



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**USO DA TRAZODONA COMO MEDICAÇÃO ANSIOLÍTICA EM CÃES:
REVISÃO DE LITERATURA**

André Tiago Ibiapina Parente

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

BRASÍLIA – DF
Março/2022



ANDRÉ TIAGO IBIAPINA PARENTE

**USO DA TRAZODONA COMO MEDICAÇÃO ANSIOLÍTICA EM CÃES:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao programa de Pós- Graduação na modalidade de Residência *lato sensu* em Área Profissional em Anestesiologia Veterinária, junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

BRASÍLIA – DF
Março/2022

Dedico este trabalho
a minha avó
Raimundinha Sousa Parente (*in memoriam*),
por toda uma vida dedicada
à educação dos filhos, netos e bisnetos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a Deus que me deu a graça de poder trabalhar e estudar na Universidade de Brasília. Nesses dois anos de residência, apesar da pandemia e de muitos momentos de dificuldade, bons momentos foram vividos, a Ele agradeço por tudo.

Aos meus pais, João Batista e Maria Geralda, que sempre me apoiaram nas decisões tomadas. Minha irmã Helena, minha irmã Luciana e sobrinha Luísa por todo o companheirismo e apoio. Ao meu avô Pacífico e a minha finada avó Raimundinha por todo o carinho e amor. Vocês são especiais para mim.

Ao meu amigo Lúcio Willian que durante grande parte da graduação e residência esteve comigo me ajudando nos momentos de dificuldade. Obrigado pelo apoio, pelos estudos e pela troca de ideias.

Aos meus amigos da residência: Alice, Everson, Jeanne, Maylane, Samuel, Vanya e William pelos dois anos de estudo, trabalho e companheirismo. Obrigado por tudo.

A todos os meus professores que tanto contribuíram para a minha formação profissional. Gostaria de agradecer em especial ao professor Ricardo Miyasaka de Almeida e ao professor Francisco José Teixeira Neto por despertar meu interesse pela teoria e prática na área de Anestesiologia Veterinária e pela oportunidade do estágio vivência no Hospital Veterinário da FMVZ UNESP Botucatu.

Gostaria de agradecer também aos funcionários do Hospital Veterinário da UnB, em especial a Celinha por todo o amor e ajuda no trabalho.

Enfim, obrigado a todos que tornaram o meu sonho de ser residente em Anestesiologia Veterinária possível.

USO DA TRAZODONA COMO MEDICAÇÃO ANSIOLÍTICA EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A Trazodona é um fármaco utilizado na medicina veterinária no tratamento da ansiedade em cães. Esta medicação está ligada a resolução desse distúrbio com tratamentos a curto e longo prazo, principalmente durante o período pré e pós cirúrgico. Este fármaco é um derivado da triazolopiridina e pertence a classe das fenilperazinas. Seu mecanismo de ação está associado ao aumento da concentração de serotonina circulante e diminuição do ácido gama aminobutírico no córtex cerebral. Suas vantagens em relação a outras classes de drogas se deve a possibilidade de administração por via oral pelo tutor e diminutas chances de efeitos adversos a depender da dose e via de administração. Em condições onde o alimento era fornecido a vontade e a dose era de 8 mg/kg pela via oral, a biodisponibilidade média absoluta foi de 84,6 % com uma concentração plasmática máxima de 1,3 µg/ml, tempo médio para concentração plasmática máxima de 445 minutos e meia vida de eliminação média de 166 minutos. Durante sua metabolização, a Trazodona é biotransformada em metaclorofenilpiperazina, sua forma farmacologicamente ativa. De acordo com a indicação clínica, a dosagem de Trazodona pode ser modificada variando entre 2 a 12 mg/kg de duas a três vezes ao dia. A miligramagem máxima não pode ultrapassar 300 mg por dose ou 600 mg por dia. A respeito dos efeitos colaterais, a administração oral do fármaco pode causar fezes amolecidas, diarreia, vômitos, constipação, polidipsia, sinais de ansiedade e agitação, vocalização, sonolência, incontinência urinária, respiração ofegante, agressividade e priapismo. Quando administrada por via intravenosa, a Trazodona pode causar taquicardia, agressividade e ataxia. É contra-indicado o uso desta medicação com fármacos inibidores de monoamina oxidase pelo possível aumento de serotonina que pode levar a hipertermia, tremores e convulsões. A Trazodona foi capaz de reduzir sinais comportamentais de estresse, principalmente relacionados a ações de congelamento e movimentos frenéticos.

Palavras-chave: Trazodona. Ansiedade. Mecanismo de Ação. Farmacocinética. Farmacodinâmica. Efeitos Adversos. Comportamento.

USE OF TRAZODONE AS ANXIOLYTIC MEDICATION IN DOGS: A REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT

Trazodone is a drug used in veterinary medicine to treat anxiety in dogs. This medication is linked to the resolution of this disorder with short and long term treatments, mainly during the pre and post surgical period. This drug is a derivative of triazolopyridine and belongs to the phenylpiperazine class. Its mechanism of action is associated with an increase in the concentration of circulating serotonin and a decrease in gamma aminobutyric acid in the cerebral cortex. Its advantages over other classes of drugs are due to the possibility of oral administration by the tutor and the low chance of adverse effects, depending on the dose and route of administration. In conditions where food was provided at will and the dose was 8 mg/kg orally, the mean absolute bioavailability was 84.6% with a maximum plasma concentration of 1.3 µg/ml, mean time to maximum plasma concentration of 445 minutes and mean elimination half life of 166 minutes. During its metabolization, Trazodone is biotransformed into metachlorophenylpiperazine, its pharmacologically active form. According to the clinical indication, the dosage of Trazodone can be modified ranging from 2 to 12 mg/kg two to three times a day. The maximum milligram cannot exceed 300 mg per dose or 600 mg per day. Regarding side effects, oral administration of the drug can cause soft feces, diarrhea, vomiting, constipation, polydipsia, signs of anxiety and agitation, vocalization, drowsiness, urinary incontinence, wheezing, aggressiveness, and priapism. When administered intravenously, Trazodone can cause tachycardia, aggressiveness and ataxia. It is contraindicated to use this medication with monoamine oxidase inhibitor drugs because of the possible increase in serotonin that can lead to hyperthermia, tremors, and convulsions. Trazodone was able to reduce behavioral signs of stress, mainly related to freezing actions and frenetic movements.

Keywords: Trazodone. Anxiety. Mechanism of Action. Pharmacokinetics. Pharmacodynamics. Adverse effects. Behavior.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
1. USOS, MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS CLÍNICOS DA TRAZODONA	9
2. VANTAGENS EM RELAÇÃO A OUTRAS CLASSES DE MEDICAMENTOS	10
3. FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA	10
4. EFEITOS ADVERSOS E ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS	12
5. UTILIZAÇÃO DA TRAZODONA NA MODULAÇÃO COMPORTAMENTAL DE PACIENTES HOSPITALIZADOS	13
CONCLUSÃO	14
REFERÊNCIAS	15

INTRODUÇÃO

A Trazodona é um fármaco derivado da triazolopiridina cuja principal indicação é atuar como antidepressivo e ansiolítico na medicina humana (HARIA et al., 1994). Seu uso na medicina veterinária está associado ao tratamento a longo prazo de ansiedade e a curto prazo como auxiliar na ansiólise de pacientes no pré e pós cirúrgico (GRUEN et al., 2008; HOFFMAN et al., 2018). Seu mecanismo de ação está baseado no antagonismo da serotonina com consequente inibição de sua recaptção (STAHL, 2009).

Mesmo sendo um fármaco utilizado na medicina veterinária, pouco se sabe sobre sua farmacocinética e farmacodinâmica e muito se é extrapolado da medicina humana. Em cães, um estudo realizado por Jay (et al., 2013), mostrou que por via oral, a dosagem de 8 mg/kg foi bem tolerada pelos animais e não houve efeitos adversos cardiovasculares de importância clínica. Entretanto, pela via intravenosa, as altas concentrações plasmáticas levam a distúrbios comportamentais, taquicardia e ataxia, recomendando-se utilizar doses bem mais baixas.

Ademais, um experimento feito por Hoffman (et al., 2018) revela que a Trazodona administrada por via oral em cães na dosagem de 8 mg/kg, 2 horas antes do procedimento anestésico foi capaz de reduzir a concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano em até 17% quando comparado àqueles que não a receberam durante o período pré-anestésico. Nesse contexto, o uso deste fármaco não levou a efeitos hemodinâmicos significativos com a vantagem da redução na necessidade de isoflurano.

O objetivo geral deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso da Trazodona como medicação ansiolítica em cães. Serão abordados quais são os seus usos, mecanismo de ação e efeitos clínicos, suas vantagens em relação a outras classes de medicamentos, a farmacodinâmica e farmacocinética, os principais efeitos adversos e suas alterações hemodinâmicas, além da sua utilização na modulação comportamental em tratamentos de cães hospitalizados.

1. USOS, MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS CLÍNICOS DA TRAZODONA

O estresse é um fator que implica negativamente na saúde e bem-estar dos animais. Animais estressados desenvolvem atraso na cicatrização de feridas, injúrias gastrointestinais e possuem maior vulnerabilidade à infecções (GILBERT-GREGORY et al., 2016). Nesse contexto, a utilização de um fármaco como a Trazodona auxilia no controle da ansiólise de cães em diferentes situações clínicas.

A utilização de Trazodona em seres humanos é ampla, sendo recomendada para o tratamento da depressão, distúrbios de ansiedade, insônia, alguns tipos de dores e até disfunção cognitiva (BOSSINI, 2012). A principal indicação que justifica o uso da Trazodona em cães é a de diminuir o estresse em pacientes internados ou que precisem de tratamento a longo prazo para ansiedade (fobias de tempestade, ansiedade de separação, etc) (GRUEN et al., 2008). Porém, este fármaco também pode ser útil para o manejo pré e pós cirúrgico de pacientes estressados, medrosos e/ou agressivos que precisem ser anestesiados ou ir ao Hospital Veterinário por algum motivo (exames, consultas, cirurgias, etc) (MURPHY et al., 2017). Entretanto, existe pouca informação na literatura sobre a segurança e eficácia deste medicamento em pequenos animais do ponto de vista clínico.

Em relação ao mecanismo de ação da Trazodona, este fármaco pertence a categoria de medicamentos antidepressivos atípicos derivados da triazolopiridina da classe das drogas fenilperazinas e está associado ao antagonismo de receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B} e agonista parcial dos receptores 5HT_{1A} impedindo a ação e recaptção de serotonina (MENDELSON, 2005; STAHL, 2009; KARHU, 2011). Essas alterações nas concentrações de serotonina juntamente com a diminuição do ácido gama aminobutírico no córtex cerebral confere propriedades ansiolíticas e antidepressivas à Trazodona. Ademais, este fármaco causa antagonismo de receptores α_1 adrenérgicos, levemente de α_2 adrenérgicos, de receptores histamínicos H₁ além de bloqueio de canais de cálcio impedindo a ação da norepinefrina, o que justifica a vasodilatação e possíveis efeitos cardiovasculares (MITTUR, 2011).

2. VANTAGENS EM RELAÇÃO A OUTRAS CLASSES DE MEDICAMENTOS

Quanto aos benefícios da Trazodona em relação a outras classes de medicamentos, esta pode ser administrada por via oral o que facilita o seu uso domiciliar pelo tutor. Desta forma, o animal que precisa fazer acompanhamento rotineiro com o Médico Veterinário ou que necessite de um repouso pós-operatório mais acentuado será beneficiado com a utilização deste fármaco (MURPHY et al., 2017).

Além disso, de acordo com o estudo de Murphy (et al., 2017), em cães saudáveis a Trazodona pode ser administrada nas dosagens de 5 mg/kg em cães com mais de 10 kg e 7 mg/kg em cães com peso menor ou igual a 10 kg como medicação pré-anestésica 2 horas antes da indução associada a um opiáceo. Essa combinação, em seu estudo, não causou maiores impactos nas variáveis cardiovasculares quando comparada a acepromazina associada a um opiáceo.

Em relação as classes de medicamentos presentes na rotina do médico veterinário utilizados para sedação de cães, todas estas causam sedação e efeitos adversos dose-dependente, o que vem a ser um risco para a saúde dos animais que precisem passar por procedimentos cirúrgicos ou manejos dentro de um hospital veterinário (Murphy et al., 2017). Os fenotiazínicos, em especial a acepromazina, são largamente utilizados na tranquilização de cães e causam hipotensão por vasodilatação e perda do controle termorregulatório por sua ação de antagonismo de receptores dopaminérgico e α -adrenérgico (Rankin, 2015).

Logo, a Trazodona se apresenta como uma medicação possível de ser utilizada sem tantos efeitos adversos e com bons resultados ansiolíticos.

3. FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

Em relação a farmacocinética da Trazodona, o estudo de Gruen (2014) demonstra que a latência média para obtenção do efeito clínico é de 31 a 45 minutos, sendo que mais de 90% dos tutores dos 36 cães pertencentes ao trabalho relataram uma resposta comportamental em um tempo menor ou igual a 90 minutos após a sua administração por via oral.

A concentração plasmática máxima da droga em humanos no organismo é atingida em torno de 30 a 120 minutos após a sua ingestão oral. No estudo de Jay (et al., 2013), o pico de concentração plasmática da droga foi de 8 a 12 horas para os 5 dos 6 cães do experimento e dentro de 30 minutos em 1 cão. Essa discrepância de tempo entre humanos e cães foi justificada pelo tempo de residência gástrica, metabolismo gastrointestinal, variação individual entre

animais e as variações de comportamento alimentar ocorridas neste estudo (Ibidem). A pesquisa de Catanese (et al., 1970) indicam um tempo para a máxima concentração plasmática da droga de 2,5 horas em cães onde o jejum tinha sido feito antes da ingestão oral da medicação, ou seja, a taxa de absorção foi maior nesses casos.

Quanto a biodisponibilidade média da Trazodona em cães, a pesquisa de Jay (et al., 2013) demonstra um valor de 84,6%, meia-vida de eliminação média de 166 minutos e concentração plasmática máxima da droga de 1,3 µg/ml após administração oral de 8 mg/kg. Segundo a autora, essa concentração plasmática indica que cães precisam de uma dose 4 vezes maior do que humanos para atingir as mesmas concentrações sanguíneas.

Quanto a metabolização do fármaco em cães, poucos estudos estão disponíveis. Em seres humanos, a Trazodona é metabolizada de forma extensiva por enzimas do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2D6 (KARHU, 2011) com menos de 1 % da droga não metabolizada e sua excreção é realizada em grande parte (75%) pelos rins (NILSEN, 1992; SWEETMAN, 2009). Durante uma parte da metabolização a Trazodona é biotransformada em metaclorofenilpiperazina, que corresponde a sua forma farmacologicamente ativa responsável por alguns dos seus efeitos clínicos (LAWLOR, 1997).

A depender da indicação clínica da Trazodona, sua dosagem pode variar, conforme os seguintes casos: quando recomendado para o tratamento de cães com sinais de ansiedade, as doses indicadas variam de 2 a 10 mg/kg podendo ser repetida até três vezes ao dia (LANDSBERG et al., 2013). No entanto, se a indicação for o confinamento do animal pós cirurgia, as doses podem oscilar entre 7 a 10 mg/kg a cada 8 ou 12 horas (GRUEN et al., 2014). Outra escolha para o uso da Trazodona seria a sua administração 90 minutos antes da visita do cão ao Hospital Veterinário visando assim reduzir o estresse e facilitar o manejo, sendo indicado uma dosagem única de 4 a 12 mg/kg (HERRON et al., 2014). É importante ressaltar que a administração desse fármaco não pode ultrapassar 300 mg por dose ou 600mg por dia (GRUEN et al., 2008).

Pela via intravenosa de administração, Jay (et al., 2013) relata uma meia vida de eliminação média de 169 minutos, um volume de distribuição de 2,53 L/kg e de depuração total de 11,15 mL/min/kg. O estudo de Gruen (et al., 2014), que avaliou o uso de Trazodona no pós cirúrgico de cirurgias ortopédicas de 36 cães revela, segundo pesquisas com os tutores dos animais, um período de latência de 31 a 45 minutos e duração da sedação por mais de 4 horas quando o fármaco é administrado por via oral.

A respeito de outra via de administração da Trazodona, O'Donnell (et al., 2020) realizou um estudo determinando a farmacocinética e a eficácia da Trazodona após a administração de

uma dose única por via retal. Foram utilizados 6 cães adultos saudáveis e cada um recebeu aproximadamente 8 mg/kg por via retal. A média da concentração plasmática máxima da droga foi de 1 µg/ml, 10,3 L/kg de volume de distribuição e 639 ml/kg/h de depuração total. Todos os cães tiveram um efeito de sedação moderada após uma média de 30 minutos de latência e não foram constatados efeitos adversos. Além disso, os efeitos sedativos perduraram até 12 horas após a administração pela via retal, sendo, portanto, uma opção viável e fácil de utilizada com um bom efeito clínico.

4. EFEITOS ADVERSOS E ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS

Em relação aos efeitos colaterais da Trazodona, os estudos de Gruen (et al., 2008, 2014), relatam que a administração oral pode causar fezes amolecidas, diarreia, vômitos, constipação, polidipsia, sinais de ansiedade e agitação, vocalização, sonolência, incontinência urinária, respiração ofegante e agressividade. Um outro efeito adverso que pode ocorrer após o uso da Trazodona é o priapismo. Esta complicação foi relatada no estudo de Murphy (et al., 2017) após a administração do fármaco por via oral e pode ser explicada pela ação antagônica de receptores α_1 adrenérgicos e leve antagonismo dos receptores α_2 adrenérgicos, o que leva a efeitos vasodilatadores. Apesar desses efeitos, a Trazodona é considerada um fármaco bem tolerado por cães em doses de 8 mg/kg por via oral sendo que nenhum efeito cardiovascular adverso foi observado por essa via e o único desconforme observado foi sialorreia em 1 cão (JAY et al., 2013).

O artigo de Jay (et al., 2013) demonstra sérios efeitos adversos quando a Trazodona atinge altas concentrações plasmáticas. Nesse estudo, os animais que receberam o fármaco por via intravenosa apresentaram-se taquicárdicos, agressivos e atáxicos sendo recomendado que a dose seja reduzida quando a medicação for aplicada por essa via. Os autores acreditam ainda que esses efeitos se devem às altas concentrações circulantes de metaclorofenilpiperazina, porém não foi mensurado o valor deste metabólito.

O uso de Trazodona é contraindicado quando se utiliza fármacos inibidores de monoamina oxidase concomitantemente. Essa recomendação se deve ao fato da possibilidade de intoxicação pelo aumento de serotonina, o que pode levar a hipertermia, tremores e até convulsões (PLUMB, 2015). Entretanto, há relatos na literatura de associação de Trazodona com outros fármacos que aumentam a concentração plasmática de serotonina circulante como o Tramadol, Azaperonas, Antidepressivos tricíclicos, Inibidores seletivos de recaptação de serotonina sem que haja relatos de implicações maléficas (CROWELL-DAVIS et al., 2008;

BEAKLEY et al., 2015).

5. UTILIZAÇÃO DA TRAZODONA NA MODULAÇÃO COMPORTAMENTAL DE PACIENTES HOSPITALIZADOS

Cães hospitalizados demonstram sinais de estresse psicológico agudo e crônico como resultado de internação pós cirúrgica, realização de procedimentos invasivos, o fato de estar em locais diferentes do que o habitual e o confinamento, separação de pessoas conhecidas. Tudo isso resulta em mudanças nos parâmetros fisiológicos e de comportamentos dos cães (GILBERT-GREGORY et al., 2016).

No estudo de Gilbert-Gregory (et al., 2016), 17 sinais comportamentais foram observados durante dois tempos diferentes, 45 e 90 minutos pós Trazodona via oral. Os sinais analisados incluíam: levantamento do membro torácico, dilatação das pupilas, lamber os lábios, andar de um lado para outro, respirar de forma ofegante, realizar movimentos giratórios, tremores, agitar-se como se estivesse molhado, choramingar, bocejar, desviar o olhar, movimentar as orelhas para trás, abaixar a cauda, rosnar, mostrar os dentes, morder, tentar atacar, abrir os olhos realizando o “sinal do olho de baleia”.

Como resultados dessa pesquisa, foram observados menos comportamentos de estresse no segundo tempo (90 minutos pós Trazodona) do que no primeiro tempo (45 minutos pós Trazodona), sendo que sinais comportamentais frenéticos e de congelamento foram reduzidos. Um dos comportamentos que mais reduziram foram os de choramingar, ter a respiração ofegante e lamber os lábios, sendo os dois últimos relacionados diretamente com a concentração de cortisol salivar, logo importantes para a mensuração de parâmetros fisiológicos ligados ao estresse.

CONCLUSÃO

Em suma, a Trazodona é considerado um fármaco seguro que pode ser utilizado de diferentes maneiras na sedação de cães mesmo que em associação a outras classes medicamentosas. Independentemente do objetivo clínico almejado, os intervalos de doses são amplos para a medicação e a possibilidade de efeitos adversos são mínimas, a depender da dosagem e da via de administração. Ademais, é importante ressaltar o compromisso de médicos veterinários no controle da ansiedade nos pacientes, visto que, isto impacta diretamente no bem estar animal.

REFERÊNCIAS

BEAKLEY, B. D; KAYE, A. M; KAYE A. D. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician*, nº 18. Páginas 395-400, 2015.

BOSSINI, L; CASOLARO, I; KOUKOUNA, D. (et al) Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother*, nº 13, páginas 1707-1717, 2012.

CATANESE, B; LISCIANI, R. Investigations on the absorption and distribution of trazodone or AF 1161 in rats, dogs and humans. *Boll Chim Farm*, v. 109, páginas 369-373, 1970.

CROWELL-DAVIS, S. L; POGGIAGLIOLMI, S. Understanding behavior: serotonin syndrome. *Compend Contin Educ Vet*, nº 30, páginas 490-493, 2008.

GILBERT-GREGORY, S. E; STULL, J. W; RICE, M. R.; HERRON, M. E. Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. *JAVMA*, v. 249, nº 11, december 1, 2016.

GRUEN, M. E; ROE, S. C; GRIFFITH, E; HAMILTON, A; SHERMAN, B. L. Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. *JAVMA*, v. 245, nº. 3, august 1, 2014.

GRUEN, M. E; SHERMAN, B. L. Use of trazodone as an adjunctive agente in the treatment of canine anxiety disorders: 56 cases (1995–2007). *JAVMA*, v. 233, nº 12, december 15, 2008.

HARIA, M.; FITTON A; McTAVISH, D. Trazodone: A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging*, nº4, páginas 331–355, 1994.

HERRON, M. E; SHREYER, T. The pet-friendly veterinary practice: a guide for practitioners, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, nº 44, páginas 451-481, 2014.

HOFFMAN, E. A; AARNES, T. K; RICCO PEREIRA, C. H; LERCHE, P; BEDNARSKI, R. M; MCLOUGHLIN, M. A. Effect of oral trazodone on the minimum alveolar concentration in dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* (2018), doi: 10.1016/j.vaa.2018.08.002.

JAY, A. R; KROTSCHHECK, U; PARSLEY, E; BENSON, L; KRAVITZ, A; MULLIGAN, A; SILVA, J; MOHAMMED, H; SCHWARK, W. S. Pharmacokinetics, bioavailability and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs. *AJVR*, v. 74, nº 11, november, 2013.

KARHU, D; GOSSEN, E. R; MOSTERT, A(et al). Safety, tolerability, and pharmacokinetics of once-daily trazodone extended-release caplets in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*, nº 49, páginas 730-743, 2011.

LANDSBERG, G. M; HUNTHAUSEN, W; ACKERMAN L. Pharmacologic intervention in behavioral therapy. In: *Behavior problems of the dog and cat*. 3 rd ed. Edinburgh: Saunders, páginas 113-138 e 377-422, 2013.

LAWLOR, B. A; RADCLIFFE, J; MARTINEZ, R (et al). Plasma levels of mchlorophenylpiperazine following single oral dose administration of m-chlorophenylpiperazine and trazodone in human volunteers. *Biol Psychiatry*, nº 41, páginas 756-757, 1997.

MENDELSON, W. B; A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry*, nº 66, páginas 469–476, 2005.

MITTUR, A. Trazodone: properties and utility in multiple disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol*, nº 04, páginas 181–196, 2011.

MURPHY, L. A; BARLETTA, M; GRAHAM, L. F; REICHL, L. J; DUXBURY, M. M; QUANDT, J. E. Effects of acepromazine and trazodone on anesthetic induction dose of propofol and cardiovascular variables in dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. *JAVMA*, v. 250, nº 4, february 15, 2017.

NILSEN, O. G; DALE, O. Single dose pharmacokinetics of trazodone in healthy subjects. *Pharmacol Toxicol*, v. 71, páginas 150-153, 1992.

O'DONNELL, E. M; PRESS, S. A; KARRIKER, M. J; ISTVAN, S. A. Pharmacokinetics and efficacy of trazodone following rectal administration of a single dose to healthy dogs. *AJVR*, v. 81, nº 9, september, 2020.

PLUMB, D. C. *Plumb's veterinary drug handbook*. 8th ed. Ames, Iowa: John Wiley and Sons, páginas 2-6, 2015.

RANKIN, D. C. Sedatives and tranquilizers. In: GRIMM, K. A; LAMONT, L. A; TRANQUILLI, W. J (et al) eds. *Veterinary anesthesia and analgesia*. 5th ed. Ames, Iowa: Wiley Blackwell, páginas 196-206, 2015.

STAHL, S. M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*, nº 14, páginas 536–546, 2009.

SWEETMAN, S. Trazodone. In: SWEETMAN, S. ed. *Martindale: the complete drug reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009