



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA**  
**VETERINÁRIA**

**CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DO TRAMADOL EM CÃES E**  
**GATOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Ana Lara de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

BRASÍLIA - DF

MAIO/2022



ANA LARA DE OLIVEIRA

## CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DO TRAMADOL EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso de  
graduação em Medicina Veterinária  
apresentado junto à Faculdade de  
Agronomia e Medicina Veterinária da  
Universidade de Brasília

**Orientador:** Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

BRASÍLIA- DF

MAIO/2022

0048c Oliveira, Ana Lara de  
Considerações sobre o uso do tramadol em cães e gatos:  
revisão de literatura / Ana Lara de Oliveira; orientador  
Ricardo Miyasaka de Almeida. -- Brasília, 2022.

43 p.

1. Tramadol . 2. Farmacologia. 3. Cães e gatos. 4.  
Analgesia. I. Almeida, Ricardo Miyasaka de, orient. II.  
Título.

Nome do Autor: Ana Lara de Oliveira

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Considerações sobre o uso do  
tramadol em cães e gatos: revisão de literatura

Ano: 2022

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

---

Ana Lara de Oliveira

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder saúde, sabedoria e incontáveis bênçãos para que eu chegasse até aqui.

À minha mãe Geusa, por ser forte, independente e persistente, e por ter me ensinado a seguir pelo mesmo caminho; e por ser minha maior incentivadora, me apoiar e acreditar em mim, principalmente nos meus momentos de insegurança.

À minha tia Cleusa, por todo apoio e incentivo; por ser sempre presente e não medir esforços para me ajudar.

Ao meu pai Marzan, por me encorajar, me apoiar e me aconselhar.

Ao meu pai Itamar, por ser presente e estar sempre disposto a me auxiliar.

À toda minha família, que torce por mim e vibra as minhas conquistas, em especial às minhas vovós Maria, Mosalina e Lindaura.

Aos amigos fieis, que enriquecem minha vida há incontáveis anos: Lígia, Andreza e Carlos.

Ao meu clã de amigas, que foram essenciais durante o ensino médio e alegraram as minhas manhãs: Sara, Ju, Gabi Fortes e Karol.

À todas as amizades que conquistei ao longo desses anos de UnB e que tornaram o caminho menos árduo: Bianca, Marília, Giovanna, Lorena, Pablo, Isabella, Isadora, Daniel Gaspar, Everson e Matheus.

Ao meu fiel grupo de amigos, por terem compartilhado essa jornada comigo e a quem serei sempre grata e saudosa: Rafa, Nati, Thi, Alexandre e João.

A todos os professores do curso, em especial ao meu “guru intelectual” Prof. Marcelo Ismar, por me ensinar, acolher e aconselhar.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Myiasaka, por ser sempre solícito e paciente, e por todos os ensinamentos compartilhados.

À toda equipe do CVAS, por terem me acolhido e me ensinado tanto.

À equipe do HV-Unesp/Botucatu, em especial Bianca, Letícia, Duda e Renan por compartilharem comigo seus conhecimentos e serem fonte de inspiração. Agradeço ainda aos amigos que ganhei em Botucatu.

À equipe do Hospital Veterinário Clemenceau, pelos ensinamentos. Em especial, à equipe de anestesistas: Ana Clara, Leilane, Guilherme e João, por compartilharem a rotina, me ensinarem e me inspirarem.

Às minhas gatas, Berenice e Judite, por me alegrarem e ensinarem cada vez mais sobre amor.

Por último e tão importante, ao Billy, por ter sido meu melhor amigo e por ter despertado em mim o amor mais genuíno que conheci.

“A compaixão pelos animais está intimamente ligada à bondade de caráter, e quem é cruel com os animais não pode ser um bom homem.”

Arthur Schopenhauer

## Sumário

INTRODUÇÃO .....	1
1. FARMACOCINÉTICA .....	2
1.1 Absorção e distribuição .....	2
1.1.1 Via oral .....	2
1.1.2 Via intravenosa .....	4
1.1.3 Via intramuscular .....	5
1.1.4 Via subcutânea .....	6
1.1.5 Via epidural .....	6
1.1.6 Outras vias.....	8
1.2 Biotransformação .....	8
1.3 Excreção.....	10
2. FARMACODINÂMICA .....	12
2.1 Efeitos adversos.....	13
3. USO DO TRAMADOL EM CÃES .....	15
3.1 Dor aguda.....	15
3.2 Dor crônica .....	17
3.3 Associações farmacológicas .....	18
3.3.1 Anti-inflamatórios não esteroidais .....	18
3.3.2 Lidocaína .....	19
3.3.3 Anestésicos inalatórios.....	20
3.4 Efeitos adversos.....	20
4. USO DO TRAMADOL EM GATOS .....	22
4.1 Dor aguda .....	22
4.2 Dor crônica .....	23
4.3 Associações farmacológicas.....	24
4.3.1 Anti-inflamatórios não esteroidais .....	24
4.3.2 Anestésicos inalatórios.....	24
4.3.3 Acepromazina .....	25
4.4 Efeitos adversos.....	25
CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28

## **Considerações sobre o uso do tramadol em cães e gatos: revisão de literatura**

### **Considerations about the use of tramadol in dogs and cats: literature review**

Ana Lara de Oliveira, graduanda em Medicina Veterinária, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília<sup>1</sup>

#### **RESUMO**

O tramadol é um analgésico de ação central, análogo sintético da codeína. Embora pertença à classe dos fármacos opioides, sendo classificado como uma agonista fraco, é considerado um opioide atípico, pois além de ligar-se fracamente a receptores opioides do tipo  $\mu$ , também é capaz de inibir a recaptção de serotonina e norepinefrina. Devido à sua moderada ação nos receptores opioides  $\mu$ , existe um risco menor de ocorrência de efeitos adversos comparado aos opioides clássicos. Além disso, o fato de não ser um fármaco sujeito a controle especial pode ter contribuído para sua popularidade entre os médicos veterinários, sendo, portanto, prescrito não só para o tratamento de dor crônica, como também dor aguda e perioperatória. Na Medicina Veterinária, a eficácia clínica do tramadol parece estar estritamente relacionada à espécie animal, embora estudos clínicos acerca da aplicabilidade e segurança do fármaco ainda sejam escassos. O tramadol configura-se como um dos fármacos analgésicos mais utilizados no controle da dor de pequenos animais e seu efeito é potencializado quando associado a outras classes farmacológicas, em protocolos de analgesia multimodal.

*Palavras-chave:* tramadol; opioide; dor; analgesia; farmacologia

#### **ABSTRACT**

Tramadol is a centrally acting analgesic drug, a synthetic analogue of codeine. Although it pertains to the class of opioid drugs, being classified as a weak agonist, it is considered an atypical opioid, since in addition to weakly binding to  $\mu$ -opioid receptors, it is also capable of inhibiting both serotonin and norepinephrine reuptake. Due to its moderate action on  $\mu$ -opioid receptors, there is a lower risk in adverse effects compared to classic opioids. Additionally, the fact that it is not special control drug may have contributed to its popularity among veterinarians, therefore, prescribed not only for the treatment of chronic, but also acute and perioperative pain. In Veterinary Medicine, the clinical efficacy of tramadol seems to be strictly related to the animal species, although clinical studies concerning applicability and safety of the drug remains scarce. Tramadol is one of the most used analgesic to control pain in small animals, and its effect is potentiated when associated with other pharmacological classes, in multimodal analgesia protocols.

*Key-words:* tramadol; opioid; pain; analgesia; pharmacology

---

<sup>1</sup> Email para correspondência: analaraoliveira.vet@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O tramadol é um analgésico de ação central, análogo sintético da codeína e trata-se de uma mistura racêmica de (+) tramadol e (-) tramadol, na qual cada isômero apresenta afinidade por receptores diferentes e desencadeia efeitos antinociceptivos distintos (MYERS, 2005; GONG et al., 2014; NAKHAEI et al., 2021).

É um fármaco pertencente à classe dos opioides, classificado como um agonista fraco devido à sua baixa afinidade por receptores opioidérgicos. Além dos efeitos antinociceptivos desencadeados pela ligação aos receptores opioides do tipo  $\mu$ , o tramadol também é capaz de inibir a recaptação de serotonina e norepinefrina, resultando em aumento do efeito analgésico. Por apresentar uma farmacodinâmica diferente dos opioides clássicos, o tramadol é considerado, portanto, um opioide atípico (DAYER et al., 1994; GONG et al., 2014; BRAVO et al., 2017). Para exercer seu efeito analgésico, o tramadol precisa ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450) através da desmetilação e oxidação, gerando metabólitos farmacologicamente ativos e inativos (GROND & SABLITZKI, 2004).

Na medicina humana, esse fármaco é utilizado para aliviar dores moderadas a severas, sendo eficaz contra dores pós-operatórias, lombares, neuropáticas, laborais, assim como osteoartrites, fibromialgia e câncer (GONG et al., 2014; BARAKAT, 2019). Na Medicina Veterinária, o tramadol é um opioide muito prescrito para tratamento analgésico em cães e gatos, embora a eficácia clínica pareça estar estritamente relacionada à espécie animal, devido à diferença nos metabólitos produzidos após a biotransformação (LORENA et al., 2014). Nos gatos, a rápida produção e longa excreção do O-desmetil-tramadol (M1) resulta em melhores efeitos antinociceptivos, enquanto em cães, o metabólito inativo N-desmetil-tramadol (M2), é produzido em maior quantidade (GIORGI et al., 2009c; DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021).

## **1. FARMACOCINÉTICA**

Existem várias apresentações farmacêuticas de tramadol disponíveis para uso humano, tais como cápsulas, solução oral e solução injetável. No Brasil, estão disponíveis formulações orais, em comprimidos, e injetáveis para uso veterinário (ROBERTSON, 2008). Segundo Giorgi et al. (2009b), a formulação farmacêutica parece estar relacionada tanto à biodisponibilidade do tramadol quanto aos seus padrões de metabolização, levando a diferentes quantidades de M1 produzidas.

Em cães, a efetividade clínica do tramadol tem sido questionada nas formulações que permitem que o fármaco seja metabolizado principalmente em substâncias inativas, sugerindo que essas vias de administração podem não ser consideradas como efetivas e seguras para o tratamento da dor em cães, como é observado em humanos. Em contrapartida, em gatos, embora a evidência de sua eficácia exista, considerações a respeito da palatabilidade e de formulações adequadas para a espécie podem limitar o seu uso (GIORGI et al., 2009b; VETTORATO et al., 2010; BRADBROOK & CLARK, 2018).

### **1.1 Absorção e distribuição**

#### **1.1.1 Via oral**

O tramadol apresenta rápida e boa absorção quando administrado em comprimidos ou cápsulas de liberação imediata pela via oral (PO) em cães, resultando em biodisponibilidade de aproximadamente 65%, semelhante à do tramadol administrado por via oral em humanos (DAYER et al., 1994; KUKANICH & PAPICH, 2004; GIORGI et al., 2009b). Acredita-se que a biodisponibilidade do tramadol pela via oral seja influenciada pelo efeito de primeira passagem gastrointestinal (GIORGI et al., 2009b). Além disso, foram observados bom volume de distribuição pelo organismo, condizente com uma alta afinidade pelos tecidos, e habilidade de atravessar as barreiras hematoencefálica e placentária (KUKANICH & PAPICH, 2004; MYERS, 2005).

Outro fator levado em consideração em cães é quanto à farmacocinética do metabólito M1 (O-desmetil-tramadol), principal metabólito ativo do tramadol e responsável pelo efeito analgésico opioide. Apesar da rápida absorção e boa disponibilidade do tramadol após administração oral de cápsulas de liberação imediata (4mg/kg), as quantidades de M1 produzidas por alguns animais foram muito baixas, próximas do limite mínimo de quantificação (5 ng/mL), e a meia-vida de eliminação também foi curta (1,45h). Observou-se ainda que o rápido metabolismo transformou o fármaco em metabólitos farmacologicamente inativos, indicando que, em cães, a formulação de cápsulas de liberação imediata tem comportamento diferente do observado em humanos e, por esse motivo, a eficácia analgésica pode ser comprometida (GIORGI et al., 2009b).

A imprevisibilidade na produção do metabólito ativo M1 entre os cães após administração oral de tramadol pode afetar sua eficácia analgésica, enquanto a curta meia-vida de eliminação indica que são necessárias doses mais frequentes para manter a concentração plasmática terapêutica adequada (KUKANICH & PAPICH, 2004; MCMILLAN et al., 2008). Estudos com cápsulas de liberação prolongada (100mg), para administração uma vez ao dia em cães, indicaram biodisponibilidade muito baixa, em torno de 10%. Além disso, devido à baixa quantidade de M1 formada e à rápida meia-vida de eliminação do fármaco, essa formulação não é adequada para ser administrada apenas uma vez ao dia como um tratamento efetivo e seguro para a dor nessa espécie (GIORGI et al., 2009a).

Kukanich e Papich (2011) relataram boa tolerância após a administração de 9,9 mg/kg de tramadol em Greyhounds e, apesar dos baixos níveis de M1 encontrados, houve aumento significativo do limiar de dor mecânica durante cinco e seis horas após a administração. De acordo com os autores, os efeitos antinociceptivos podem ter sido decorrentes da inibição da recaptação de serotonina e norepinefrina.

Em gatos, Pypendop & Ilkiw (2007) relataram bom volume de distribuição após a administração de 2mg/kg de tramadol, com valores similares aos encontrados em cães e pessoas. No entanto, a biodisponibilidade (93%) foi maior que a observada em cães e humanos (DAYER et al., 1994; KUKANICH & PAPICH, 2004). Nesse mesmo estudo, quando comparado com a administração intravenosa,

a meia-vida final após administração oral foi mais longa (134 min e 204 min, respectivamente). Isso pode estar relacionado tanto a uma absorção prolongada do tramadol por essa via, afetando a fase de eliminação, quanto a uma possível relação de dose-dependência, já que a dose maior foi administrada por via oral. Em relação ao M1, ele rapidamente apareceu no plasma após administração e a curva tempo x concentração plasmática seguiu próxima à do tramadol, sugerindo que esse é um dos principais metabólitos produzidos em gatos.

A correlação entre as concentrações plasmáticas de M1 e tramadol também foram observadas em outro estudo, no qual além de correlacionadas entre si, as concentrações de tramadol e M1 estavam relacionadas às diferentes doses administradas e diminuíram ao longo do tempo, reforçando a suposta dose-dependência (PYPENDOP et al., 2009).

A combinação de boa biodisponibilidade e eliminação mais prolongada faz do tramadol oral uma opção para tratamentos de longo prazo para gatos no ambiente doméstico. No entanto, os dados farmacocinéticos sugerem que a dose deve ser menor e os intervalos de administração maiores que aqueles usados em cães. Doses de 1-2 mg/kg, a cada 12 horas, são consideradas apropriadas para gatos (ROBERTSON, 2008; DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021).

### **1.1.2 Via intravenosa**

O tramadol é normalmente administrado pela via intravenosa (IV) em doses que variam de 2 a 4 mg/kg em protocolos monoterápicos ou de analgesia multimodal. A administração IV de tramadol demonstrou ser segura em cães na dose de 4 mg/kg, com poucos efeitos adversos notados (KUKANICH & PAPICH, 2004; MCMILLAN et al., 2008; GIORGI et al., 2010; DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021). Alguns cães podem demonstrar sedação dose-dependente, mas sem depressão cardiorrespiratória. Excitação e tremores também podem ocorrer, mas são resolvidos dentro de uma hora. Injeções IV lentas podem evitar efeitos colaterais relatados em humanos (MCMILLAN et al., 2008; GIORGI et al., 2009c; GIORGI et al., 2010).

Estudo realizado em cães sem raça definida revelou que houve produção do metabólito ativo M1 após administração IV nas doses de 1, 2 e 4 mg/kg, embora as concentrações de M1 tenham sido menores que as relatadas anteriormente em Beagles. Esses estudos farmacocinéticos ratificam a curta meia-vida de eliminação do tramadol, o que sugere a necessidade de intervalos mais frequentes de administração em pacientes caninos para que não haja falha na analgesia se a posologia for baseada em estudos humanos (KUKANICH & PAPICH, 2004; MCMILLAN et al. 2008).

Em gatos, após a administração IV de 2 mg/kg, as concentrações plasmáticas de tramadol e M1 encontradas foram comparáveis às relatadas por Pypendop e colegas (2009), com a dose oral de 4 mg/kg (CAGNARDI et al., 2011). Além disso, Cagnardi et al. (2011) não observaram diferenças farmacocinéticas entre machos e fêmeas, assim como a não ocorrência de efeitos colaterais.

### **1.1.3 Via intramuscular**

Após a injeção intramuscular (IM) em cães, a quantidade de medicamento absorvido foi maior que após outras vias de administração, como a oral. Assim, a biodisponibilidade sistêmica do tramadol IM foi próxima de 100% e, com isso, equivalente à administração por via IV (GIORGI et al., 2009c). Embora as vias IV e IM sejam quase bioequivalentes, a menor concentração plasmática inicial após a administração IM pode ser vantajosa, pois um período de latência ligeiramente mais longo pode diminuir a incidência de efeitos colaterais (GIORGI et al., 2010).

Estudos acerca da farmacocinética IM em gatos são escassos, mas sua eficácia clínica foi comprovada em estudo com diferentes doses de tramadol administradas por via IM. Segundo Evangelista et al. (2014), não houve diferenças significativas nos níveis de dor com as doses de 2 e 4mg/kg, no entanto, na dose maior, o tramadol foi mais efetivo e não foi necessário resgate analgésico.

#### **1.1.4 Via subcutânea**

A via subcutânea mostrou-se efetiva em cães na dose de 3 mg/kg, garantindo analgesia pós-operatória após ovariohisterectomia (OHE). Os testes nociceptivos indicaram que houve efeitos analgésicos similares aos da via intravenosa. Essas duas vias divergiram apenas quanto ao período de latência, o qual é mais curto pela via intravenosa (BUHARI et al., 2012). Em outro estudo, no entanto, a mesma dose falhou em gerar efeito antinociceptivo após estímulos elétricos (KONGARA et al, 2010).

Em estudo experimental sobre os limiares térmico e mecânico em gatos, o tramadol (1mg/kg) não foi capaz de aumentar o limiar mecânico e também apresentou efeito limitado sobre o limiar térmico, sugerindo não ser um analgésico eficiente nessa espécie quando utilizado nesta via e dose (STEAGALL et al., 2008). No entanto, em doses superiores e associado a um anti-inflamatório não esteroideal, os resultados parecem ser satisfatórios. Brondani et al. (2009) relataram que gatas tratadas com tramadol (2mg/kg a cada 8h) associado ao vedaprofeno não necessitaram de resgate analgésico nem desenvolveram hiperalgesia após OHE, apresentando graus reduzidos de dor por até 72h após a cirurgia.

Em animais pré-medicados com acepromazina (0,1 mg/kg), a associação ao tramadol (2 ou 4 mg/kg) resultou em maior grau de analgesia e eliminou a necessidade de resgate analgésico após OHE (BASIRI et al., 2014).

#### **1.1.5 Via epidural**

Estudos sobre as propriedades analgésicas e a eficácia do tramadol em animais ainda são escassos, embora existam vários benefícios na administração epidural de opioides em detrimento da via parenteral. A incidência de efeitos colaterais é reduzida, a analgesia pode ser mais intensa e prolongada, e as doses são menores (ALMEIDA et al., 2010; DEROSI et al., 2015). Segundo Natalini et al. (2007), a administração epidural de tramadol pode produzir até 5,5h de analgesia em cães.

Em estudo comparativo entre opioides, cadelas receberam uma combinação de lidocaína e tramadol (4 e 2 mg/ kg, respectivamente) pela via epidural antes da OHE. O tramadol promoveu um curto período de latência e efeito analgésico satisfatório, com duração de até 12 horas após o procedimento, porém menos duradouro que a metadona, cuja analgesia perdurou por 16h (DEROSSI et al., 2015). Mastrocinque et al. (2012) relataram que a resposta neuroendócrina à dor foi melhor modulada pelo tramadol administrado pela via epidural em comparação à via IM em cadelas submetidas à OHE.

Em orquiectomias, a associação de tramadol (1mg/kg) com lidocaína (6mg/kg) forneceu efeito analgésico comparável ao da morfina associada à lidocaína nas primeiras 12 horas após o procedimento, sem a ocorrência de efeitos adversos (ALMEIDA et al., 2010).

A via epidural também foi alvo de estudo de Vettorato et al. (2010), no qual a dose de 2mg/kg produziu analgesia trans e pós-operatória adequadas em cães submetidos à osteotomia de nivelamento do platô tibial. No entanto, a analgesia não foi superior à obtida pela via intravenosa e, por esse motivo, não é considerada uma alternativa prática ao tramadol intravenoso em cães para esse procedimento cirúrgico.

Em felinos, a comparação acerca da eficácia analgésica do tramadol (1mg/kg) e da morfina (0,1 mg/kg) por essa via revelou que ambos opioides garantiram analgesia adequada e semelhante durante as primeiras seis horas, porém o efeito analgésico da morfina foi mais duradouro após esse período (CASTRO et al., 2009).

A associação com ropivacaína também se mostrou satisfatória em gatas submetidas à OHE, pois, segundo Corrêa et al. (2018), o tramadol prolongou o período de ação analgésica da ropivacaína, resultando em aumento da duração dos bloqueios motor e sensitivo.

### 1.1.6 Outras vias

Giorgi et al. (2009d) investigaram a farmacocinética do tramadol administrado pela via retal e observaram que a biodisponibilidade foi de apenas 10%, inviabilizando seu uso em cães.

Estudos recentes têm analisado os efeitos da infusão contínua de tramadol de forma isolada ou em associação a outros fármacos, em cães. A infusão contínua de morfina (0,2 mg/kg/h) e tramadol (2,6 mg/kg/h) reduziu de maneira mais acentuada o requerimento de sevoflurano do que a infusão apenas de morfina isoladamente (MAHIDOL et al., 2015). Thengchaisri e Mahidol (2019) relataram que a associação de tramadol e lidocaína, em taxas de infusão contínua de 2,6 mg/kg/h e 6 mg/kg/h respectivamente, também reduziu o requerimento anestésico de sevoflurano em cães.

Outra possível via de administração do tramadol é a intraperitoneal. A injeção intraperitoneal de tramadol (4 mg/kg) associado à lidocaína (8,8 mg/kg) promoveu analgesia superior à obtida com o uso isolado dos fármacos, em cadelas submetidas à OHE (FAROKHZAD et al., 2021).

Di Salvo et al. (2021) relataram que a administração intranasal apresentou biodisponibilidade variável entre 3,26% a 20,6% em cães. Apesar desse resultado, o efeito analgésico foi similar em cadelas submetidas a cirurgias eletivas.

## 1.2 Biotransformação

A biotransformação do tramadol tem sido investigada em diferentes espécies, como roedores, gatos, cães, alpacas, asininos e cavalos. Ao que tudo indica, metabólitos semelhantes são produzidos, mas em quantidades diferentes. Por causa da grande variação no metabolismo, os parâmetros farmacocinéticos precisam ser estabelecidos para cada espécie (GIORGI et al., 2009b, 2009d, 2010b, 2010c; VALLE et al., 2000).

A biotransformação do tramadol ocorre no fígado através de duas principais vias metabólicas para formar os compostos O- e N- desmetilados (reações de fase I). Os primeiros metabólitos da fase 1, O-desmetil-tramadol (M1)

e N-desmetil-tramadol (M2), podem ser posteriormente biotransformados em outros três metabólitos secundários, denominados N-N-didesmetil-tramadol (M3), N-N-O-tridesmetil-tramadol (M4), e N-O-didesmetil-tramadol (M5) (reação de fase II) (MCMILLAN et al., 2008; GIORGI et al., 2009b).

Em humanos, a O-desmetilação é catalisada pela isoenzima citocromo P450 CYP2D6, enquanto que a N-desmetilação ocorre pela CYP 2B6 e 3A4. Recentemente, descobriu-se que, em cães, o M1 é formado pela CYP2D15, enquanto o M2 é formado por múltiplas CYPs, incluindo CYP2B11, CYP3A12, CYP2C21 e CYP2C41 (GIORGI et al., 2009b; PEREZ et al., 2016). São relatados, ao todo, 26 metabólitos no homem dos quais sete não foram encontrados em cães (WU et al., 2001). Ainda não se sabe qual isoenzima CYP é responsável pelo metabolismo do tramadol em M1 nos felinos (DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021). Jimenez et al. (2018) sugeriram que algumas CYPs expressadas na mucosa intestinal canina podem ser responsáveis pela formação de metabólitos M2, mas não M1, contribuindo para a baixa quantidade desse metabólito em cães.

Estudo sobre o sistema microsomal hepático de diferentes espécies revelou que os cães demonstraram taxas de formação de M1 quase quatro vezes menores que os gatos, entretanto sete vezes maiores que os humanos. Por outro lado, os microsomas caninos mostraram maiores taxas de formação de M2 do que felinos e humanos. Quando expressado em razão de M1/M2, os cães formaram menor quantidade de M1 em relação a M2, cerca de 19 vezes menor que o microsoma hepático de gatos. A conclusão desse estudo sugere que as menores concentrações de M1 circulantes em cães, em comparação a humanos e gatos, podem ser explicadas pela formação mais eficiente do metabólito M2 por meio de uma via competitiva (PEREZ et al., 2016).

Os cães podem diferir na capacidade de produção de M1 quando comparados a outras espécies. Alguns estudos relataram que o tramadol é transformado mais rapidamente em metabólitos inativos em cães do que em gatos, além da formação de M1 ser menos eficiente nos caninos (KUKANICH & PAPICH, 2004; PYPENDOP & ILKIW, 2007; MCMILLAN et al., 2008; GIORGI et al., 2009b). Pypendop e Ilkiw (2007) e Cagnardi e colegas (2011) relataram uma produção consideravelmente maior do metabólito M1 em gatos quando comparados com

cães (KUKANICH & PAPICH, 2004). Acredita-se que as altas concentrações de M1 em gatos esteja relacionada à dificuldade da espécie em glicuronidar compostos nas reações de fase II, resultando em eliminação mais lenta de M1 (PYPENDOP & ILKIW, 2007; JIMENEZ et al., 2018).

Como o M1 é o principal responsável pela analgesia, variações na biotransformação do tramadol podem afetar a resposta ao tratamento (SOUZA & COX, 2011). Alguns autores sugerem que raça, sexo, peso corporal e idade também podem influenciar a taxa de formação de M1 (VETTORATTO et al., 2010; KÖGEL et al., 2014). Essa diferença na quantidade de M1 produzido entre indivíduos é extensamente relatada em humanos, no qual o M1 é quantificável nos grupos denominados ótimos metabolizadores, entretanto, não é detectável, ou as concentrações são próximas ao limite de detecção nos chamados maus metabolizadores (POULSEN et al., 1996).

### **1.3 Excreção**

A excreção de tramadol e seus metabólitos ocorre quase totalmente pelos rins (GROND & SABLITZKI, 2004).

O clearance de tramadol em cães é quase cinco vezes mais rápido do que em humanos. A meia-vida de eliminação ( $T_{1/2}$ ) do tramadol é menor em várias espécies quando comparada aos humanos. No caso dos cães, a administração oral apresentou uma  $T_{1/2}$  de aproximadamente 2h, muito inferior à  $T_{1/2}$  de 6h relatada em humanos (GROND & SABLITZKI, 2004; KUKANICH & PAPICH, 2004; GIORGI et al., 2009b). Em gatos, o clearance do tramadol foi similar nas vias oral e IV, e essa espécie apresentou valores menores que os relatados em cães, resultando em maior meia-vida de eliminação (KUKANICH & PAPICH, 2004; PYPENDOP & ILKIW, 2007).

O M1 é eliminado na forma de glicuronídeo-conjugado e não como M1 livre, enquanto que o tramadol e o M2 parecem não estar ligados ao ácido glicurônico (WU et al., 2001; GIORGI et al., 2009b).

Itami et al. (2016) relataram excreção significativamente mais prolongada em cães de meia idade (8-10 anos) quando comparado a cães jovens

(2 anos), o que sugere que a posologia deve ser ajustada nos pacientes mais velhos para obter a concentração plasmática ideal.

## FARMACODINÂMICA

O tramadol é uma mistura racêmica de (+) tramadol e (-) tramadol, na qual cada isômero apresenta afinidade por receptores diferentes e desencadeia efeitos antinociceptivos distintos (GONG et al., 2014). Seu mecanismo de ação envolve agonismo de receptores  $\mu$ -opioides e, diferentemente dos opioides clássicos, o tramadol também atua nas vias inibitórias descendentes da dor, diminuindo a recaptção de serotonina e norepinefrina no sistema nervoso central (GONG et al., 2014; HASSAMAL et al., 2018; NAKHAEI et al., 2021). Os dois enantiômeros do tramadol agem de maneira sinérgica para garantir analgesia. O (+) enantiômero tem fraca afinidade pelo receptor  $\mu$  e inibe a recaptção de serotonina, enquanto o (-) tramadol reduz a recaptção de norepinefrina (HASSAMAL et al., 2018). Estudos demonstraram que o (+) enantiômero promove analgesia similar ao tramadol racêmico e superior ao (-) enantiômero. No entanto, o tramadol racêmico possui melhor perfil de tolerância em comparação ao (+) tramadol (MCMILLAN et al., 2008).

O tramadol é um pró-fármaco biotransformado no fígado, gerando os metabólitos M1, M2 e M5 (HASSAMAL et al., 2018; NAKHAEI, 2021). Destes metabólitos, o M1 é o principal metabólito ativo, o qual apresenta maior afinidade pelo receptor  $\mu$  e possui maior potência que o tramadol racêmico. O M1 também existe como uma mistura racêmica, sendo que o (+) M1 se liga ao receptor  $\mu$  opioide, enquanto o (-) M1 tem afinidade pelos receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos. Alguns estudos descreveram que o (-) M1 não gera efeito antinociceptivo de forma isolada, mas é capaz de potencializar os efeitos do (+) enantiômero (MCMILLAN et al., 2008; SOUZA & COX, 2011). O metabólito M2, por sua vez, é farmacologicamente inativo, e o M5, embora ativo, não consegue atravessar facilmente a barreira hematoencefálica. Por esses motivos, o (+) M1 parece ser o principal responsável pelos efeitos analgésicos opioides do tramadol (GROND & SABLITZKI, 2004; HASSAMAL et al., 2018).

O tramadol também atua na modulação da nocicepção através do sistema inibitório descendente, pelas vias serotoninérgica e noradrenérgica. O (+) tramadol inibe a recaptção de serotonina (se ligando ao transportador hSERT) e aumenta a sua liberação extracelular, enquanto o (-) tramadol inibe a recaptção

de norepinefrina (se ligando ao transportador hNET) e aumenta sua liberação celular. Ao inibir a recaptção dessas monoaminas, ocorre ativação do sistema inibitório descendente, o qual inibe a transmissão do estímulo doloroso através do corno dorsal da medula espinhal pela liberação de opioides endógenos, diminuindo a sensação de dor. Assim, a atividade analgésica do tramadol é gerada pelos seus dois isômeros e pelo metabólito M1. Os mecanismos de ação do tramadol citados trabalham sinergicamente para gerar analgesia nas espécies vertebradas (SOUZA & COX, 2011; MAKUNTS et al., 2019; NAKHAEI et al., 2021).

Outros possíveis efeitos do tramadol incluem a possível inibição de receptores muscarínicos M1 e M3, ação em receptores nicotínicos e abertura de canais de K<sup>+</sup> (BRAVO, 2017). Barakat (2019) cita a existência de um efeito modulador do tramadol em vários mediadores da dor e a capacidade de modificar a comunicação entre células neuronais e não neuronais, podendo, inclusive, modular a hiperexcitabilidade de neurônios centrais e periféricos. Adicionalmente, alguns autores citam o antagonismo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), os quais estão envolvidos na nocicepção somática e visceral (MAKUNTS et al., 2019; NAKHAEI et al., 2021).

## **2.1 Efeitos adversos**

Em humanos, os efeitos adversos mais frequentes relatados após uso do tramadol são tontura, náusea, sedação, boca seca, sudorese, vômitos e dor de cabeça (COSSMAN & WILSMAN, 1987, citado por DAYER, 1994). Esses efeitos são dose-dependentes e provavelmente decorrentes da ação do metabólito M1 nos receptores  $\mu$ -opioides (DAYER, 1994; GONG et al., 2014). Assim como os demais opioides, o tramadol também pode causar depressão respiratória, constipação e tolerância. No entanto, dada sua moderada ação nos receptores opioides  $\mu$ , existe um risco menor de ocorrência desses efeitos adversos comparado aos opioides clássicos (BRAVO et al., 2017; EDINOFF et al., 2021).

O mecanismo de inibição da recaptção de monoaminas, por sua vez, pode levar à ocorrência de efeitos colaterais associados ao aumento da disponibilidade de serotonina e norepinefrina. Dentre esses efeitos estão as

convulsões e a síndrome serotoninérgica (EDINOFF et al., 2021). A atividade excessiva nos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos centrais e periféricos parece ser a causa dessa síndrome, no entanto, o mecanismo pró-convulsivante ainda não foi elucidado, sendo possíveis etiologias, a inibição de recaptção de monoaminas e o envolvimento de receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) (HASSAMAL et al., 2018). A administração de tramadol em pacientes que usam antidepressivos tricíclicos e outros compostos tricíclicos (ciclobenzaprina e prometazina), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (antidepressivos e anorexígenos), inibidores da monoaminoxidase, neurolépticos e outros fármacos que diminuem o limiar convulsivo pode aumentar o risco de convulsão e síndrome serotoninérgica. Pacientes epiléticos ou com histórico convulsivo, com trauma craniano, desordens metabólicas e infecções no SNC também estão mais susceptíveis a episódios convulsivos após administração de tramadol (GIBSON, 1996; EDINOFF et al., 2021).

Considerando a importância do fígado e dos rins para o metabolismo e excreção do tramadol, esses órgãos estão mais susceptíveis ao dano toxicológico. Estudos recentes revelaram o potencial hepatotóxico e nefrotóxico do uso crônico desse fármaco e os resultados indicam que, mesmo em doses terapêuticas, há risco de comprometimento renal e hepático. Dentre as alterações, observa-se aumento da oxidação de lipídeos e proteínas no fígado e rins, diminuição da capacidade antioxidante do fígado, comprometimento da síntese de albumina, aumento da atividade das enzimas hepáticas e alterações no perfil lipídico (OWOADE et al., 2019; BARBOSA et al., 2020; ALI et al., 2020). Há, ainda, evidências que o uso crônico do tramadol tenha efeito pro-oxidante, hemotóxico e neurotóxico. Owoade et al. (2019) relataram diminuição na quantidade de leucócitos, hemácias e plaquetas, além de níveis reduzidos de enzimas antioxidantes, enquanto Mohamed e Mahmoud (2019) observaram diminuição da produção e da atividade de enzimas antioxidantes no cérebro, além da ativação de inflamação e apoptose. Todos esses estudos, no entanto, foram realizados em ratos submetidos a administração de doses preconizadas para humanos (10 a 100 mg/kg), não havendo trabalhos publicados na Medicina Veterinária.

### 3. USO DO TRAMADOL EM CÃES

#### 3.1 Dor aguda

Atualmente, evidências do uso de tramadol no manejo da dor aguda em cães e recomendações de intervalo de doses são vagos. A maioria dos estudos se restringe à farmacocinética, sem analisar os efeitos analgésicos do tramadol nessa espécie. Por esses motivos, o uso do tramadol para tratamento de dor aguda em cães é questionável (KUKANICH & PAPICH, 2004; MCMILLAN et al., 2008; GIORGI et al., 2009a; KÖGEL et al., 2014; SCHÜTTER et al., 2017; BRADBROOK & CLARK, 2018).

Kögel et al. (2014) utilizaram o teste de retirada da cauda para avaliar a atividade opioide do tramadol em cães da raça Beagle. A administração IV de 6,8 mg/kg e 10 mg/kg não induziu efeito antinociceptivo, o que foi explicado pelos baixos níveis séricos de M1 mensurados. Os mecanismos não opíoides do tramadol não geraram antinocicepção nesse estudo, o que contrasta com várias situações clínicas descritas da literatura, nas quais o tramadol parece ser útil para alívio de dor pós-operatória (MASTROCINQUE et al., 2012; TEIXEIRA et al., 2013). Com esse resultado, os autores demonstraram que altas concentrações de tramadol não-metabolizado não são capazes de compensar a baixa formação de M1.

Kongara et al. (2010) utilizaram a eletroencefalografia (EEG) para quantificar a nocicepção em cães após estímulo elétrico. Aumento significativo na frequência média do EEG (F50) demonstrou ser uma resposta típica a estímulos nocivos. A administração subcutânea de 3 mg/kg de tramadol, no entanto, não preveniu o aumento da F50 após a estimulação nociva.

Schütter et al. (2017) testaram a eficácia antinociceptiva do tramadol após estímulos mecânicos e térmicos e concluíram que o tramadol foi pouco biotransformado em M1 e falhou em produzir antinocicepção clinicamente relevante. Segundo os autores, o tramadol apresentou padrão de ação diferente do descrito para os opíoides clássicos na nocicepção mecânica e térmica.

O tramadol é um dos opíoides mais usados na Medicina Veterinária para o tratamento de dor pós-operatória em cães e apresenta algumas vantagens sobre os opíoides tradicionais, como a menor incidência de efeitos adversos, a

possibilidade de administração oral e a duração mais prolongada do efeito, quando comparada aos opioides fortes como a morfina. Apesar dessas vantagens, existem apenas alguns estudos na literatura veterinária sobre a eficácia analgésica do tramadol no controle da dor pós-operatória em cães (TEIXEIRA et al., 2013).

A administração de tramadol (3 mg/kg IM) a cada 8 horas foi efetiva para o controle da dor pós-operatória durante as primeiras 24 horas na maioria dos cães submetidos à mastectomia unilateral, com ou sem OHE (TEIXEIRA et al., 2013). Quando administrado SC ou IV, na dose de 3 mg/kg, o tramadol garantiu analgesia pós-operatória em cadelas submetidas a OHE. A única diferença entre as vias de aplicação foi o período de latência. Houve aumento progressivo no escore de dor três horas após a recuperação anestésica e os autores sugerem que é necessária administração a cada quatro horas para manter a concentração plasmática adequada, devido à rápida eliminação desse fármaco nessa espécie (BUHARI et al., 2012). As vias epidural e IM também se mostraram efetivas e seguras para o tratamento da dor pós-operatória em cadelas submetidas à OHE (MASTROCINQUE et al., 2012).

Mastrocinque e Fantoni (2003) realizaram estudo comparativo acerca da eficácia analgésica de tramadol e morfina em cadelas submetidas à OHE terapêutica para piometra e concluíram que o tramadol 2mg/kg IV foi tão efetivo quanto a morfina 0,2 mg/kg IV no tratamento da dor pós-operatória, em animais pré-medicados com acepromazina, cetamina e diazepam. Além disso, a administração de morfina causou depressão respiratória mais acentuada no transoperatório. Em cães submetidos à orquiectomia, a analgesia pós-operatória com tramadol 3mg/kg SC no pré-operatório foi similar à obtida com morfina 0,5 mg/kg SC (KONGARA et al., 2013).

No estudo conduzido por Ruiz et al. (2015), doses de 4 e 6 mg/kg IM não alteraram o diâmetro pupilar (DP), a pressão intraocular (PIO) ou a produção lacrimal de cães saudáveis, decorridos 30 e 60 minutos de sua administração. Esse estudo corrobora os achados de Santos et al. (2013), em que a administração de 2mg/kg IM de tramadol não alterou a produção lacrimal e o DP de cães saudáveis 20, 40 e 60 minutos após a administração do fármaco. Portanto, o tramadol pode ser utilizado como analgésico pré-operatório em cirurgias intraoculares e no

controle da dor em pacientes acometidos por uveíte, glaucoma ou ceratoconjuntivite seca. Em procedimentos associados a um grau mais severo de dor, no entanto, o tramadol pode não fornecer analgesia adequada. Resultados de estudo comparativo entre carprofeno (2,2 mg/kg PO) e tramadol (5 mg/kg PO) sugerem que, em animais pré-medicados com opioides agonistas totais, o carprofeno produz analgesia pós-operatória mais efetiva que o tramadol em cães submetidos à enucleação (DELGADO et al., 2014).

No pós-operatório de cirurgias ortopédicas, o tramadol não é recomendado como monoterapia ou fármaco de primeira escolha (RIPPLINGER et al., 2018). Quando administrado na dose 4 a 5 mg/kg, por via oral, não se mostrou um analgésico tão efetivo quanto os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) após osteotomia de nivelamento do platô tibial (TPLO) (DAVILA et al., 2013). Esse resultado está de acordo com o relatado por Cardozo et al. (2014), no qual o tramadol 4mg/kg IM não foi suficiente para analgesia pós-operatória de cirurgias ortopédicas, no entanto, a eficácia do tramadol parece ser maior pelas vias IV ou epidural, conforme demonstrado por Vettorato et al. (2010). Segundo esses autores, tramadol 2mg/kg garantiu analgesia trans e pós-operatórias adequadas por até oito horas após TPLO. Natalini et al. (2007) relataram analgesia trans e pós-operatória adequadas por quatro horas após administração de 1mg/kg de tramadol para realização de cirurgia no joelho.

A associação entre carprofeno (2mg/kg PO) e tramadol (12 mg/kg) se mostrou eficaz para o tratamento da dor pós-operatória de toracotomia lateral. No pós-operatório imediato, os animais foram medicados com metadona, e sete horas após o término do procedimento cirúrgico, a metadona foi substituída pelo tramadol (comprimido de liberação imediata). Após 12 horas, os animais passaram a ser medicados com cápsulas de liberação prolongada de tramadol uma vez ao dia (READ et al., 2019).

### **3.2 Dor crônica**

Opioides possuem um papel importante na medicina humana para o tratamento da dor crônica e podem ter sua função subestimada em cães e gatos,

especialmente para dor relacionada ao câncer e pacientes em cuidados paliativos. No entanto, as diretrizes de manejo da dor em cães e gatos (EPSTEIN et al., 2015) não citam o tramadol como uma alternativa ao tratamento das degenerações articulares em cães, embora ele seja frequentemente empregado como tratamento de osteoartrites (DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021).

Budsberg et al. (2018) realizaram estudo-teste para investigar o efeito clínico do tramadol como tratamento único da dor em cães com osteoartrite e concluíram que o tramadol, administrado por via oral 5 mg/kg a cada oito horas, falhou em demonstrar melhora clínica nas doenças osteoarticulares do joelho e cotovelo. Em contrapartida, o tratamento com carprofeno conferiu melhoras funcionais. Esse resultado está de acordo com Miles et al. (2020), na qual a associação entre AINE e tramadol (3–5 mg/kg, a cada oito horas, por quatro semanas) resultou em melhoras clínicas em pacientes acometidos por osteoartrite. Deste modo, o tramadol não é adequado como monoterapia para dor osteoártrítica, mas pode ser empregado de maneira satisfatória em protocolos de analgesia multimodal (DOMÍNGUEZ-OLIVA et al., 2021).

Em relação ao suporte em pacientes oncológicos, tramadol e dipirona, associados ou não ao carprofeno ou meloxicam, foram considerados bem tolerados e clinicamente efetivos no tratamento de dor moderada a severa. Em estudo realizado em cães diagnosticados com dor oncológica crônica, pacientes medicados com dipirona e anti-inflamatório apresentaram maiores escores de dor que os relatados no grupo tratado com dipirona, anti-inflamatório e tramadol. Além disso, os autores relataram melhor na qualidade de vida dos animais medicados com a combinação dos três fármacos (FLÔR et al., 2013).

### **3.3 Associações farmacológicas**

#### **3.3.1 Anti-inflamatórios não esteroidais**

Opioides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são comumente integrantes de protocolos de analgesia multimodal para tratamento da dor pós-operatória em cães (TEIXEIRA et al., 2013). Em estudo retrospectivo sobre analgesia em OHEs, a associação entre opioides e AINEs foi observada em 19,4%

dos casos e a necessidade de resgate analgésico foi menor em cães tratados com a combinação AINE-opioide (MWANGI et al., 2018).

Dentre os benefícios da associação do tramadol a AINEs, está a potencialização do efeito de ambos os fármacos. A combinação de meloxicam (0,2 mg/kg) com tramadol (3 mg/kg) resultou em diminuição precoce do escore de dor quando comparado ao tramadol isolado, ou associado à dipirona, em cães submetidos à mastectomia unilateral, com ou sem OHE (TEIXEIRA et al., 2013). Outro estudo comparativo também já havia relatado que a associação entre tramadol (3mg/kg IV), parecoxibe (1 mg/kg IV) e pindolol (5 µg/kg SC) aumentou o limiar de dor mecânica em cães, quando comparado ao uso isolado desses fármacos (KONGARA et al., 2009).

Outra vantagem é a possibilidade de redução da dose do AINE e, com isso, da ocorrência de efeitos colaterais. A dose padrão de cetoprofeno para o tratamento de osteoartrite em cães (2 mg/kg SC, seguido de 1 mg/kg PO, diariamente) resulta em efeitos adversos gastrointestinais marcantes. A redução da dose para 0,25 mg/kg/dia PO, associada ou não ao tramadol (5 mg/kg/dia PO), foi objeto de pesquisa em relação à segurança e eficácia analgésica. Os resultados indicaram diminuição do escore de dor em animais tratados com a dose reduzida do AINE e menor necessidade de resgate analgésico nos animais medicados com a associação (MONTEIRO et al., 2019). A associação ao cetoprofeno também garantiu analgesia pós-operatória em cães submetidos à maxilectomia ou mandibulectomia (MARTINS et al. 2010).

### **3.3.2 Lidocaína**

A associação de opioides com a lidocaína pela via epidural é vantajosa porque o sítio principal de ação dos opioides é no corno dorsal da medula espinhal, o que, conseqüentemente, intensifica e prolonga o efeito analgésico (ALMEIDA et al., 2010). A associação de lidocaína (4mg/kg) e tramadol (2 mg/kg) forneceu oito a 12 horas de analgesia em cadelas submetidas à OHE (DEROSSI et al., 2015). Em cães submetidos à orquiectomia, a associação lidocaína (6mg/kg) - tramadol (1mg/kg) promoveu analgesia comparável à associação lidocaína-morfina, durante

as primeiras 12 horas, sem a ocorrência de efeitos adversos (ALMEIDA et al., 2010; DEROSI et al., 2015).

Estudo recente demonstrou que a associação com a lidocaína também se mostrou satisfatória pela via intraperitoneal em cadelas submetidas à OHE, nas quais a combinação tramadol-lidocaína garantiu melhor analgesia do que os fármacos administrados separadamente (FAROKHZAD et al., 2021).

Kaka et al. (2018) relataram que a infusão contínua de lidocaína (50µg/kg/min) e cetamina (100µg/kg/min) em animais pré-medicados com tramadol (4mg/kg) resultou em respostas simpáticas melhores no trans-anestésico, com menor incremento da pressão arterial quando comparado ao uso isolado de tramadol. No pós-operatório, houve redução da hiperalgisia primária pelas primeiras oito horas e da hiperalgisia secundária por 72 horas.

### **3.3.3 Anestésicos inalatórios**

Itami et al. (2013) relataram diminuição de aproximadamente 22% na concentração alveolar mínima (CAM) do sevoflurano após administração IV de 4mg/kg de tramadol. É provável que a depressão cardiorrespiratória causada pelo anestésico inalatório seja aliviada devido à redução da CAM. Estudo prévio já havia relatado a diminuição na CAM do sevoflurano causada pelo tramadol, no entanto, esse efeito não foi dose-dependente (SEDDIGH et al., 2009). Redução na CAM do isoflurano também foi relatada nos trabalhos de Mastrocinque e Fantoni (2003) e Vettorato et al. (2010), citados anteriormente.

### **3.4 Efeitos adversos**

Segundo McMillan et al. (2008), a administração de tramadol intravenoso foi segura em cães nas doses de 1, 2 e 4 mg/kg, com poucos efeitos adversos. A maioria dos cães apresentou uma tendência dose-dependente de aumento da sedação, mas sem apresentar depressão cardiorrespiratória. Além disso, não houve mudanças significativas na hematologia ou bioquímico sanguíneo dos

animais. Giorgi et al. (2010) também não relataram a ocorrência de efeitos adversos após administração intramuscular e intravenosa de tramadol a 4mg/kg em cães.

Em pesquisa com cães da raça Beagle, não foram notados efeitos adversos após administração oral (100mg) ou intravenosa (4,4 mg/kg), em dose única. No entanto, a administração IV de 1mg/kg de M1 gerou sinais de náusea e sedação em todos os cães, provavelmente decorrente da ação do (+) M1 nos receptores opioides. Tais efeitos não foram observados após a administração do tramadol racêmico porque sua biotransformação em M1 é lenta, o que diminui o estímulo de êmese. Embora náusea e sedação sejam efeitos adversos comuns após administração IV de agonistas opioides em cães, também podem ocorrer após administração de agonistas do receptor alfa-2, onde o (-) M1 exerce seu efeito (KUKANICH & PAPICH, 2004). Em outro estudo, cerca de 32% dos pacientes que receberam tramadol como analgésico pós-operatório imediato (3 a 8 mg/kg por via subcutânea) apresentaram efeitos adversos como anorexia e sialorreia (RIPPLINGER et al., 2018). Kögel et al. (2014) observaram a ocorrência de ataxia, comportamento medroso e episódio de convulsão após a administração intravenosa de 10 mg/kg de tramadol.

O efeito mais importante e mais preocupante dos opioides no sistema respiratório é a depressão respiratória. Embora humanos sejam mais susceptíveis à depressão respiratória induzida por opioides, esse efeito também pode ocorrer também nos cães a depender da via de administração e da dose utilizada de tramadol (RIPPLINGER et al., 2018).

## 4. USO DO TRAMADOL EM GATOS

### 4.1 Dor aguda

Em teste comparativo acerca da eficácia da morfina e tramadol pela via epidural, o tramadol (1mg/kg) demonstrou analgesia adequada após estímulo mecânico na região dorsal da cauda. A eficácia analgésica foi comparável à da morfina (0,1 mg/kg), divergindo apenas na duração do efeito, no qual o da morfina foi maior (CASTRO et al., 2009). Outro estudo objetivou avaliar o efeito de diferentes doses de tramadol (0,5, 1, 2, 3 e 4 mg/kg PO) sobre o limiar térmico. Pypendop et al. (2009) relataram que o limiar aumentou significativamente após doses a partir de 2 mg/kg, sugerindo que o efeito foi dose-dependente. Os autores concluíram que doses de 4mg/kg PO, a cada 6h, seriam eficazes para manter a analgesia próxima ao efeito máximo do tramadol.

Em felinos submetidos à gonadectomia, o tramadol (2mg/kg IV) demonstrou ser um analgésico pré-operatório apropriado e seguro, uma vez que não produziu efeitos colaterais evidentes no período transoperatório. Além disso, reduziu o requerimento de isoflurano e garantiu analgesia nas seis primeiras horas, sem necessidade de resgate analgésico (CAGNARDI et al., 2011). Esse resultado confirma os achados de Evangelista et al. (2014), que compararam a eficácia analgésica de 2 e 4 mg/kg de tramadol e 6 mg/kg de petidina, ambos via intramuscular, após ovariectomia. Na dose mais alta de tramadol, os valores de cortisol sérico e escores de dor foram menores e os animais não necessitaram de analgesia adicional, sendo o tramadol mais efetivo que a petidina nas seis primeiras horas. Quando comparado a outros opioides, o tramadol (2 mg/kg IM) mostrou-se mais eficiente que a morfina (0,2 mg/kg) e a buprenorfina (0,01 mg/kg), apresentando menores graus de sedação e dor (CALOIERO, 2008). A associação de dipirona com tramadol (2mg/kg TID SC) não ofereceu analgesia superior à do tramadol isoladamente em pacientes submetidas à OHE, embora os autores tenham relatado que a associação dipirona-tramadol requereu menos analgesia complementar (TEIXEIRA et al, 2020).

## 4.2 Dor crônica

Gatos podem experimentar a dor crônica associada a doenças periodontais e gengivais, câncer, cistite intersticial, feridas crônicas, dermatites e osteoartrites. O manejo de dor em pacientes no ambiente domiciliar é uma prática comum na medicina felina, e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são os fármacos mais frequentemente prescritos. No entanto, devido ao risco de efeitos colaterais desses medicamentos em gatos, terapias alternativas têm sido utilizadas, incluindo o uso do tramadol (ROBERTSON, 2008; INDRAWIRAWAN & MCALEES, 2014).

A avaliação e o tratamento da dor em gatos ainda é falha quando comparado aos cães, e a falta de métodos validados de avaliação de dor crônica contribui para esse quadro (ROBERTSON, 2008; ADRIAN et al., 2017). Embora essa divergência esteja diminuindo, a maior parte das informações sobre controle da dor em gatos diz respeito ao uso analgésico perioperatório (CAGNARDI et al., 2011; EVANGELISTA et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2020), com as condições de dor crônica ainda sendo subdiagnosticadas e subtratadas (ADRIAN et al., 2017).

Dentre as condições crônicas, a osteoartrite é a causa mais comum de dor e desconforto e que reduz a qualidade de vida de gatos geriátricos, afetando mais de 90% das populações estudadas, no entanto, evidências a respeito da eficácia do tramadol em osteoartrites são escassas (GUEDES et al., 2018). Um estudo demonstrou que a administração de 3 mg/kg PO, por 19 dias, resultou em melhora da mobilidade e diminuição da sensibilização central (MONTEIRO et al., 2017). Esse resultado está de acordo com o obtido por Guedes et al. (2018), segundo os quais a administração oral de tramadol, 2mg/kg duas vezes ao dia, produziu melhoras notáveis na mobilidade de felinos com osteoartrite, gerando impacto positivo na qualidade de vida desses animais. Diferentemente desses resultados, a associação do tramadol ao meloxicam resultou em efeitos benéficos similares ao da administração isolada do anti-inflamatório em gatos com osteoartrite, divergindo apenas em relação à sensibilização central, que parece ser reduzida na associação (MONTEIRO et al., 2016).

O tramadol também está relacionado dentre as possibilidades terapêuticas para dor neuropática. Epstein (2020) recomenda doses de 1-3 mg/kg PO, a cada oito horas.

### **4.3 Associações farmacológicas**

#### **4.3.1 Anti-inflamatórios não esteroidais**

A associação de tramadol aos AINEs aparentemente produz satisfatório bloqueio nociceptivo, minimizando o estresse relacionado à anestesia e cirurgia. Além disso, a combinação desses fármacos previne a hiperalgesia e, portanto, a analgesia multimodal é recomendada para prevenção das sensibilizações central e periférica. A combinação entre vedaprofeno e tramadol gerou analgesia pós-operatória mais efetiva e preveniu a hiperalgesia, comparado com ambos utilizados isoladamente. A associação resultou em menores concentrações de cortisol e escores de dor, sem a necessidade de resgate analgésico (BRONDANI et al., 2009).

#### **4.3.2 Anestésicos inalatórios**

A habilidade do tramadol em reduzir a concentração alveolar mínima (CAM) de anestésicos inalatórios já havia sido relatada em ratos (DE WOLFF et al., 1999). Cagnardi et al. (2011) relataram redução no requerimento de isoflurano em animais pré-medicados com tramadol, sem ocorrência de depressão respiratória significativa. Os autores ressaltaram, no entanto, que esse efeito também teve influência da acepromazina. A redução no requerimento anestésico também foi observada por Evangelista et al. (2014), que relataram que os animais atingiram o plano anestésico ideal com valores reduzidos de CAM. Ko et al. (2008) estudaram os efeitos do tramadol sobre a CAM do sevoflurano e os resultados indicaram que a redução do requerimento anestésico pelo tramadol foi menor quando comparada ao butorfanol.

Diferentemente dos resultados anteriores, a associação entre buprenorfina e tramadol não reduziu a CAM do isoflurano além do obtido pela

buprenorfina de forma isolada. No entanto, a estabilidade transanestésica da associação sugere que o tramadol possui efeito analgésico levemente superior quando associado à buprenorfina (BELLINI et al., 2017).

#### **4.3.3 Acepromazina**

Comparado ao uso isolado, a combinação tramadol-acepromazina é vantajosa, pois aumenta a intensidade e duração da sedação e analgesia, e permite o uso de menores doses de cada medicamento. Os limiares térmico e mecânico aumentaram após o uso dessa combinação, mas não após a o tramadol isoladamente, indicando possível efeito sinérgico entre os fármacos (STEAGALL et al., 2008).

A associação do tramadol (2 e 4 mg/kg) à acepromazina (0,1 mg/kg) resultou em diminuição do grau de dor em gatas submetidas à OHE, eliminando a necessidade de resgate analgésico. Além disso, a associação aumentou os limiares de dor mecânica na região do metatarso de maneira dose-dependente (BASIRI et al., 2014).

#### **4.4 Efeitos adversos**

Gatos possuem uma baixa capacidade de biotransformação de fármacos que requerem glicuronidação hepática e a consequência clínica disso é que efeitos colaterais tóxicos podem ocorrer se as doses e posologia não forem ajustadas (ROBERTSON, 2008). Embora o tramadol tenha uma ampla segurança em animais, as altas concentrações de M1 em gatos podem resultar em efeitos adversos mediados por opioide.

Pypendop et al. (2009) relataram que alguns dos efeitos físicos e comportamentais observados após administração de diferentes doses de tramadol (0,5-4 mg/kg), como euforia, midríase, sedação e sialorreia foram similares aos efeitos observados após a administração de doses moderadas de opioides clássicos. Em outro estudo, Pypendop et al. (2007) observaram que os gatos se aparentaram mais ativos e eufóricos após administração de tramadol, tanto pela via

oral (5mg/kg) quanto pela via intravenosa (2 mg/kg). Em gatos anestesiados, doses IV crescentes de tramadol causaram redução da sensibilidade ao dióxido de carbono, com diminuição de 70% na ventilação após administração da dose mais alta (TEPPEMA et al., 2003).

Indrawirawan e McAlees (2014) relataram a ocorrência de síndrome serotoninérgica em um gato após administração errônea de 80mg/kg de tramadol por via oral. A combinação da liberação de serotonina e inibição de sua recaptção, causada pelo tramadol e seus metabólitos, resulta em toxicidade serotoninérgica, a qual é descrita como uma tríade de sinais consistentes com hiperatividade autonômica, sinais neuromusculares e alteração do estado de consciência. O paciente manifestou sinais de hiperatividade autonômica, como taquicardia, pressão arterial instável e dor abdominal; sinais neuromusculares como hiperreflexia, paresia e clônus induzível; e alteração mental, aparentando agitado e desorientado.

## **CONCLUSÃO**

O uso do tramadol em pequenos animais permanece controverso devido à divergência entre estudos clínicos e experimentais. Ademais, a discrepância entre a quantidade de artigos referentes à farmacologia em cães e gatos dificulta uma comparação equivalente entre as duas espécies.

Estudos relativos às diferentes capacidades de metabolização entre as raças caninas também são escassos, embora, aparentemente, algumas raças consigam metabolizar maiores quantidades de M1. Em relação aos gatos, são escassos na literatura estudos acerca da tolerância e segurança de diferentes doses de tramadol.

Os estudos farmacocinéticos indicam que o tramadol é mais adequado em gatos do que em cães, devido à maior capacidade na biotransformação do tramadol em M1 pelos felinos. Os estudos clínicos, por sua vez, demonstram melhor eficácia analgésica quando o tramadol é administrado em associação com outros fármacos, reforçando as vantagens da terapia multimodal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADRIAN, D. et al. Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. **The Veterinary Journal**, v. 230, p. 52–61, dez. 2017.

ALI, H. A. et al. Neurotoxic, Hepatotoxic and Nephrotoxic Effects of Tramadol Administration in Rats. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 70, n. 12, p. 1934–1942, dez. 2020.

ALMEIDA, R. M.; ESCOBAR, A.; MAGUILNIK, S. Comparison of analgesia provided by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine-tramadol delivered epidurally in dogs following orchietomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, n. 6, p. 542–549, nov. 2010.

BARAKAT, A. Revisiting Tramadol: A Multi-Modal Agent for Pain Management. **CNS Drugs**, v. 33, n. 5, p. 481–501, 1 maio 2019.

BARBOSA, J. et al. Repeated Administration of Clinical Doses of Tramadol and Tapentadol Causes Hepato- and Nephrotoxic Effects in Wistar Rats. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 7, p. 149, 10 jul. 2020.

BASIRI, B.; CHENG, C. H.; RAHMAN, N.-A. Analgesic Efficacy of Pre-Operative Tramadol in Combination with Acepromazine in Cats Undergoing Ovariohysterectomy. **Pak Vet J**, p. 3, 2014.

BELLINI, L. et al. Intraoperative end-tidal concentration of isoflurane in cats undergoing ovariectomy that received tramadol, buprenorphine or a combination of both. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 2, p. 110–116, fev. 2017.

BRADBROOK, C. A.; CLARK, L. State of the art analgesia- recent developments in pharmacological approaches to acute pain management in dogs and cats. Part 1. **The Veterinary Journal**, v. 238, p. 76–82, ago. 2018.

BRAVO, L.; MICO, J. A.; BERROCOSO, E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 12, n. 12, p. 1281–1291, 2 dez. 2017.

BRONDANI, J. T. et al. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 6, p. 420–429, jun. 2009.

BUDSBERG, S. C. et al. Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 252, n. 4, p. 427–432, 15 fev. 2018.

BUHARI, S. et al. Subcutaneous Administration of Tramadol after Elective Surgery Is as Effective as Intravenous Administration in Relieving Acute Pain and Inflammation in Dogs. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 1–7, 2012.

CAGNARDI, P. et al. Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative

analgesia of tramadol in cats. **Research in Veterinary Science**, v. 90, n. 3, p. 503–509, jun. 2011.

CALOIERO, C. B. Comparação do efeito analgésico entre Morfina, Tramadol e Buprenorfina em gatas submetidas a ovariossalpingo-histerectomia eletiva. 2008. 15 f. **Dissertação** (Mestrado em Medicina Veterinária) - Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica - RJ, 2008.

CARDOZO, L. B. et al. Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. p. 7, 2014.

CASTRO, D. S. et al. Comparison between the analgesic effects of morphine and tramadol delivered epidurally in cats receiving a standardized noxious stimulation. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 12, p. 948–953, dez. 2009.

CORRÊA, C. B. S.; MORAES, S. F. S.; CONCEIÇÃO, E. D. V. Avaliação da duração do bloqueio motor e sensitivo em gatas submetidas à anestesia epidural com ropivacaína isolada e associada ao tramadol. p. 6, [s.d.], 2018

DAVILA, D. et al. Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 2, p. 225–231, 15 jul. 2013a.

DAYER, P.; COLLAR, L.; DESMEULES, J. The Pharmacology of Tramadol. p. 5, [s.d.]. 1994.

DE WOLFF, M. H.; LEATHER, H. A.; WOUTERS, P. F. Effects of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in rats. **British Journal of Anaesthesia**, v. 83, n. 5, p. 780–783, nov. 1999.

DEROSSI, R. et al. Postoperative Analgesic Effects of Epidural Administration of Methadone, Tramadol, or Nalbuphine in Ovariohysterectomized Dogs. **Asian Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 10, n. 11, p. 772–780, 15 out. 2015.

DI SALVO, Alessandra et al. Pharmacokinetics and analgesic efficacy of intranasal administration of tramadol in dogs after ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 47, n. 4, p. 557-566, 202

DOMÍNGUEZ-OLIVA, A. et al. Clinical pharmacology of tramadol and tapentadol, and their therapeutic efficacy in different models of acute and chronic pain in dogs and cats. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**, v. 8, n. 3, p. 404, 2021.

EDINOFF, A. N. et al. Full Opioid Agonists and Tramadol: Pharmacological and Clinical Considerations. **Anesthesiology and Pain Medicine**, v. 11, n. 4, 6 set. 2021.

EPSTEIN, M. et al. 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and

Cats\*. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 51, n. 2, p. 67–84, mar. 2015.

EPSTEIN, M. E. Feline Neuropathic Pain. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 50, n. 4, p. 789–809, jul. 2020.

EVANGELISTA, M. C. et al. Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 1, p. 252, dez. 2014.

FAROKHZAD, B. et al. Intraperitoneal administration of lidocaine or tramadol alone or in combination on postoperative pain after ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Medicine and Science**, v. 7, n. 3, p. 634–641, maio 2021.

FLÔR, P. B. et al. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 3, p. 316–327, maio 2013.

GIBSON, T. P. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Analgesia with a Focus on Tramadol HCl. p. 7, [s.d.], 1996.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetic evaluation of tramadol and its major metabolites after single oral sustained tablet administration in the dog: a pilot study. **The Veterinary Journal**, v. 180, n. 2, p. 253–255, maio 2009a.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetic and urine profile of tramadol and its major metabolites following oral immediate release capsules administration in dogs. **Veterinary Research Communications**, v. 33, n. 8, p. 875–885, dez. 2009b.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetics of tramadol and its major metabolites following rectal and intravenous administration in dogs. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 57, n. 3, p. 146–152, jun. 2009b.

GIORGI, M. et al. Biopharmaceutical profile of tramadol in the dog. **Veterinary Research Communications**, v. 33, n. S1, p. 189–192, set. 2009c.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetics of tramadol and its metabolites M1, M2, and M5 in donkeys after intravenous and oral immediate release single-dose administration. **Journal of equine veterinary science**, v. 29, n. 7, p. 569-574, 2009d.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetics of tramadol and metabolites after injective administrations in dogs. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 13, n. 4, p. 639–644, 1 dez. 2010a.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetic of tramadol and its major metabolites after intravenous and intramuscular injections in alpacas (*Vicugna pacos*). **J. Camel Pract. Res**, v. 17, p. 123-126, 2010b.

GIORGI, Mario; SACCOMANNI, Giuseppe; ANDREONI, Valentina.

Pharmacokinetics of tramadol after epidural administration in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 30, n. 1, p. 44-46, 2010c.

GONG, L. et al. PharmGKB summary: tramadol pathway. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 24, n. 7, p. 374–380, jul. 2014.

GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical Pharmacology of Tramadol: **Clinical Pharmacokinetics**, v. 43, n. 13, p. 879–923, 2004.

GUEDES, A. G. P. et al. Evaluation of tramadol for treatment of osteoarthritis in geriatric cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 252, n. 5, p. 565–571, mar. 2018.

HASSAMAL, S. et al. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. **The American Journal of Medicine**, v. 131, n. 11, p. 1382.e1-1382.e6, nov. 2018.

INDRAWIRAWAN, Y.; MCALEES, T. Tramadol toxicity in a cat: case report and literature review of serotonin syndrome. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n. 7, p. 572–578, jul. 2014.

ITAMI, T. et al. Effects of a Single Bolus Intravenous Dose of Tramadol on Minimum Alveolar Concentration (MAC) of Sevoflurane in Dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 75, n. 5, p. 613–618, 2013.

ITAMI, T. et al. Comparison of pharmacokinetics of tramadol between young and middle-aged dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 78, n. 6, p. 1031–1034, 2016.

JIMENEZ, T. E. P. et al. Identification of canine cytochrome P-450s (CYPs) metabolizing the tramadol (+)-M1 and (+)-M2 metabolites to the tramadol (+)-M5 metabolite in dog liver microsomes. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 41, n. 6, p. 815–824, dez. 2018.

KAKA, U. et al. Pre-emptive multimodal analgesia with tramadol and ketamine-lidocaine infusion for suppression of central sensitization in a dog model of ovariohysterectomy. **Journal of Pain Research**, v. Volume 11, p. 743–752, abr. 2018.

KO, J. C. H. et al. Effect of orally administered tramadol alone or with an intravenously administered opioid on minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 12, p. 1834–1840, 15 jun. 2008.

KÖGEL, B.; TERLINDEN, R.; SCHNEIDER, J. Characterisation of tramadol, morphine and tapentadol in an acute pain model in Beagle dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 3, p. 297–304, maio 2014.

KONGARA, K. et al. Effects of tramadol or morphine in dogs undergoing castration on intra-operative electroencephalogram responses and post-operative pain. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 61, n. 6, p. 349–353, nov. 2013.

KONGARA, K.; CHAMBERS, J. P.; JOHNSON, C. B. Electroencephalographic responses of tramadol, parecoxib and morphine to acute noxious electrical stimulation in anaesthetised dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 88, n. 1, p. 127–133, fev. 2010.

KONGARA, K.; CHAMBERS, P.; JOHNSON, C. B. Glomerular filtration rate after tramadol, parecoxib and pindolol following anaesthesia and analgesia in comparison with morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 1, p. 86–94, jan. 2009.

KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 4, p. 239–246, ago. 2004.

KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 2, p. 256–262, fev. 2011.

MAHIDOL, C. et al. Effects of continuous intravenous infusion of morphine and morphine-tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane and electroencephalographic entropy indices in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 2, p. 182–186, mar. 2015.

MAKUNTS, T. et al. Retrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 12490, dez. 2019.

MARTINS, T. L. et al. Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 9, p. 1019–1026, set. 2010.

MASTROCINQUE, S. et al. Comparison of Epidural and Systemic Tramadol for Analgesia Following Ovariohysterectomy. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, n. 5, p. 310–319, 1 set. 2012.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 4, p. 220–228, out. 2003.

MCMILLAN, C. J. et al. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. p. 7, [s.d.], 2008.

MILES, J. et al. Tramadol and gabapentin improve peak vertical force in osteoarthritic dogs already receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. Em: **BSAVA Congress Proceedings 2020**. [s.l.] British Small Animal Veterinary Association, 2020. p. 535–535.

MOHAMED, H. M.; MAHMOUD, A. M. Chronic exposure to the opioid tramadol induces oxidative damage, inflammation and apoptosis, and alters cerebral

monoamine neurotransmitters in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 110, p. 239–247, fev. 2019.

MONTEIRO, B. P. et al. Safety and efficacy of reduced dosage ketoprofen with or without tramadol for long-term treatment of osteoarthritis in dogs: a randomized clinical trial. **BMC veterinary research**, 15(1), 213, 2019

MONTEIRO, B. P. et al. Analgesic efficacy of an oral transmucosal spray formulation of meloxicam alone or in combination with tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 6, p. 643–651, nov. 2016.

MONTEIRO, B. P. et al. Analgesic efficacy of tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. **PLOS ONE**, v. 12, n. 4, p. e0175565, 12 abr. 2017.

MWANGI, W. E. et al. A systematic review of analgesia practices in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary World**, p. 1725–1735, dez. 2018.

MYERS, D. Tramadol. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, v. 14, n. 4, p. 284–287, out. 2005.

NAKHAEE, S. et al. A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment. **Forensic Toxicology**, v. 39, n. 2, p. 293–310, jul. 2021.

NATALINI, C. C. Antinociceptive effects of epidural tramadol administration in dogs as an analgesic technique for experimental stifle surgery. **Acta Scientiae Veterinariae.**, n. 2007, p. 8, [s.d.].

OWOADE, A. O.; ADETUTU, A.; OLORUNNISOLA, O. S. Hematological and Biochemical Changes in Blood, Liver and Kidney Tissues under the Effect of Tramadol Treatment. **Journal of Alcoholism & Drug Dependence**, v. 07, n. 02, 2019.

PEREZ, T. E. et al. Tramadol Metabolism to O -Desmethyl Tramadol (M1) and N -Desmethyl Tramadol (M2) by Dog Liver Microsomes: Species Comparison and Identification of Responsible Canine Cytochrome P450s. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 44, n. 12, p. 1963–1972, dez. 2016.

POULSEN, L. et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6\*. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 60, n. 6, p. 636–644, dez. 1996.

PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 20 nov. 2007.

PYPENDOP, B. H.; SIAO, K. T.; ILKIW, J. E. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 12, p. 1465–1470, dez. 2009.

READ, K.; KHATUN, M.; MURPHY, H. Comparison of transdermal fentanyl and oral

tramadol for lateral thoracotomy in dogs: cardiovascular and behavioural data. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, n. 1, p. 116–125, jan. 2019.

RIPPLINGER, A. et al. Efeitos adversos da morfina, metadona e tramadol no pós-operatório de cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral: 180 casos (2011-2016). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 7, p. 1431–1437, jul. 2018.

ROBERTSON, S. A. Managing Pain in Feline Patients. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1267–1290, nov. 2008.

RUIZ, T. et al. Effects of tramadol on tear production, intraocular pressure, and pupil size in dogs: clinical study. **Ciência Rural**, v. 45, n. 4, p. 724–729, abr. 2015.

SANTOS, P. H. DE A. et al. Comparison of pupil diameter and tear production in dogs treated with acepromazine, tramadol and their combination. **Revista Ceres**, v. 60, n. 2, p. 166–172, abr. 2013.

SCHÜTTER, A. F.; TÜNSMEYER, J.; KÄSTNER, S. B. R. Influence of tramadol on acute thermal and mechanical cutaneous nociception in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 2, p. 309–316, mar. 2017.

SOUZA, M. J.; COX, S. K. Tramadol Use in Zoologic Medicine. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, v. 14, n. 1, p. 117–130, jan. 2011.

STEAGALL, P. V. M. et al. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 1, p. 24–31, fev. 2008.

TEIXEIRA, L. G. et al. Evaluation of postoperative pain and toxicological aspects of the use of dipyrone and tramadol in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 6, p. 467–475, jun. 2020.

TEIXEIRA, R. C. et al. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 6, p. 641–649, nov. 2013.

TEPPEMA, L. J. et al. Respiratory Depression by Tramadol in the Cat. **Anesthesiology**, v. 98, n. 2, p. 420–427, 1 fev. 2003.

THENGCHAI SRI, N.; MAHIDOL, C. Evaluating the effects of continuous intravenous infusions of tramadol and tramadol-lidocaine on sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) and entropy values in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 81, n. 5, p. 682–688, 2019.

VALLE, Marta et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+)-O-desmethyiltramadol and (-)-O-desmethyiltramadol, in rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 293, n. 2, p. 646-653, 2000.

VETTORATO, E. et al. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 183, n. 3, p. 310–315, mar. 2010.

WU, W. N. et al. Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog. **Xenobiotica**, v. 31, n. 7, p. 423–441, jan. 2001.