



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde

RODRIGO DE ARAÚJO BERTO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRAMADOL EM CÃES

BRASÍLIA
2021

RODRIGO DE ARAÚJO BERTO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRAMADOL EM CÃES

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Faculdade de Ciências da
Educação e Saúde para obtenção do grau
bacharel em Medicina Veterinária
Orientação: Prof. Msc. Lucas Edel
Donato.

**BRASÍLIA
2021**

RODRIGO DE ARAÚJO BERTO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRAMADOL EM CÃES

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Faculdade de Ciências da
Educação e Saúde para obtenção do grau
bacharel em Medicina Veterinária
Orientação: Prof. Msc. Lucas Edel
Donato.

Brasília, 23 de junho de 2021.

Banca examinadora

Prof. Msc. Lucas Edel Donato
Orientador

Prof. Dr. Ranieri Rodrigues de Oliveira
Membro Titular

M.V. Esp. Victor Espíndola Bauer Gava Milanez
Membro Titular

RESUMO

Os opioides são uma classe medicamentosa diretamente relacionada ao sistema de nocicepção, tendo os seus receptores presentes nas membranas dos nervos deste sistema. O tramadol uma droga opioide de ação central que apresenta agonismo aos receptores de opioide Mu, mas também atuando como um α -2 agonista, teve seu metabolismo estudado somente recentemente na Medicina Veterinária, apesar do seu amplo uso nas áreas de clínica e cirurgia.

Por ser um pró-fármaco, o tramadol necessita que ocorra a metabolização do composto original e a liberação do metabolito O-desmethyltramadol (M1), responsável pela analgesia. Nestes estudos, a liberação do M1 em cães ocorre em níveis marginais levando a um baixo nível de M1 circulante se comparado a outras espécies, incluído humanos e gatos, colocando em debate sua eficácia em cães.

Palavras-chave: Dor. Opioide. Tramadol. O-desmethyltramadol.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	5
2. Desenvolvimento	6
2.1 Dor	6
2.1.1 Nocicepção e dor nociceptiva	6
2.1.2 Dor Neuropática.....	8
2.1.3 Dor aguda e crônica	8
2.2 Opioides.....	9
2.3 Tramadol.....	10
2.3.1 Dor aguda e crônica	11
2.3.2 Analgesia Pós-operatória	13
3. Conclusão.....	15
4.Referências.....	16

1. Introdução

A definição de dor pode ser classificada em duas categorias, fisiológica ou patológica. Há o entendimento que a dor fisiológica seja um estímulo transitório capaz de induzir respostas rápidas com o objetivo de proteção. E a dor patológica refere-se a um estímulo não transitório e pode estar associado com inflamações ou lesões do sistema nervoso central (STEIN, 2018).

O uso de analgésicos remonta períodos históricos, onde foram encontradas sementes de papoulas em uma vila datada da era Neolítica na Suíça (DUARTE, 2005). A extração do ópio extraída da papoula é relatada também antes da história escrita, e o cultivo e comércio desta planta e substância é datada 3.400 a.C na Mesopotâmia (Martins et al., 2012).

Desde então os opioides são as drogas utilizadas no controle da dor por possuir altas concentrações de morfina e codeína, sendo a estrutura dessas substâncias a base dos opioides fabricados nos dias atuais. A produção de novos opioides de forma sintética só foi possível a partir da descoberta feita por William R. Martin em 1967 de diferentes receptores para opioides, e consolidada pela International Union of Pharmacology (IUPHAR) em 2013 com uma nova nomenclatura mu (μ), kappa (κ), e delta (δ) (PASTERNAK e PAN, 2013) Essas três variantes de receptor podem explicar a sensibilidade de algumas espécies a efeitos adversos ou a insensibilidade relativa há alguns opioides, um exemplo disso são os polimorfismos de nucleotídeos únicos que foram identificados em cães modificando a estrutura e a função dos receptores (GRIMM, et al., 2015).

Na clínica veterinária de pequenos animais os opioides além de serem utilizados para o controle da dor, também estão presentes na rotina cirúrgica sendo empregado como um medicamento pré-operatório (EPSTEIN, 2015). Nesses casos, os fármacos opioides mais utilizados são: morfina, metadona, fentanil, remifentanil, meperidina, buprenorfina, butorfanol e tramadol. E como todas as drogas os opioides também apresentam efeitos adversos como hipotensão, náusea, vômito, hipotermia, bradicardia e efeito inotrópico negativo e antimuscarínico (GRIMM, et al., 2015).

Perez Jimenez e cols iniciou em 2016 os estudos referentes ao metabolismo do tramadol na Medicina Veterinária, particularmente em cães. Os trabalhos comprovam a baixa metabolização do tramadol nessa espécie. O objetivo deste

trabalho é realizar uma revisão bibliográfica narrativa a respeito da eficácia do tramadol em cães através de ensaios clínicos publicados até o presente momento.

2. Desenvolvimento

2.1 Dor

A dor é um complexo multidimensional que envolve componentes sensoriais e emocionais. O lado emocional tem um grande peso, trazendo sentimentos desagradáveis e conseqüentemente causando sofrimento que podemos associar a dor. Esse lado torna a dor uma experiência pessoal tornando difícil a sua mensuração, mas a maioria dos cientistas concordam que os animais sentem dor semelhante aos humanos (REID; SCOTT; NOLAN, 2017). Mas Robertson já em 2002 defendia que os animais têm um sofrimento adicional pois eles não têm a capacidade de antecipar o alívio da dor.

A dor pode ser classificada por dois critérios, quanto ao tempo de duração como dor aguda ou dor crônica, ou classificar quanto ao tipo de tecido afetado sendo dor nociceptiva ou dor neuropática (ALAMREW; FESSEHA, 2020).

2.1.1 Nociceção e dor nociceptiva

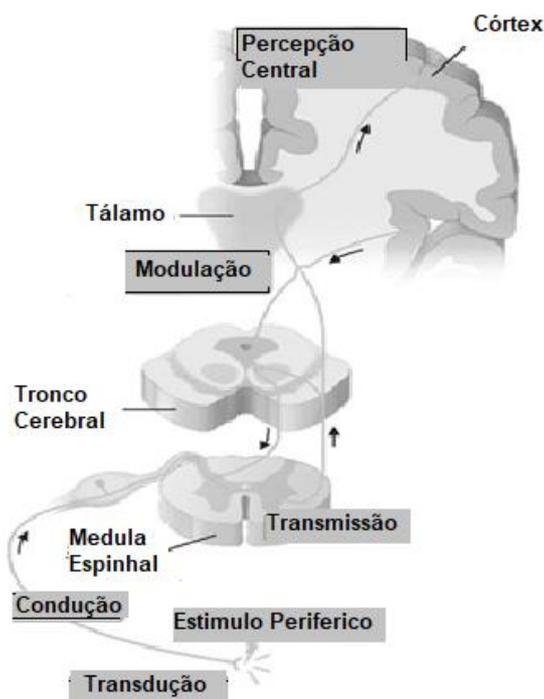
A nociceção, que é a percepção de estímulos nocivos, pode ser dividida em quatro processos fisiológicos: transdução, transmissão, modulação e percepção. O primeiro processo, transdução, é a tradução de estímulos nocivos em atividade elétrica no nociceptor periférico, esse estímulo ocorre através de dois tipos de fibras nervosas aferentes, e são elas fibra A-delta e fibra C (Tranquilli et al., 2004).

As Fibras A-delta tem um diâmetro menor e uma bainha de mielina menos espessa o que torna a condução dos impulsos nervosos mais lenta e podem ser classificadas como receptor mecânico "D-hair" ou receptor mecânico $A\delta$ (LEWIN; MOSHOURAB, 2004). As fibras C têm o menor diâmetro entre as duas e não possuem bainha de mielina, o que torna a transmissão do impulso nervoso lenta causando uma percepção tardia da dor. Essa fibra é vista geralmente como somente responsiva a estímulos nocivos, mas há estudos como o de Bessou and Perl feito 1969 que demonstra uma resposta da fibra-c a estímulos inócuos, no entanto a população de fibras C continua sendo majoritariamente polimodal, que são responsivos a estímulos nocivos (SMITH; LEWIN, 2009)

Depois ocorre a transmissão, que é como o próprio nome já diz a transmissão dos impulsos nervosos por meio do sistema nervoso até o corno dorsal da medula espinhal. A passagem dessas informações entre os neurônios será mediada pelo glutamato e junto a ele podem ser liberadas também neuropeptídeos como substância P e ao gene relacionado peptídeo calcitonina (FORNASARI, 2012).

A modulação terceira etapa da nocicepção ocorre através Sistema Descendente de Controle da Nocicepção (SDCN) que é composto pela substância cinzenta do aqueduto de Sylvius (SGAS) e a região rostroventromedial (RVM) do bulbo e tem função de modificar a transmissão nociceptiva. Dentro do SDCN os axônios dos neurônios da SGAS se projetam para a RVM onde se encontram os neurônios chamados de células-on e células-off, que fazem conexão com a medula espinhal, eles têm a função de aumentar e diminuir a transmissão de impulsos dos neurônios medulares para o cérebro (Vanegas, 2013). E por último a percepção, que ocorre quando a transdução e a transmissão são bem sucedidas resultando na modulação e integração dos sistemas tálamo-cortical, reticular e límbico produzindo uma experiência subjetiva e emocional da dor (Tranquilli et al., 2004).

Figura 01: O sistema da dor nociceptiva.



Fonte: Adaptado de Golan, Tashjan, Armstrong, 2008

2.1.2 Dor Neuropática

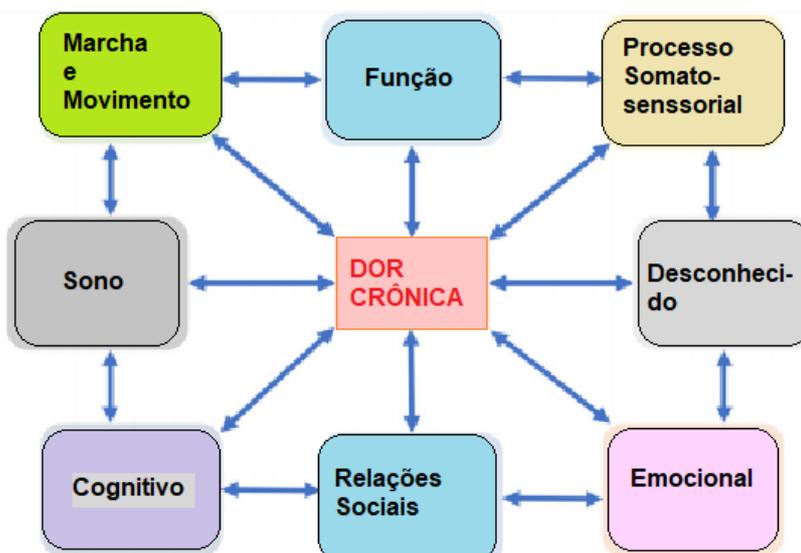
Dor neuropática surge a partir de uma lesão ou disfunção no sistema nervoso periférico ou central e pode estar associada a patologias do sistema nervoso central ou a lesão da raiz nervosa ou do plexo nervoso. Qualquer dor crônica tem a capacidade de se desenvolver em um componente neuropático devido a alterações subsequentes no funcionamento do sistema nervoso (MATHEWS et al., 2014). Essas alterações incluem mudanças no processamento de impulsos nociceptivos da SNP e SNC, aparecimento de novos receptores e canais de proteínas na membrana de nervos em degeneração ou regeneração e a reconexão anatômica de nervos aferentes. Isso explica o porquê algumas vezes Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINE's) e opioides não surtem efeito, pois o alvo dessas drogas é diferente nesse sistema nervoso lesionado (BARON, 2009)

2.1.3 Dor aguda e crônica

Dor aguda, com a duração menor que 3 três meses tem um propósito biológico atuando como um alerta defensivo, é provocada por doença ou lesão específica que ativam o Sistema Nervoso Simpático (SNS). A manutenção dessa situação leva a componentes do Sistema Nervoso Periférico (SNP) e do Sistema Nervoso Central (SNC) a um aumento de plasticidade, aumentando conseqüentemente os sinais de dor e causando uma hipersensibilidade podendo se tornar uma dor crônica se persistir (SWIEBODA et al., 2013)

A dor crônica persiste além do fisiologicamente útil, persistindo por mais de 3-6 meses (FORNASARI, 2012). A persistência da dor associada a lesões ou doenças pode resultar de alterações nas propriedades dos nervos periféricos ocorrendo por meio de danos às fibras nervosas, levando ao aumento do disparo espontâneo ou alterações em suas propriedades de condução ou neurotransmissores. (ALAMREW; FESSEHA, 2020). Clinicamente as principais manifestações relacionadas a dor crônica são hiperalgesia, alodinia e dor espontânea, mas também podem ocorrer descargas ectópicas espontâneas e aumento da entrada de estímulos nociceptivo na medula espinhal quando há lesão no nervo (MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

Figura 2: Efeitos da dor em diferentes dimensões, a influência entre diferentes dimensões.



Fonte: Adaptado de Lascelles et al, 2017.

2.2 Opioides

Os opioides e seus receptores estão diretamente relacionados a nocicepção e à dor, a analgesia proporcionada pelos opioides é mediada por três mecanismos bloqueando os estímulos nocivos agindo nos receptores dos nervos aferentes primários, estimulando a inibição descendente através dos centros cerebrais superiores e em receptores de opioides gerados devido a uma resposta inflamatória (DEWANGAN; TIWARI, 2019) Esses eventos ocorrerão devido a ativação de ligantes endógenos ou agonista exógenos que podem causar inibição na ativação sistema neuronal ou a liberação neuroquímicos (NORMAN; D'SOUZA, 2017).

O sistema endógeno de opioides compreende três tipos de receptores acoplados à proteína G (RAPGs), receptores μ (Mu), δ (Delta), e κ (Kappa) que estão respectivamente ligados a peptídeos opioides endógenos como β -endorfina, encefalina e dinorfina (SNEDDON, 2019). Esses receptores se encontram distribuídos pelo SNC principalmente na raiz dorsal da medula espinhal, e também nos nervos aferentes do SNP demonstrando que os receptores se aloca em pontos do sistema de nocicepção (PASTERNAK; PAN, 2013).

A ativação desses receptores gera uma série de respostas intracelulares como a inibição da adenilato ciclase, aumento das correntes de potássio, diminuição da abertura dos canais de cálcio e ativação da proteína quinase C (PKC) (In: LiverTox..., 2020).

Como todas as drogas, os opioides também tem seus efeitos adversos. No caso dos opioides agonistas Mu, que é a classe mais utilizada de opioides, a responsável

por esses efeitos é a β -arrestina, liberada junto com a proteína G responsável pelo efeito analgésico, mas esforços recentes tentam criar uma droga tendenciosa, que priorizaria a liberação de proteína G e diminuindo a oferta de β -arrestina, assim atenuando os efeitos adversos (MADARIAGA-MAZÓN et al., 2017; CONIBEAR; KELLY, 2019).

2.3 Tramadol

O tramadol é um analgésico opioide de ação central seu efeito se dá devido ao seu agonismo pelos receptores opióides Mu e também atuando como um α -2 agonista inibindo a recaptação neuronal da serotonina e norepinefrina (MINAMI; OGATA; UEZONO, 2015).

O metabolismo do tramadol já foi estudado de forma abrangente em humanos, e apenas recentemente estudos detalhados foram realizados na medicina veterinária, particularmente em cães (PEREZ JIMENEZ et al, 2019).

Considerado um pró fármaco no que diz respeito ao seu efeito analgésico, pois é necessário a ativação metabólica realizada pelas enzimas do citocromo P450 (P450), presentes no fígado (PEREZ JIMENEZ et al, 2016).

Com uma afinidade moderada com receptores Mu, 6.000 vezes menos que a morfina, o tramadol é insuficiente para proporcionar alguma analgesia. Mas o seu metabólito O-desmethyltramadol (M1), tem uma afinidade 300 vezes maior do que o composto original, sendo o receptor Mu sendo o principal mecanismo de ação (MINAMI et al, 2015).

Além do M1, o tramadol é extensamente metabolizado em N- desmetiltramadol (M2), e os dois serão metabolizados em N,O-didesmetiltramadol (M5), (PEREZ JIMENEZ et al, 2016). Sendo o M5 o principal metabólito excretado através do sistema renal (90%), e o restante excretado nas fezes (ITAMI et al, 2016).

Nos estudos conduzidos por Perez Jiménez et al (2016), foi observado que em cães o tramadol é metabolizado no fígado pelas enzimas microsossomais em M1 principalmente pela CYP2D15 e em M2 pelas CYP2B11 e CYP3A12. E em 2018, o mesmo grupo revelou que a CYP2C21 é a principal responsável em metabolizar o M5 a partir do M1, e ainda que a CYP2D15 é exclusivamente responsável pela metabolização de M2 em M5.

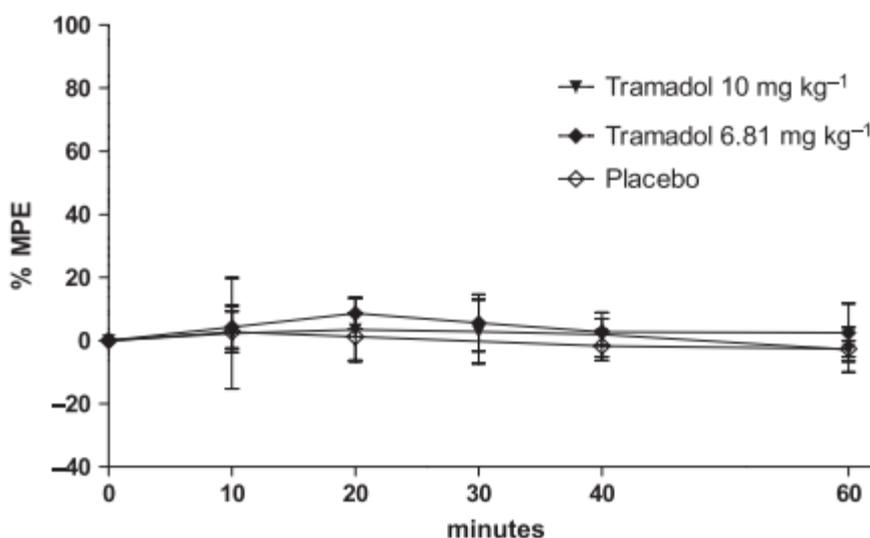
Em cães a baixa concentração de M1 circulante, um achado consistente em estudos farmacocinéticos, torna o uso do medicamento controverso (PEREZ

JIMENEZ et al, 2019). Devido a essa concentração, estudos publicados por Davila et al (2013), Delgado et al (2014), Kögel et al (2014) e Budsberg et al (2018) demonstram a falta de efeitos analgésicos significativos. No entanto contrapondo os trabalhos citados anteriormente Malek et al (2012), Morgaz et al (2013), Teixeira et al (2013) e Cardozo et al (2014) chegaram a resultados positivos quanto à eficácia do opioide. Em contrapartida, em gatos a eficácia demonstrada por estudos é consistente, consequência da maior concentração plasmática de M1 na corrente sanguínea em comparação aos cães (PYPENDOP et al, 2009; CAGNARDI et al, 2011 e EVANGELISTA et al, 2014).

2.3.1 Dor aguda e crônica

Em casos de dor aguda, Kögel et al (2014) comparou tramadol, morfina e tapentadol em um estudo randomizado e analisando o efeito máximo possível. Os autores chegaram à conclusão de que o tramadol, diferente das outras drogas, não induziu nenhuma ou pouca analgesia em nenhuma dose testada devido ao baixo metabolismo da droga.

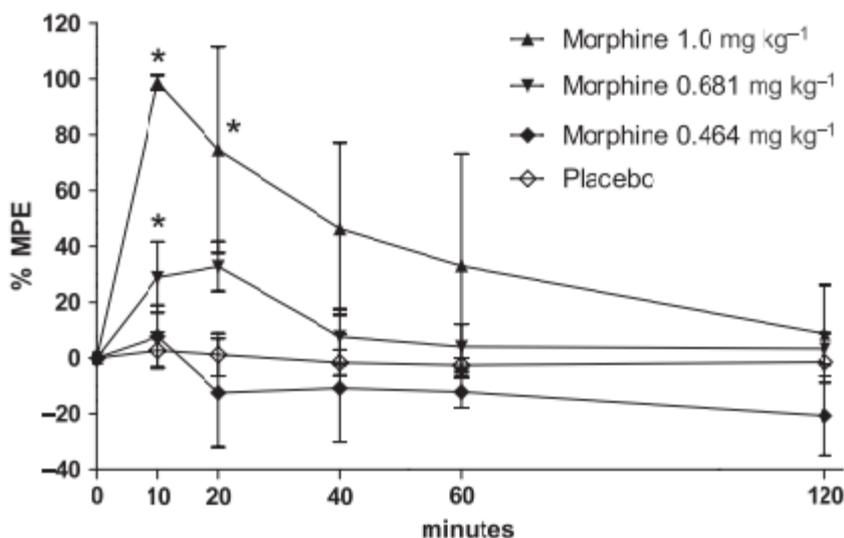
Figura 03: Ausência de efeito após administração intravenosa de tramadol na dor aguda (teste do movimento da cauda) em cães Beagle. Os dados são apresentados como % MPE (médio \pm DP), MPE (efeito máximo possível), n = 5 animais por grupo.



Fonte: Kögel, Terlinden, Schneider, 2014.

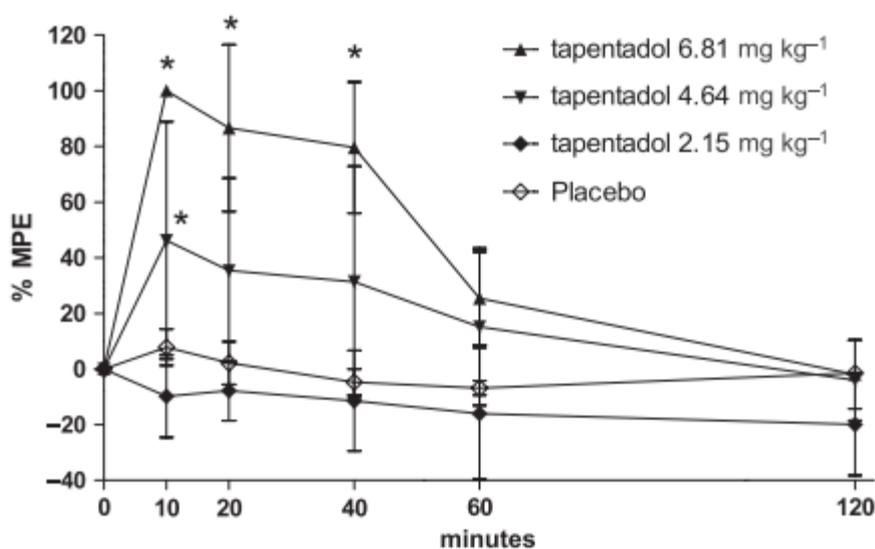
Figura 04: Efeito dose-dependente após administração intravenosa de morfina na dor aguda (teste do movimento da cauda) em cães Beagle. Os dados são apresentados

como % MPE (médico \pm DP), * $p < 0,05$ versus placebo, MPE (efeito máximo possível); $n = 5$ animais por grupo.



Fonte: Kögel, Terlinden, Schneider, 2014.

Figura 05 Efeito dose-dependente após administração intravenosa de tapentadol na dor aguda (teste do movimento da cauda) em cães Beagle. Os dados são apresentados como % MPE (médico \pm DP), * $p < 0,05$ versus placebo, MPE, efeito máximo possível; $n = 5$ animais por grupo.



Fonte: Kögel, Terlinden, Schneider, 2014.

Budberg et al (2018) produziu um ensaio clínico para avaliar o uso de cloridrato de tramadol no controle de dor em cães com osteoartrite crônica. A conclusão do

ensaio foi que o tratamento com cloridrato de tramadol, na dose de 5 mg/kg via oral a cada 8 horas durante 10 dias, não teve nenhuma mudança significativa comparado ao grupo recebendo placebo. Mas um terceiro grupo recebeu somente carprofeno e teve uma resposta significativamente melhor comparado aos animais que recebiam somente o opioide.

Ainda no tema de osteoartrite Monteiro et al (2019) em um ensaio clínico randomizado fez a utilização de tramadol (5 mg/kg/dia VO) associado a uma dose reduzida de cetoprofeno (0,5 mg/kg SC uma vez em seguida de 0,25 mg/kg/dia VO). Apesar de o estudo não ter um grupo focado somente no tramadol, a sua associação com o cetoprofeno teve uma resposta melhor que a do grupo recebendo somente o AINE como mostrado nas tabelas 1.

Tabela 01: Número de crises de dor de osteoartrite ocorrendo durante o período D29 – D120 para ambos os grupos tratados.

	Sem crises de OA	Cães com pelo menos uma crise de OA
Grupo A	1	7
Grupo B	5	3

Grupo A refere-se a cães com osteoartrite tratados D0 a D28 apenas com cetoprofeno. Grupo B refere-se a cães com osteoartrite tratados D0 a D28 com associação cetoprofeno-tramadol.

Fonte: Monteiro et al., 2019.

2.3.2 Analgesia Pós-operatória

Em um estudo comparando a eficácia de firocoxib e tramadol em cães submetidos à osteotomia de nivelamento do platô tibial Davila et al (2013) utilizando a escala de Glasgow, concentração do cortisol sérico e função dos membros. Os grupos que receberam firocoxib sozinho ou associado com tramadol tiveram menor escore de dor e maior funcionamento dos membros do que o grupo que recebeu somente tramadol concluindo-se que o tramadol sozinho pode não fornecer a analgesia adequada para cães com dor após cirurgias ortopédicas.

Cardoso et al (2014) também fez um estudo comparativo avaliando os efeitos analgésicos no pós-operatório de uma cirurgia ortopédica, utilizando metadona (0,5 e 0,7 mg/kg IM) e tramadol (4 mg/kg IM). Foi observado que do grupo que recebeu tramadol, 6 de 9 cães precisaram de analgésico de resgate enquanto apenas 1 de 9 cães precisou de analgésico de resgate no grupo recebendo 0,7 mg/kg de metadona. Ainda 8 de 9 animais do grupo tramadol foi observado sialorreia no pós-operatório.

Com o conceito de pontuações da escala de dor da Universidade do Colorado o grupo recebendo 0,7 mg/kg de metadona teve um controle melhor da dor e o tramadol teve o pior desempenho dos três grupos, mas ainda obteve eficácia.

Delgado et al (2015) comparou a analgesia pós-operatória no período de 30 horas após enucleação. Utilizando carprofeno (2,2 mg/kg VO) e tramadol (5 mg/kg VO) foram formados dois grupos. 28,5% dos cães que receberam tramadol necessitam de analgesia de resgate comparado a 4,5% do outro grupo. O estudo sugere que para alguns cães o tramadol pode fornecer uma analgesia eficaz, mas que o carprofeno fornece uma analgesia pós-operatória melhor pois o número de cães com falha no tratamento foi significativamente maior no grupo recebendo tramadol.

Teixeira et al (2013) avaliou a dor pós-operatória de cadelas submetidas à mastectomia unilateral com ou sem ovariectomia no período de 24 horas utilizando a Escala Visual Analógica (EVA) e a escala de Glasgow modificada. Os animais foram divididos em três grupos: o primeiro recebeu somente tramadol (3 mg/kg IV) e os outros dois foram a combinação do opioide com dipirona (30 mg/kg) ou meloxicam (0,25 mg/kg IV), todos os grupos receberam a medicação 8 e 16 horas após a extubação. O estudo chega à conclusão de que o tramadol sozinho ou em combinação foi eficaz em fornecer analgesia no período de 24 horas na maioria dos cães. Apesar disso o grupo recebendo somente o opioide teve um número maior de animais recebendo analgesia de resgate, 3 de 9 cadelas (33%), o grupo com meloxicam teve a menor taxa de resgate, 1 de 9 cadelas (11%).

Avaliando os efeitos analgésicos pós-operatórios de dexcetoprofeno (1 mg/kg IV), buprenorfina (0,02 mg/kg IV) e tramadol (2 mg/kg IV) em 72 cadelas submetidas a ovariectomia Morgaz et al (2013). A avaliação ocorreu durante 48 horas usando uma escala visual analógica interativa dinâmica e escala composta de medição da dor de Glasgow. Em todos os três grupos foi necessário analgesia de resgate sendo 43% em buprenorfina, 21% em tramadol e 5% em dexcetoprofeno. O estudo conclui que os grupos com tramadol e dexcetoprofeno forneceram uma analgesia melhor pois além de necessitar de mais analgesia de resgate o grupo recebendo buprenorfina teve uma pontuação maior nas escalas utilizadas para avaliação de dor.

3. Conclusão

Os opioides são medicamentos importantes no contexto da clínica e cirurgia de pequenos e grandes animais, a analgesia que eles proporcionam livram os animais da dor e do sofrimento. O tramadol, um opioide de ação central que tem agonismo com os receptores Mu, é amplamente utilizado. Apesar disso os estudos do metabolismo desta droga em animais doméstico são muito recentes e focados em cães.

Já se sabe que o responsável pela analgesia é o metabólito M1 e não o seu composto original, e que esse mesmo metabólito em cães é pouco produzido, colocando em dúvida a eficácia do mesmo.

Os achados e as evidências científicas ainda não corroboram com uma resposta assertiva em relação a analgesia do tramadol, no entanto é são observadas uma média de 30% de necessidade de analgesia de resgate nos ensaios realizados até o momento. São necessários a realização de novos trabalhos para que se consiga alcançar um desfecho para uma melhor condução dentro da clínica e cirurgia de pequenos e grandes animais.

4.Referências

Alamrew, E., Fesseha, H. Pain and Pain Management in Veterinary Medicine: A Review. 2021

Baron, R. Neuropathic Pain: A Clinical Perspective. Handbook of Experimental Pharmacology, 2009. Pág. 3–30. doi:10.1007/978-3-540-79090-7_1

Budsberg S. C., Torres B. T., Kleine S. A., Sandberg G. S., Berjeski A. K. Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. J Am Vet Med Assoc. 2018 doi: 10.2460/javma.252.4.427. PMID: 29393744.

Cagnardi P., Villa R., Zonca A., Gallo M., Beccaglia M., Luvoni G.C., Vettorato E., Carli S., Fonda D., Ravasio G. Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. Res Vet Sci. 2011. doi: 10.1016/j.rvsc.2010.07.015.

Cardozo L. B., Cotes L. C., Kahvegian M. A., Rizzo M. F., Otsuki D. A., Ferrigno C. R., Fantoni D. T. Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and sérum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. BMC Vet. Res. 10(1):1-7. 2014. doi: 10.1186/s12917-014-0194-7

Conibear A. E., Kelly E. A. Biased View of μ -Opioid Receptors?. Mol Pharmacol. 2019. doi:10.1124/mol.119.115956

Davila D., Keeshen T. P., Evans R. B., Conzemius M. G. Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. J Am Vet Med Assoc. 2013. doi: 10.2460/javma.243.2.225.

Delgado C., Bentley E., Hetzel S., Smith L. J. Comparison of carprofen and tramadol for postoperative analgesia in dogs undergoing enucleation. J Am Vet Med Assoc. 2014. doi: 10.2460/javma.245.12.1375.

Duarte, D. F. Uma breve história do ópio e dos opióides. Rev. Bras. Anestesiol., Campinas , v. 55, n. 1, p. 135-146. 2005. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003470942005000100015&lng=en&nrm=iso>. Access on 06 Apr. 2021. [doi:10.1590/S0034-70942005000100015](https://doi.org/10.1590/S0034-70942005000100015).

Epstein M. E., Rodanm I., Griffenhagen G., Kadrlik J., Petty M. C., Robertson S. A., Simpson W. AHAA; AAFFP. 2015 AAHA/AAFFP pain management guidelines for dogs and cats. J Feline Med Surg. 2015. doi: 10.1177/1098612X15572062.

Evangelista M. C., Silva R. A., Cardozo L. B., Kahvegian M. A., Rossetto T. C., Matera J. M., Fantoni D. T. Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. BMC Vet Res. 2014. doi: 10.1186/s12917-014-0252-1.

Fornasari, D. Pain Mechanisms in Patients with Chronic Pain. Clinical Drug Investigation, 2012

Itami T., Saito Y., Ishizuka T., Tamura J., Umar M. A., Inoue H., Miyoshi K., Yamashita K. Comparison of pharmacokinetics of tramadol between young and middle-aged dogs. J Vet Med Sci. 2016 doi: 10.1292/jvms.15-0638.

Kögel B., Terlinden R., Schneider J. Characterisation of tramadol, morphine and tapentadol in an acute pain model in Beagle dogs. Vet Anaesth Analg. 2014. doi: 10.1111/vaa.12140.

KuKanich, B. and Wiese, A. J. Opioids. In Veterinary Anesthesia and Analgesia (eds K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene and S.A. Robertson). 2015. doi: [10.1002/9781119421375.ch11](https://doi.org/10.1002/9781119421375.ch11)

Lascelles, B. D. X., Brown, D. C., Conzemius, M. G., Gill, M., Oshinsky, M. L., & Sharkey, M. Measurement of chronic pain in companion animals: Discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. The Veterinary Journal. 2019. doi:10.1016/j.tvjl.2019.07.001

Lewin G.R., Moshourab R. Mechanosensation and pain. J Neurobiol 61:30–44, 2004

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Opioids. 2020 Nov 24. PMID: 31643200.

Madariaga-Mazón, A., Marmolejo-Valencia, A. F., Li, Y., Toll, L., Houghten, R. A., Martinez-Mayorga, K. Mu-Opioid receptor biased ligands: A safer and painless discovery of analgesics? Drug Discovery Today. 2017 doi:10.1016/j.drudis.2017.07.002

Martins, R. T., Almeida, D. B., Monteiro, F. M. R., Kowacs, P. A., Ramina, R. Receptores opioides até o contexto atual. Revista Dor, 13(1), 75-79. 2012. doi: [10.1590/S1806-00132012000100014](https://doi.org/10.1590/S1806-00132012000100014)

Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., Yamashita, K. Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. Journal of Small Animal Practice, 55(6), E10–E68. 2014.

Minami, K., Ogata, J., Uezono, Y. What is the main mechanism of tramadol? Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 388(10), 999–1007. 2015. doi:10.1007/s00210-015-1167-5

Minami, K., Sudo, Y., Miyano, K., Murphy, R. S., & Uezono, Y. μ -Opioid receptor activation by tramadol and O-desmethyltramadol (M1). Journal of Anesthesia, 29(3), 475–479. 2014. doi:10.1007/s00540-014-1946-z

Monteiro, B. P., Steagall, P. V. Chronic pain in cats: Recent advances in clinical assessment. Journal of Feline Medicine and Surgery. 2019. doi:10.1177/1098612x19856179

Monteiro, B. P., Lambert, C., Bianchi, E., Genevois, J. P., Soldani, G., Troncy, E. 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*. 2019. doi: 10.1186/s12917-019-1960-3

Morgaz J., Navarrete R., Muñoz-Rascón P., Domínguez J. M., Fernández-Sarmiento J. A., Gómez-Villamandos R. J., Granados M. M. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Res Vet Sci*. 2013. doi: 10.1016/j.rvsc.2013.03.003.

Norman, H., D'Souza, M. S. Endogenous opioid system: a promising target for future smoking cessation medications. *Psychopharmacology*, 234(9-10), 1371–1394. 2017. doi:10.1007/s00213-017-4582-0

Pasternak G. W., Pan Y. X. Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. *Pharmacol Rev*. 2013. doi: 10.1124/pr.112.007138.

Perez Jimenez, T. E., Kukanich, B., Joo, H., Mealey, K. L., Grubb, T. L., Greene, S. A., Court, M. H. Oral co-administration of fluconazole with tramadol markedly increases plasma and urine concentrations of tramadol and the O-desmethyltramadol metabolite (M1) in healthy dogs. *Drug Metabolism and Disposition*. 2018. doi:10.1124/dmd.118.083444

Perez Jimenez T. E., Mealey K. L., Grubb T. L., Greene S. A., Court M. H. Tramadol metabolism to O-desmethyl tramadol (M1) and N-desmethyl tramadol (M2) by dog liver microsomes: Species comparison and identification of responsible canine cytochrome P-450s (CYPs) [published correction appears in *Drug Metab Dispos*. 2017 Jul;45(7):706]. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(12):1963-1972. doi:10.1124/dmd.116.071902

Perez Jimenez T. E., Mealey K. L., Schnider D., Grubb T. L., Greene S. A., Court M. H. Identification of canine cytochrome P-450s (CYPs) metabolizing the tramadol (+)-M1 and (+)-M2 metabolites to the tramadol (+)-M5 metabolite in dog liver microsomes. *J Vet Pharmacol Ther*. 2018. doi:10.1111/jvp.12706

Pypendop B. H., Siao K. T., Ilkiw J. E. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. *Am J Vet Res*. 2009. doi: 10.2460/ajvr.70.12.1465.

Reid, J., Scott, M., Nolan, A. Pain assessment in companion animals: an update. *In Practice*, 39(10), 446–451. 2017. doi:10.1136/inp.j4513

Robertson, S. A. What is pain? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(2), 202–205. 2002. doi:10.2460/javma.2002.221.202

Smith, E. S. J., Lewin, G. R. Nociceptors: a phylogenetic view. *Journal of Comparative Physiology A*. 2009. doi:10.1007/s00359-009-0482-z

Sneddon, L. U. Evolution of nociception and pain: evidence from fish models. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2019. doi:10.1098/rstb.2019.0290

STEIN, C. New concepts in opioid analgesia. *Expert opinion on investigational drugs*, v. 27, n. 10, p. 765-775, 2018.

Świeboda P., Filip R., Prystupa A., Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med*. 2013.

Teixeira R. C., Monteiro E. R., Campagnol D., Coelho K., Bressan T. F., Monteiro B. S. 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. *Vet Anaesth Analg*. 2013. doi: 10.1111/vaa.12080.

VANEGAS, H. A aspirina, os opiáceos e a maconha no sistema endógeno de controle da dor. *Estud. av.*, São Paulo, v. 27, n. 77, p. 23-28, 2013.

Vedpathak, H., Tank, P., Karle, A., Mahida, H. Joshi, D. Dhimi, M. Pain Management in Veterinary Patients. *Veterinary World*. 2009.