

Tramadol

Classe: Opióide para dor ligeira a moderada.

Indicações: Dor ligeira a moderada, tosse, dispneia.

Contra-indicações: Convulsões, insuficiência hepática e renal graves e tratamento com inibidores da MAO nas 2 semanas anteriores

Farmacologia

O cloridrato de tramadol, (1RS,2RS) -2-[(dimetilamino) metil]-1-3-(3-metoxifenil)-ciclohexanol HCl, é um opióide sintético que também actua como inibidor fraco da norepinefrina e da recaptção da serotonina, acções que podem contribuir para o seu efeito analgésico [1]. O tramadol foi desenvolvido pela empresa farmacêutica alemã Grünenthal em 1962 [2] e foi comercializado pela primeira vez na forma de ampola de 100 mg (2 mL) em 1977 na Alemanha Ocidental [3]. O tramadol é uma mistura racémica: (-) tramadol é cerca de 10 vezes mais potente do que o (+) tramadol na inibição da recaptção da noradrenalina, enquanto que o (+) tramadol é cerca de 4 vezes mais potente do que o (-) tramadol na inibição da recaptção da serotonina [4]. Os 2 enantiómeros actuam sinergisticamente na melhoria da analgesia sem aumento dos efeitos indesejáveis. Num estudo que comparou a mistura racémica com os 2 enantiómeros concluiu-se que atendendo à eficácia e aos efeitos laterais a mistura racémica é superior a qualquer dos enantiómeros usados isoladamente [5].

O tramadol tem uma afinidade baixa para os receptores opióides. Tem uma afinidade para os receptores μ , que é 10 vezes mais fraca do que a codeína e 6 000 vezes mais fraca do que a da morfina [6]. A afinidade para os receptores δ e κ é ainda mais baixa.

Além da sua actividade como opióide, o tramadol actua no sistema descendente inibitório da dor. Uma das vias deste sistema tem origem na substância cinzenta periaqueductal no mesencéfalo, com sinapses no núcleo magno do rafe, de onde fibras se projectam para a medula espinal, cujo neurotransmissor é a serotonina (5-hidroxitriptamina) [7]. A outra tem origem no núcleo coeruleus na protuberância que tem

projeções para a medula espinal, cujo neurotransmissor é a noradrenalina [7]. A activação do sistema descendente inibitório da dor inibe a transmissão dos estímulos dolorosos nas sinapses no corno dorsal da medula pela acção dos opióides endógenos. Então, o mecanismo de acção do tramadol envolve a activação das vias descendentes serotoninérgicas e noradrenérgicas [6]. O (+) tramadol inibe a recaptação da serotonina e tem também um efeito directo pré-sináptico na sua libertação, enquanto o (-) tramadol inibe sobretudo a recaptação da noradrenalina e provoca a sua libertação pela activação do auto-receptor pré-sináptico [3].

O tramadol mostrou ter também efeito anti-inflamatório, num modelo animal experimental, sem afectar os mecanismos imunológicos, o que pode explicar a sua eficácia no tratamento da dor inflamatória [8]. O tramadol tem também efeitos anestésicos locais [9-11].

É bem absorvido por oral, 95% a 100%, com uma biodisponibilidade de cerca de 75% em dose única e 90-100% com doses múltiplas, atingindo-se um estado de equilíbrio em 36 horas, 5 vezes a semi-vida [3]. Por esse motivo não é necessário alterar a dose quando se passa da via oral para a sub-cutânea ou vice-versa. A aumento da biodisponibilidade com doses múltiplas deve-se possivelmente à saturação do metabolismo hepático de primeira passagem [12]. Por via oral a sua concentração máxima ocorre cerca das 2 h nas formas de libertação normal e em 5 h nas formas de libertação modificada [3]. A biodisponibilidade média após injeção IM é de 100% e de 78% após administração rectal [6].

O tramadol é metabolizado no fígado, primeiro através do sistema enzimático do citocromo P450 pela isoenzima CYP2D6, em 11 metabolitos, e depois sobretudo por conjugação em 12 metabolitos [4]. O principal metabolito é o mono-O-desmetiltramadol (M_1) [2]. O M_1 é um agonista do receptor opióide μ , tendo com este mais afinidade do que o tramadol [13]. O (+) M_1 tem uma afinidade 300 a 400 vezes maior para o receptor opióide μ do que o tramadol, enquanto que o (-) M_1 inibe sobretudo a recaptação da noradrenalina [4]. Outro metabolito que tem alguma actividade analgésica, embora inferior ao M_1 , é o O,N-didesmetiltramadol M_5 ; nenhum outro metabolito do tramadol é farmacologicamente activo [4]. Cerca de 7% dos caucasianos são maus metabolizadores do tramadol por serem deficientes na CYP2D6; nestes o efeito do tramadol é reduzido, necessitando de doses aproximadamente 30% mais altas [4]. O tramadol é também metabolizado pelas

isoenzimas CYP3A4 e CYP2B6 [4].

O tramadol distribui-se extensamente pelo corpo especialmente nos pulmões, baço, fígado, rins e cérebro. Cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas. O tramadol atravessa a placenta – 1%. Apenas 0,1% da dose passa para o leite materno [3].

A semivida de eliminação do tramadol é de cerca de 6 h e a do M₁ é de cerca de 9 horas [13]. Cerca de 90% do tramadol e dos seus metabolitos são excretados pelo rim, dos quais 30% é excretado inalterado. A diálise não remove uma quantidade significativa [3]. Cerca de 10% é eliminado nas fezes [6]. Os doentes com insuficiência renal têm uma excreção diminuída do tramadol. Nos doentes com cirrose hepática avançada há uma diminuição do metabolismo do tramadol com uma semi-vida de eliminação 2,5 vezes mais longa [6]. Nos doentes com insuficiência renal ou hepática pode ser necessário diminuir a dose e aumentar o intervalo entre elas [2].

Efeitos indesejáveis

Num estudo aberto que incluiu 7198 doentes com dor crónica foram detectados efeitos adversos em 17%: em 69% eram ligeiros, em 22% intensos e em 9% não houve dados [3,6]. Os efeitos adversos mais comuns foram inespecíficos a nível do sistema nervoso central e sinais de descoordenação (7%), tonturas (5%), náuseas (5%), alterações do sistema nervoso autónomo (3 %), sedação (2%), xerostomia (2%) e vómitos (1%) [3,6]. No entanto, pelo menos alguns desses efeitos adversos poderão ter resultado de outros fármacos ou da interacção com estes, já que 45% dos doentes tomavam outros fármacos [3]. Não houve diferenças significativas na incidência de efeitos adversos quando a via oral foi comparada com as vias parentéricas [3].

O tramadol pode provocar convulsões quando administrado por via oral ou parentérica. As convulsões ocorrem geralmente com doses superiores às recomendadas, mas podem ocorrer com doses terapêuticas. No entanto, as doses terapêuticas não produzirão convulsões por si sós. Mas nos doentes epiléticos ou com outros estados que os tornem susceptíveis a convulsões e nos que tomem concomitantemente medicação que baixe o limiar das convulsões como os antidepressivos tricíclicos, os inibidores selectivos da recaptação da serotonina, antipsicóticos, ciclizina, fentanilo e especialmente a petidina [7,14-16], o tramadol deve ser

evitado a não ser que não haja alternativa [14]. Num grande estudo retrospectivo com o objectivo de investigar a ocorrência de convulsões associadas ao tramadol concluiu-se que menos de 1% dos doentes que usavam tramadol tiveram uma convulsão presumida, com um risco de 2 a 6 vezes maior. O risco foi maior nos indivíduos com 25 a 54 anos de idade, nos que tomaram tramadol durante mais tempo e nos que tinham uma história de alcoolismo, acidente vascular cerebral ou traumatismo craniano [17]. No caso de *overdose*, a naloxona pode aumentar o risco de convulsões [1]. Resumindo, o tramadol dentro das doses recomendadas tem pouca probabilidade de causar convulsões a não ser que haja outras circunstâncias que para elas contribuam.

O efeito indesejável mais frequente a nível do sistema nervoso central são as tonturas, seguidas das cefaleias [3]. As reacções psiquiátricas representam cerca de 10% de todas as reacções ao tramadol comunicadas, incluindo confusão e/ou alucinações [18]. Outras reacções associadas ao tramadol são sedação, euforia, tremor, agitação, ansiedade e disforia [19]. Parece ser um fármaco seguro quanto aos efeitos a nível cognitivo e psicomotor [20].

Dentro das doses terapêuticas recomendadas a depressão respiratória é rara nos doentes em tratamento crónico com tramadol [3]. Num estudo que comparou o efeito da morfina com o tramadol por via endovenosa em 150 mulheres após cirurgia ginecológica, não se verificou uma baixa significativa da saturação de oxigénio em nenhuma das doentes a quem foi administrado tramadol, ao contrário do que sucedeu com algumas mulheres a quem foi administrada morfina [21]. No entanto, já se observou depressão respiratória num doente com insuficiência renal, provavelmente devido à acumulação do metabolito M₁ [6]. Foi descrito também um caso de depressão respiratória num pós-operatório num doente com insuficiência renal e com um genótipo de metabolismo ultra-rápido do tramadol [22]. A depressão respiratória reverte com naloxona.

Em doses altas o tramadol pode provocar encerramento das cordas vocais com estridor e dificuldade respiratória. Este efeito reverte com a administração de naloxona [23]. Outro estudo mostrou redução prolongada da reactividade laríngea a um vapor de amoníaco superior à da codeína, com supressão da resposta à tosse induzida experimentalmente [24].

As náuseas e os vómitos são os efeitos gastrointestinais mais frequentes. O enantiómero (+) tramadol provoca mais náuseas e vómitos do que a mistura racémica [5]. Também provoca obstipação, mas menos do que outros opióides [25,26]. Ao contrário da morfina, o tramadol não aumenta a tonicidade do esfíncter de Oddi, podendo mesmo diminuí-la [27]. Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) aumentam o risco de úlcera péptica e os doentes em risco e são frequentemente tratados com tramadol. No entanto, num estudo que comparou a mortalidade dos doentes internados por perfuração de úlcera péptica que estavam medicados com tramadol, AINE e os que não estavam, verificou-se que o tramadol aumenta a mortalidade tanto quanto os AINE [28]. Este facto pode resultar da selecção dos doentes com maior risco tomarem tramadol em vez de AINE e por a perfuração da úlcera péptica seja mais inesperada com o tramadol, o que pode atrasar o diagnóstico.

Tem sido observada ocasionalmente hipotensão e hipotensão ortostática, mais frequente após administração EV. Este efeito resulta sobretudo da vasodilatação periférica e pode ser minimizado pela injeção lenta do fármaco durante alguns minutos ou pela redução do bolus [3]. Geralmente o efeito na pressão arterial ocorre nos primeiros 5 a 10 minutos após a injeção e é transitório [12]. Por outro lado, há também relatos de aumento da tensão arterial resultante da administração de tramadol no período pós-operatório. Têm-se verificado arritmias, sobretudo taquicardias. Em doentes com enfartes do miocárdio recentes tem ocorrido fibrilação ventricular [3].

O tramadol tal como outros opióides pode causar retenção urinária por contracção do músculo liso do colo da bexiga [3].

Foram descritas, embora raramente, reacções anafilactóides graves e algumas fatais e o fabricante recomenda que doentes que tiveram uma reacção anafilactóide a outro opióide não devem receber tramadol [29]. O tramadol mostrou um risco relativo de síndrome de Stevens-Johnson/necrolise epidérmica tóxica com o uso recente, mas 57% das pessoas tomavam outra medicação com fármacos “altamente suspeitos”, sugerindo um potencial confundimento pela co- medicação [30].

Overdose

Os sintomas de intoxicação com tramadol são semelhantes aos dos outros opióides. A naloxona reverte depressão respiratória e coma [12].

Dependência e tolerância

O tramadol tem um baixo potencial para abuso [12] mas, embora geralmente se considere que o tramadol tem um baixo potencial para provocar dependência física [12], um estudo mostrou que a administração crónica de tramadol a 9 adultos dependentes de opióides produz dependência física relacionada com a dose [31], isto é, nesse estudo a intensidade da privação foi maior em geral quando os indivíduos faziam 800 mg do que quando faziam 200 mg.

Interações medicamentosas

Para atingir a sua eficácia máxima o tramadol tem de ser metabolizado principalmente pela CYP2D6. Por isso todos os fármacos que inibam esta enzima diminuem o efeito do tramadol. Entre estas estão o bupropion, cimetidina, fluoxetina, quinidina, metoclopramida, paroxetina e ritonavir [32].

Em combinação com fármacos serotoninérgicos pode causar uma síndrome da serotonina ou toxicidade da serotonina. Esta síndrome foi descrita associada à combinação do tramadol com vários fármacos entre os quais a paroxetina [33], a sertralina [34], o citalopram [35], venlafaxina e mirtazapina [36]. Em combinação com qualquer inibidor da MAO pode, em casos raros, precipitar toxicidade da serotonina, talvez apenas em doses altas ou em indivíduos susceptíveis [37]. Recomenda-se que o tramadol não seja usado em doente a tomar inibidores da MAO nas duas últimas semanas [7].

O ondansetron pode diminuir a eficácia do tramadol e pode não prevenir adequadamente as náuseas associadas ao tramadol [7].

A administração do cetoconazol e da eritromicina podem inibir o metabolismo do tramadol e provavelmente também do M₁, mas o significado clínico disto é pouco claro [7].

Fármacos que induzem as enzimas hepáticas como a carbamazepina aumentam a depuração hepática [13]

O tramadol no controlo da dor crónica

Numa revisão sistemática recente de ensaios randomizados sobre o efeito dos opióides na dor crónica não oncológica foram avaliados 6 ensaios com tramadol: 1 de dor lombar, 2 de osteoartrite do joelho, 1 de osteoartrite do joelho e da anca e 2 de osteoartrite de várias articulações. A evidência resultante destes estudos foi considerada moderada a escassa. Destes estudos, apenas 2 mostraram resultados positivos: 1 de osteoartrite em múltiplas articulações e 1 de osteoartrite do joelho. Todos os outros estudos produziram resultados indeterminados [38].

Na dor associada ao cancro há uma experiência extensa no uso do tramadol em doentes com dor ligeira a moderada que não responde adequadamente aos analgésicos não opióides [6]. Um estudo recente mostrou, porém, que em doentes com dor moderada uma dose baixa de morfina pode ser mais eficaz, produzindo um efeito mais rápido com uma tolerabilidade semelhante relativamente aos opióides para dor ligeira a moderada que incluiu o tramadol [39]. Mas a experiência mostra que há muitos doentes que permanecem a fazer tramadol durante todo o trajecto da sua doença oncológica [40].

Outros usos do tramadol

Na dose de 1mg/kg por via EV o tramadol permite controlar o trémulo pos-operatório entre 45 segundos e 6 minutos, 74% dentro de 2 minutos; este efeito é potenciado pela fisostigmina [3]. Num estudo que comparou o tramadol com a petidina administrados por via EV ambas na dose de 1 mg.kg⁻¹ verificou-se que o início do controlo do trémulo foi de 1 minuto para o tramadol e 3 para a petidina, enquanto o desaparecimento completo do trémulo ocorreu aos 5 minutos nos doentes que fizeram tramadol e 20 nos que fizeram petidina [41]. A recorrência do trémulo ocorreu em 10% dos doentes com o tramadol e em 50% com a petidina [41]. O tramadol foi também estudado, em comparação com uma solução de NaCl a 0,9%, para prevenir o trémulo pós-anestésico nas doses de 1 mg.kg⁻¹ e de 2 mg.kg⁻¹ tendo-se verificado uma diferença muito significativa nos grupos do tramadol em comparação com o placebo [42].

Num ensaio randomizado num só doente (*n-of-1 trial*) o tramadol mostrou-se eficaz no controlo da tosse [43]. No entanto, são necessários outros estudos para se chegar a uma conclusão sobre este efeito do tramadol.

O tramadol mostrou-se também eficaz no tratamento da síndrome das pernas inquietas, na dose de 50 a 150 mg por dia [44].

Formulações e vias de administração

Por via oral usa-se na dose de 50 a 100 mg cada 6 a 8 h em cápsulas de libertação normal ou em gotas. O início de acção ocorre entre os 20 e os 40 minutos [3].

As formas de libertação modificada usam-se cada 8 a 12 h e estão disponíveis em comprimidos e em cápsulas; enquanto os comprimidos têm de ser administrados intactos as cápsulas podem ser abertas e administradas por sonda, por exemplo. O início de acção ocorre cerca dos 60 minutos [3].

Existem formas rectais que se usam nas mesmas dose e intervalos do que as formas orais de libertação normal. Para atingir um nível com eficácia analgésica demora cerca de 90 minutos, atingindo-se a concentração sérica máxima dentro de 2 a 4 horas [3].

As formas injectáveis podem-se usar por via SC (a mais usada em cuidados paliativos), por via EV e por via IM, em dose diária igual às formas orais. Por via SC ou EV pode usar-se em bolus ou em infusão contínua. Por bolus EV deve ser administrada lentamente em 2 a 3 minutos para minimizar os efeitos indesejáveis [3].

Por via epidural parece não ter vantagens porque as doses a administrar são iguais às usadas por outras vias parentéricas e tem um efeito retardado porque parece ter um efeito sistémico requerendo absorção do espaço epidural [3].

Por via intra-articular parece produzir analgesia, mas não é tão eficaz como a morfina [3].

A dose máxima geralmente recomendada é de 400 mg por dia porque acima dela o risco de convulsões aumenta, embora tenham sido usadas doses até 600 mg por dia sem problemas [45]. No entanto, é prudente não ultrapassar os 400 mg, pelo menos nos doentes com risco aumentado de convulsões como os epilépticos, doentes com metástases cerebrais, etc. Nos doentes com uma depuração da creatinina < 30 mL/min não se deve exceder a dose de 200 mg por dia dividida em 2 doses com 12 h de intervalo. Também nos doentes com insuficiência hepática a semivida está prolongada devendo reduzir-se a dose e o intervalo

entre as doses. Nos doentes que tomam fármacos que induzem as enzimas hepáticas como a carbamazepina a dose pode de ter de ser elevada para o dobro para compensar o aumento da depuração hepática [13]. Nos doentes com mais de 75 anos a dose máxima recomendada é de 300 mg [1].

Actualmente, considera-se que a potência do tramadol é de cerca de 10 vezes menos do que morfina, tanto por via oral como por via injectável.

Referências

1. Gibson TP, Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med* 1996;101(suppl 1A):47S-53S.
2. Shipton EA. Tramadol – present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;363-374.
3. Bamigdabe TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rev* 1998;5:155-182.
4. Leppert W. CYP2D5 in the methabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology* 2011;87:274-285.
5. Grond S, Meuser T, Zech D, Henning U, Lehmann KA. Analgesic efficacy and safety of tramadol enantiomers in comparison with the racemate: a randomized, double-blind study with gynaecological patients using intravenous patient-controlled analgesia. *Pain* 1995;62:313-320.
6. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 2009;61:978-992.
7. Kaye K, Theaker N. Tramadol: a position statement of the NSW Therapeutic Assessment Group Inc. September 2001.
8. Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE. Effects of tramadol on experimental inflammation. *Fundam Clin Pharmacol* 1999;13:220-225.
9. Memis D, Turan A, Karamanlioğlu B, Kaya G, Pamukçu Z. The prevention of propofol injection pain by tramadol or ondansetron. *Eur J Anaesth* 2002;19:47-51.
10. Memis D, Turan A, Karamanlioğlu B, Süt N, Pamukçu Z. The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth Analg* 2002;94:1517–1520.

11. Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Babuccu O. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *Br J Anaesth* 2003;90:320-322.
12. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46:313-340.
13. Duthie DJR. Remifentanil and tramadol. *Br J Anaesth* 1998;81:51-57.
14. Savage R. Serious reactions with tramadol: seizures and serotonin syndrome. *Publisher Update* 2007;28:11-13.
15. Loadsman J. Medications which may lower seizure threshold. *Australian Prescriber* 2001;24:51-52.
16. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Tramadol – (Zydol, Tramake and Zamadol). *Curr Probl Pharmacovig* 1995;21:11.
17. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, et al. Tramadol and seizures: a surveillance in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000;20:1423-1431.
18. Medicines Control Agency. Tramadol (Zydol) – psychiatric reactions. *Curr Probl Pharmacovig* 1995;21:2.
19. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4896e/3.6.html#Js4896e.3.6> (acedido em 21/05/2018)
20. Mintzer MZ, Lanier RK, Lofwall MR, Bigelow GE, Strain EC. Effects of repeated tramadol and morphine administration on psychomotor and cognitive performance in opioid-dependent volunteers. *Drug Alcohol Depend* 2010;111:265-268.
21. Houmes RJM, Voets MA, Verkaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992;74:510-514.
22. Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg* 2008;107:926 –929.
23. Fodale V, Mondello B, Mirenda F, Spinelli F, Santamaria L. Tramadol and vocal cord closure. *Anesthesiology* 2005;102:227-229.

24. Szekely SM, Vickers MD. A comparison of the effects of codeine and tramadol on laryngeal reactivity. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9:111-120.
25. Maurer AM, Krevsky B, Knight LC, Brown K. Opioid and opioid-like drug effects on whole-gut transit measured by scintigraphy. *J Nucl Med* 1996; 37:818-822.
26. Schug AS. The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:717–723.
27. Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, et al. Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility. *World J Gastroenterol* 2004;10:2901-2904.
28. Tørring ML, Riis A, Chistensen S, et al. Perforated peptic ulcer and short-term mortality among tramadol users. *Br J Pharmacol* 2007;65:565-572.
29. http://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/prod_files/live/ultram_cpm.pdf
(acedido em 22/05/2018)
30. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*; 2008;128:35-44.
31. Lanier RK, Lofwall MR, Mintzer MZ, Bigelow GE, Strain EC. Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. *Psychopharmacology (Berl.)* 2010;211:457-466.
32. Armstrong SC, Wynn GH, Sandson NB. Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate analgesics. *Psychosomatics* 2009;50:167-176.
33. Egberts AC, ter Borgh J, Brodie-Meijer CC. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:181-182.
34. Mason BJ, Blackburn KH. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. *Ann Pharmacother* 1997;31:175-177.
35. Mahlberg R, Kunz D, Sasse J, Kirchheiner J. Serotonin syndrome with tramadol e citalopram. *Am J Psychiatry* 2004;161:1129.

36. Houlihan DJ. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 2004;38:411-413.
37. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95:434-441.
38. Manchikanti L, Ailinani H, Koyyalagunta D, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2011;14:91-121.
39. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol* 2016;34:436-442..
40. Gonçalves JA, Silva P, Araújo P. Does Tramadol Have a Role in Pain Control in Palliative Care? *Am J Hosp Palliat Care* 2015;32:631-633.
41. Dhimar AA, Patel MG, Swadia VN. Tramadol for control of shivering (comparison with pethidine). *Indian J Anaesth* 2007;51:28-31.
42. Mathews S, Al Mulla A, Varghese PK, Radim K, Mumtaz S. Postanaesthetic shivering – a new look at tramadol. *Anaesthesia* 2002;57:387-403.
43. Louly PG, Medeiros-Souza P, Santos-Neto L. N-of-1 double-blind, randomized controlled trial of tramadol to treat chronic cough. *Clin Ther* 2009;31:1007-1013.
44. Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless leg syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:241-244.
45. Grond S, Radbruch L, Meuser T, Loick G, Sabatowski R, Lehmann KA. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 1999;174-179.