ± 3,58 ^{a,c} (17,0–25)	< 0,0001
Placa quente, T ₁ (s)	5,83 ± 1,99 (3,3–7,9)	23,98 ± 2,95 ^{a,c} (18–25)	17,42 ± 7,66 ^{a,c} (5,5–25)	20,00 ± 7,87 ^{a,c} (7–25)	< 0,0001
Placa quente, T ₂ (s)	5,73 ± 1,91 (3,3–7,9)	24,17 ± 2,04 ^{a,c} (20–25)	18,67 ± 6,65 ^{a,c} (8–25)	17,30 ± 8,95 ^{a,c} (6–25)	< 0,0001

^a p < 0,05 (comparado com Grupo C).

^b p < 0,05 (comparado com Grupo P).

^c p < 0,05 (comparado com a mensuração da placa quente).

foram significativamente menores quando comparados com os do Grupo C (p=0,001).

Os tempos de entrada e saída em T₀ e T₁ foram significativamente menores no Grupo P quando comparado com o Grupo M (p < 0,0001; p < 0,0001; respectivamente). Apenas no Grupo MP os tempos de entrada e saída em T₀ foram significativamente menores quando comparados com os do Grupo M (p < 0,0001) e apenas no Grupo MP os tempos de entrada e saída em T₁ foram significativamente menores quando comparados com os do Grupo P (p = 0,030).

Os resultados para a avaliação de cada grupo são os seguintes:

1. Os tempos de entrada e de saída foram semelhantes entre as mensurações do primeiro dia e as outras mensurações no Grupo C e no Grupo M.
2. No grupo P, os tempos de entrada e saída em T₀ e T₁ foram significativamente menores (p = 0,011; p = 0,011; respectivamente).

3. No Grupo MP, os tempos de entrada e saída foram significativamente menores apenas em T₀ (p = 0,006) (tabela 2).

Discussão

Este estudo, que avaliou o efeito de memantina na recuperação pós-operatória e dor em ratos, revelou uma diminuição do tempo de recuperação e na recuperação das funções cognitivas. Memantina também foi eficaz no manejo da dor aguda.

Em estudos clínicos, é difícil uma padronização dos fatores peri- e pós-operatórios associados a funções cognitivas no pós-operatório devido aos diferentes parâmetros envolvidos, incluindo o tipo de cirurgia, a distribuição por idade, a interação de anestesia, a presença de hemorragia resultante de uma cirurgia e a possibilidade de infecção. Enquanto os efeitos da anestesia na função cognitiva foram demonstrados em estudos experimentais anteriores,¹³ este estudo

Tabela 2 Dados de entradas e saídas do labirinto radial de oito braços em todos os grupos [média ± DP (mínimo-máximo)]

	Grupo C (n=6)	Grupo M (n=6)	Grupo P (n=6)	Grupo MP (n=6)	p
Dia 1 (entrada-saída) (s)	7,50 ± 3,21 (2–11)	6,33 ± 1,63 (4–8)	7,67 ± 2,58 (5–12)	7,50 ± 4,03 (0–11)	0,858
Dia 2 (entrada-saída) (s)	5,50 ± 3,27 (1–11)	6,17 ± 3,13 (3–11)	8,00 ± 4,19 (4–15)	5,83 ± 3,49 (0–10)	0,625
Dia 3 (entrada-saída) (s)	5,67 ± 2,16 (2–8)	4,00 ± 1,41 (2–6)	6,00 ± 4,60 (0–11)	6,50 ± 4,76 (0–11)	0,649
Tempo T ₀ (entrada-saída) (s)	6,00 ± 2,97 (3–11)	6,83 ± 2,48 (3–10)	0,17 ± 0,40 ^{a,b,d} (0–1)	0,00 ± 0,00 ^{a,b,d} (0–0)	< 0,0001
Tempo T ₁ (entrada-saída) (s)	5,67 ± 2,33 (3–9)	5,50 ± 1,38 (3–7)	0,0 ± 0,0 ^{a,b,d} (0–0)	2,60 ± 2,07 ^c (0–5)	< 0,0001
Tempo T ₂ (entrada-saída) (s)	5,50 ± 2,07 (3–8)	4,17 ± 1,72 (2–7)	2,17 ± 1,83 ^a (0–5)	2,40 ± 1,52 (0–4)	0,017

^a p < 0,05 (comparado com Grupo C).

^b p < 0,05 (comparado com Grupo M).

^c p < 0,05 (comparado com Grupo P).

^d p < 0,05 (comparado com a mensuração do 1º dia).

adotou o método de LRB, no qual apenas o parâmetro do agente anestésico é alterado e todos os outros fatores são padronizados.

O LRB é um método frequentemente usado para avaliar as funções cognitivas em modelos animais experimentais.¹³ Culley et al.¹³ usaram um LRB com 12 braços em um estudo que avaliou os efeitos do óxido nítrico sobre distúrbios de aprendizagem em ratos. Como no presente estudo, os autores também deixaram os ratos por 10 min durante três dias consecutivos no LRB para medir os níveis de adaptação e de aprendizado, de onde puderam deduzir que a anestesia geral prejudicou reversivelmente a memória espacial aprendida anteriormente em ratos mais velhos.

A disfunção cognitiva pós-operatória é atribuída ao uso de anestésicos tanto de infusão venosa (iv) quanto inalatórios, que se acredita causarem alterações estruturais de longa duração no SNC, pois não podem ser identificados no sangue vários dias após a administração. Os agentes anestésicos administrados durante a cirurgia alteram o estado comportamental do paciente e afetam a atividade cerebral em pelo menos dois mecanismos. O primeiro é descrito como o efeito dose-dependente sobre o cérebro e o segundo é a inibição da atividade neuronal específica da região, perturbação das relações funcionais e perturbação do plexo neural.¹⁴ Esses canais de íons mediados por neurotransmissores, especialmente os canais de GABA, glutamato e NMDA, são modulados por muitos agentes anestésicos e diagnosticados como alvos dos agentes anestésicos e receptores em ambas as áreas sináptica e extrassináptica.¹⁵

Uma análise do propofol usado neste estudo revela que seus efeitos sedativos estão relacionados com sua potencialização do fluxo de cloreto através da ligação à subunidade-beta do receptor de GABA_A do hipocampo e com a prevenção da liberação de ACh a partir do hipocampo e córtex pré-frontal. Além disso, o propofol estimula a inibição difusa nos receptores de NMDA, que são os subtipos de receptores de glutamato, através da modulação do mecanismo de ativação dos canais de sódio.⁵ A modulação desses receptores é conhecida por produzir DCPO; consequentemente, há muitos estudos que confirmam o papel de propofol no desenvolvimento de DCPO. Kunimatsu et al.¹⁶ observaram DCPO em pacientes submetidos à cirurgia oral sob anestesia com propofol. Em outro estudo que corrobora esse achado, Nishikawa et al.¹⁷ identificaram um escore mais elevado de delírio no pós-operatório em um grupo de pacientes que recebeu anestesia peridural com propofol em comparação com sevoflurano para cirurgia laparoscópica. Larsen et al.¹⁸ conduziram um estudo das funções cognitivas e recuperação após propofol, desflurano e sevoflurano em 60 pacientes ASA I-II; os resultados desse estudo mostraram que os pacientes do grupo propofol acordaram e se recuperaram mais rapidamente do que os pacientes anestesiados com desflurano ou sevoflurano. Desflurano e sevoflurano mostraram efeitos semelhantes, embora o tempo até o despertar tenha sido menor entre aqueles anestesiados com desflurano. À luz desses estudos, nossa intenção foi fazer este estudo com anestesia com propofol, que é conhecido por causar DCPO e que permite a rápida recuperação da anestesia. Outra razão para a escolha de propofol como agente anestésico foi o seu mecanismo que afeta a inibição difusa dos receptores de NMDA, de GABA_A e de acetilcolina e a

hipótese de que esses efeitos são revertidos pela memantina, que é um antagonista do receptor de NMDA.

Uma pesquisa de estudos anteriores não obteve dados sobre o efeito de memantina sobre a disfunção cognitiva após a recuperação da anestesia com propofol. Por essa razão, a intenção foi avaliar os efeitos de memantina após a recuperação da anestesia com propofol sobre as funções cognitivas e a dor em modelo de rato com uma variação mínima nas variáveis e com um único parâmetro variável com propofol como o agente anestésico.

Memantina, um antagonista de NMDA, foi primeiramente testada em modelos animais por Bigamous, que demonstrou melhoria nas funções cognitivas e déficits na plasticidade neuronal.¹⁹ Memantina é um antagonista do receptor de NMDA que é um anestésico não dissociativo. Tem uma cinética rápida de abertura de canal e é um poderoso bloqueador de canal dependente de voltagem com uma afinidade menor para o canal receptor de NMDA.²⁰ Em contraste com outros antagonistas do receptor de NMDA com efeitos anestésicos dissociativos, memantina tem diferentes propriedades farmacológicas. Essa propriedade peculiar permite que memantina ative os receptores patológicos de NMDA, sem qualquer efeito sobre os receptores fisiológicos de NMDA, que têm um papel crucial na memória e aprendizagem.²¹

Memantina foi aprovada para o tratamento da doença de Alzheimer pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) na Europa em 2002 e pela FDA nos Estados Unidos em 2003.⁸ Desde então, memantina tem demonstrado melhorar o desempenho em estudos de vários modelos farmacológicos de aprendizagem e memória e verificou-se ser útil em pacientes com doença de Alzheimer.²² O efeito de memantina nas funções cognitivas em casos de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, vem sendo estudado com o uso de diferentes métodos de aplicação e em doses diferentes. Uma administração aguda de memantina em uma dose de 5 mg kg⁻¹ não teve efeito sobre o comportamento ou funções motoras;²³ porém, a administração de uma dose de 10 mg kg⁻¹ resultou em hiperlocomoção e deterioração em um teste "tarefa motivada por comida". Uma única dose de 20 mg kg⁻¹ de memantina provoca ataxia.^{24,25}

Quando foi administrada em doses de 20 mg kg⁻¹ e 10 mg kg⁻¹ antes do período de aprendizagem em um teste de evitamento passivo, memantina demonstrou deteriorar o comportamento de aprendizagem e deter a memória.²⁶ Esses resultados sugerem que memantina produz resultados benéficos em doses baixas, mas tem efeitos prejudiciais sobre o comportamento em doses elevadas.²⁷ Em um estudo que envolveu a administração de donazepil e rimonabant, conhecidos por causar distúrbios cognitivos, a aprendizagem de novos comportamentos foi testada com o LRB. Memantina em doses de 0,1 mg kg⁻¹, 0,3 mg kg⁻¹ e 0,56 mg kg⁻¹ mostrou diminuir os erros em testes no LRB, mas aumentou os déficits em doses de 1,0 mg kg⁻¹, 3,0 mg kg⁻¹ e 10 mg kg⁻¹.²⁸

O presente estudo envolveu a administração de memantina IP em doses de 1 mg kg⁻¹. Portanto, os efeitos de outras doses não puderam ser previstos e um estudo semelhante com diferentes doses de memantina deve ser conduzido.

Em geral, a recuperação da anestesia é determinada pela velocidade na qual as concentrações de agente anestésico diminuem no tecido cerebral e pela taxa de eliminação do

fármaco.²⁹ A partir do resultado do presente estudo, podemos deduzir que a recuperação rápida da anestesia com propofol obtida nos ratos que receberam memantina foi devida à interação comum de ambos os agentes no receptor de NMDA, e não ao aumento da taxa de eliminação. Em estudo que corrobora o efeito dessa interação no nível da anestesia, Brosnan et al.³⁰ usaram picrotoxina, um antagonista do receptor de GABA_A, em ratos anestesiados com isoflurano e, em seguida, administraram um antagonista do receptor de NMDA, MK-801 (dizocilpina), aos ratos. Quando avaliaram a concentração alveolar mínima (CAM) de isoflurano com um teste padrão de pinçamento da cauda, descobriram que a picrotoxina aumentou a CAM de isoflurano, enquanto o MK-801 *iv* diminuiu a CAM de isoflurano. Os autores concluíram que a inibição do receptor de NMDA desempenhou um papel importante na imobilização anestésica e que o uso de antagonistas de NMDA afetou a CAM. Em estudo conduzido por Kuroda et al.³¹ sobre os efeitos de dizocilpina (antagonista do receptor de NMDA) na CAM de isoflurano, os autores descobriram que MK-801 diminuiu a CAM de isoflurano devido à interação do receptor através de GABA.

Este estudo também avaliou os efeitos de antagonistas do receptor de NMDA sobre as funções cognitivas. Quando as funções cognitivas foram analisadas na configuração do LRB em intervalos de uma hora após o despertar, não observamos qualquer movimento de busca nos ratos que receberam apenas propofol; no entanto, movimentos de busca foram observados durante a primeira hora no Grupo MP ($p < 0,0001$). Os movimentos de busca começaram no grupo propofol durante a segunda hora, sem diferenças perceptíveis entre os grupos. Em um estudo para avaliar a recuperação cognitiva através de uma série de testes de atenção, planejamento, memória tardia e fala, Sanou et al.⁶ descobriram que a recuperação cognitiva de propofol levou entre 1 e 3 h após a anestesia geral e que a recuperação para um estado pré-anestésico levou 6 h. Marshall et al.,³² em estudo semelhante de propofol e alfentanil, descobriram que os níveis de memória de palavras diminuíram por 5 h. Embora o último estudo tenha sido conduzido com seres humanos, a recuperação de propofol em nosso estudo teve início durante a primeira hora nos ratos que receberam memantina e durante a segunda hora nos ratos que não receberam memantina. As mensurações neste estudo foram limitadas a 2 h após a recuperação da anestesia, o que significa que o tempo necessário para atingir um estado pré-anestésico não foi avaliado.

Podemos deduzir a partir deste estudo que os receptores de NMDA desempenham um papel significativo na formação de redes neuronais durante a memória, aprendizagem e desenvolvimento no cérebro de mamíferos. Como a formação dessas redes acontece em algumas funções fisiológicas, como a plasticidade sináptica e formação de sinapses, os receptores são benéficos para explicar a DCPO. Este estudo revelou que a administração de memantina é benéfica na recuperação das funções cognitivas após a anestesia.

Outra questão de nosso estudo foi o efeito de memantina sobre a dor aguda. Grande et al.³³ demonstraram em um estudo clínico que memantina foi eficaz na eliminação da dor neuropática em pacientes após a ressecção de tumor espinhal metastático.^{11,33} Os potenciais usos de memantina no tratamento de dor crônica e neuropática despertaram o interesse em saber se memantina também pode ser eficaz

no tratamento da dor relacionada ao estresse. O método da placa quente com um calor padrão de 52 °C foi usado para administrar dor aguda e os níveis basais de dor medidos antes da administração de memantina eram semelhantes em todos os grupos. Mensurações seriadas em intervalos de uma hora foram feitas e demonstraram que a duração da resposta à dor nos grupos que receberam memantina, propofol e memantina + propofol foi significativamente mais longa, em comparação com os valores basais em cada grupo e em comparação com o grupo controle ($p < 0,0001$); porém, não houve diferença significativa entre os grupos memantina, propofol e memantina + propofol. Esse quadro clínico revela que memantina também é eficaz no tratamento de dor aguda. Como propofol também é conhecido por ter algumas propriedades analgésicas,⁵ isso pode explicar a semelhança entre os grupos.

No projeto do estudo, permitimos que os ratos permanecessem sobre a placa quente por no máximo 25 segundos quando avaliamos os efeitos analgésicos da droga, o que significava que não foi possível identificar com certeza se propofol e memantina têm qualquer efeito analgésico aditivo. Não foi possível fazer uma interpretação porque os tempos dos três grupos foram semelhantes. Como os efeitos analgésicos foram acompanhados por apenas 2 h, os efeitos dos medicamentos sobre os tempos de analgesia não puderam ser avaliados de forma clara. Em um estudo que avaliou os efeitos de memantina sobre a dor aguda, Park et al.³⁴ demonstraram que a administração IP de memantina em dose de 10 mg kg⁻¹ (10 vezes a dose administrada em nosso estudo) 30 min antes de fazer um modelo de dor trigeminocervical com uma injeção de formalina resultou em diminuição dos escores de dor. Em contraste com o presente estudo, em um estudo de ratos conduzido por Zhan e Brennan,³⁵ no qual memantina foi usada para o controle da dor no pós-operatório, incisões plantares foram produzidas em ratos e memantina foi aplicada intratecalmente por meio de cateter intratecal sem resultados benéficos. Em estudo comparativo para avaliar os efeitos anestésicos locais de memantina, Chen et al.³⁶ sugeriram que memantina produziu melhores efeitos analgésicos locais em comparação com lidocaína e que os receptores de NMDA contribuíram para esse efeito analgésico.

Conclusão

Observamos que a administração intraperitoneal de memantina em ratos antes da administração de anestesia com propofol facilitou a recuperação da anestesia e que teve efeitos positivos sobre as funções cognitivas e dor aguda. Esse tema pode se beneficiar de uma avaliação mais aprofundada em estudos futuros.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

1. Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *Br J Anaesth.* 1998;81:449–62.

2. Wu CL, Hsu W, Richman JM, et al. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29:257–68.
3. Selnes OA, McKhann GM. Cognitive changes after coronary artery bypass surgery. *Curr Opin Psychiatry.* 2002;15:285–90.
4. Işık B. Relation of the anesthesia and cognitive functions. *Turkiye Klinikleri J Anesth Reanim.* 2004;2:94–102.
5. Miller RD. Miller's anesthesia. *Intravenous anesthetics*, 7th ed; 2010. p. 317–77 [Chapter 26].
6. Sanou J, Goodall G, Capuron L, et al. Cognitive sequelae of propofol anaesthesia. *Neuroreport.* 1996;7:1130–2.
7. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data. *Neuropharmacol.* 1999;38:735–67.
8. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Libr.* 2009;1:1–43.
9. Berrino L, Oliva P, Massimo F, et al. Antinociceptive effect in mice of intraperitoneal N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the formalin test. *Eur J Pain.* 2003;7:131–7.
10. Lipton SA. Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *J Alzheimers Dis.* 2004;6:61–74.
11. Villetti G, Bergamaschi M, Bassani F, et al. Antinociceptive activity of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist N-(2-Indanyl)-glycinamide hydrochloride (CHF3381) in experimental models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306:804–14.
12. Katz RJ, Roth K. Tail pinch-induced stress arousal facilitates brain stimulation reward. *Physiol Behav.* 1979;42:193–4.
13. Culley DJ, Baxter M, Yukhananov R, et al. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats. *Anaesth Analg.* 2003;96:1004–9.
14. Heinke W, Koelsch S. The effects of anesthetics on brain activity and cognitive function. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18:625–31.
15. Hemmings HC Jr, Akabas MH, Goldstein PA, et al. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26:503–10.
16. Kunimatsu T, Misaki T, Hirose N, et al. Postoperative mental disorder following prolonged oral surgery. *J Oral Sci.* 2004;46:71–4.
17. Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, et al. Recovery characteristics and post-operative delirium after long-duration laparoscope-assisted surgery in elderly patients: propofol-based vs. sevoflurane-based anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:162–8.
18. Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg.* 2000;90:168–74.
19. Möbius HJ. Pharmacologic rationale for memantine in chronic cerebral hypoperfusion, especially vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999;3:172–8.
20. Parsons CG, Quack G, Bresink I, et al. Comparison of the potency, kinetics and voltage-dependency of a series of uncompetitive NMDA receptor antagonists in vitro with anticonvulsive and motor impairment activity in vivo. *Neuropharmacology.* 1995;34:1239–58.
21. Zajaczkowski W, Quack G, Danysz W. Infusion of (+)-MK-801 and memantine – contrasting effects on radial arm maze learning in rats with entorhinal cortex lesion. *Eur J Pharmacol.* 1996;296:239–46.
22. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:1333–41.
23. Van Dam D, Abramowski D, Staufienbiel M, et al. Symptomatic effect of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine on cognitive deficits in the APP23 model. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;180:177–90.
24. Creeley C, Wozniak DF, Labruyere J, et al. Low doses of memantine disrupt memory in adult rats. *J Neurosci.* 2006;26:3923–32.
25. Sukhanov IM, Zakharova ES, Danysz W, et al. Effects of NMDA receptor channel blockers. MK-801 and memantine, on locomotor activity and tolerance to delay of reward in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Behav Pharmacol.* 2004;15:263–71.
26. Réus GZ, Valvassori SS, Machado RA, et al. Acute treatment with low doses of memantine does not impair aversive, non-associative and recognition memory in rats. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2008;376:295–300.
27. Yudea CM, Dong H, Csernansky JG. Anti-dementia drugs and hippocampal dependent memory in rodents. *Behav Pharmacol.* 2007;18:347–63.
28. Wise LE, Lichtman AH. The uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine prolongs spatial memory in a rat delayed radial arm maze memory task. *Eur J Pharmacol.* 2007;575:98–102.
29. Morgan G, Mikhail M, Murray M. *Clinical anesthesiology*. 4th ed. Los Angeles: McGraw-Hill Companies Inc.; 2008. p. 155–78.
30. Brosnan RJ. GABA(A) receptor antagonism increases NMDA receptor inhibition by isoflurane at a minimum alveolar concentration. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38:231–9.
31. Kuroda Y, Strebel S, Rafferty C, et al. Neuroprotective doses of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists profoundly reduce the minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) for isoflurane in rats. *Anesth Analg.* 1993;77:795–800.
32. Marshall CA, Jones RM, Bajorek PK, et al. Recovery characteristics using isoflurane or propofol for maintenance of anaesthesia: a double-blind controlled trial. *Anaesthesia.* 1992;47:461–6.
33. Grande LA, O'Donnell BR, Fitzgibbon DR, et al. Ultra-low dose ketamine and memantine treatment for pain in an opioid-tolerant oncology patient. *Anesth Analg.* 2008;107:1380–3.
34. Park JW, Suh GI, Shin HE, et al. Influence of memantine on nociceptive responses of the trigeminocervical complex after formalin injection. *Cephalalgia.* 2012;32:308–16.
35. Zahn PK, Brennan TJ. Lack of effect of intrathecally administered N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in a rat model for postoperative pain. *Anesthesiology.* 1998;88:143–56.
36. Chen YW, Chu CC, Chen YC, et al. The local anesthetic effect of memantine on infiltrative cutaneous analgesia in the rat. *Anaesth Analg.* 2011;113:191–5.