

Tramadol

Introdução

O tramadol foi desenvolvido pela empresa farmacêutica alemã Grünenthal em 1962 [1] e foi comercializado pela primeira vez na forma de ampola de 100 mg (2 mL) em 1977 na Alemanha Ocidental [2]. É geralmente classificado como um opióide fraco, incluindo pela OMS [3], mas está classificado como opióide forte pela British National Formulary [4]. Esta divergência entre várias autoridades realça a futilidade desta classificação arbitrária dos opióides em fracos e fortes. Neste artigo será considerado um opióide fraco, melhor, para evitar a futilidade da classificação em fracos e fortes, será considerado um opióide para dor ligeira a moderada.

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 [5]. 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 o (+) tramadol é cerca de 4 vezes mais potente do que o (-) tramadol na inibição da recaptção da serotonina [6]. Os 2 enantiómeros actuam sinergicamente 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 [7].

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 [8]. 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) [9]. A outra tem origem no locus cerúleo na protuberância que tem projecções para a medula espinal, cujo neurotransmissor é a noradrenalina [9]. 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 [8]. 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 [2].

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 [10]. O tramadol tem também efeitos anestésicos locais [11-13].

É bem absorvido por via 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 semivida [2]. Por esse motivo não é necessário alterar a dose quando se passa da via oral para a subcutânea ou vice-versa. A aumento da biodisponibilidade com doses múltiplas deve-se possivelmente à saturação do metabolismo hepático de primeira passagem [14]. 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 [2]. A biodisponibilidade média após injeção IM é de 100% e de 78% após administração rectal [8].

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 [6]. O principal metabolito é o mono-O-desmetiltramadol (M_1) [1]. O M_1 é um agonista do receptor opióide μ , tendo com este mais afinidade do que o tramadol [15]. O (+) M_1 tem uma afinidade 300 a 400 vezes maior para o receptor opióide μ do que o tramadol, enquanto o (-) M_1 inibe sobretudo a recaptação da noradrenalina [6]. 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 [6].

A CYP 2D6 tem vários fenótipos: metabolizadores ultra-rápidos, metabolizadores extensivos, metabolizadores intermédios e maus metabolizadores. Os maus metabolizadores metabolizam o tramadol mais lentamente,

resultando numa exposição aumentada ao tramadol e uma exposição reduzida ao M1. O contrário se verifica com os metabolizadores ultra-rápidos e com os extensivos. 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 [6]. Ao contrário, os metabolizadores ultra-rápidos e os extensivos da CYP2D6 têm um metabolismo rápido do tramadol e desenvolvem concentrações altas do metabolito activo, sofrendo efeitos exagerados ou mesmo intoxicação [16]. Isto acontece em cerca de 2% da população branca do norte da Europa e é mais frequente nos países do sul da Europa com frequência $\geq 7\%$ em Espanha, Turquia e em certas populações de Israel e de até 30% nas populações da Arábia Saudita e da Etiópia [16]. O tramadol é também metabolizado pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2B6 [6].

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 [2].

A semivida de eliminação do tramadol é de cerca de 6 h e a do M₁ é de cerca de 9 horas [15]. 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 [2]. Cerca de 10% é eliminado nas fezes [8]. 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 semivida de eliminação 2,5 vezes mais longa [8]. Nos doentes com insuficiência renal ou hepática pode ser necessário diminuir a dose e aumentar o intervalo entre elas [1], ou, de se significativas, escolher outro opióide.

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 [2,8]. 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%) [2,8]. 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 [2]. Não houve diferenças significativas na incidência de efeitos adversos quando a via oral foi comparada com as vias parentéricas [2].

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 [9,17-19], o tramadol deve ser evitado a não ser que não haja alternativa [17]. 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 [20]. No caso de *overdose*, a naloxona pode aumentar o risco de convulsões [5]. 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 [2]. As reacções psiquiátricas representam cerca de 10% de todas as reacções ao tramadol comunicadas, incluindo confusão e/ou alucinações [21]. Outras reacções associadas ao tramadol são sedação, euforia, tremor, agitação, ansiedade e disforia [22]. Parece ser um fármaco seguro quanto aos efeitos a nível cognitivo e psicomotor [23].

Dentro das doses terapêuticas recomendadas a depressão respiratória é rara nos doentes em tratamento crónico com tramadol [2]. 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 [24]. No entanto, já se observou depressão respiratória num doente com insuficiência renal, provavelmente devido à acumulação do metabolito M₁ [8]. 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 [25]. 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 [26]. 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 [27].

As náuseas e os vómitos são os efeitos gastrintestinais mais frequentes. O enantiómero (+) tramadol provoca mais náuseas e vómitos do que a mistura racémica [7]. Também provoca obstipação, mas menos do que outros opióides [28,29]. Ao contrário da morfina, o tramadol não aumenta a tonicidade do esfíncter de Oddi, podendo mesmo diminuí-la [30]. 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 [31]. Este facto pode resultar da selecção dos doentes com maior risco para 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 bólus [2]. Geralmente o efeito na pressão arterial ocorre nos primeiros 5 a 10 minutos após a injeção e é transitório [14]. 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 [2].

O tramadol tal como outros opióides pode causar retenção urinária por contracção do músculo liso do colo da bexiga [2].

Foram descritas, embora raramente, reacções anafilactóides (anafilaxia não mediada por IgE) graves e algumas fatais e o fabricante recomenda que doentes que tiveram uma reacção anafilactóide a outro opióide não devem

receber tramadol [32]. O tramadol mostrou um risco relativo de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise 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

As *overdoses* agudas geralmente não são fatais e a maioria das fatalidades é atribuída a várias substâncias [34]. Uma *overdose* aguda pode causar sintomas como miose, taquicardia, crises epiléticas, depressão do SNC, coma, depressão respiratória, hipotonia e acidose. Quanto ao uso ou abuso crônico do tramadol podem ocorrer vários efeitos indesejáveis como fadiga, tonturas, vertigens, cefaleias, perturbações visuais, náuseas, vômitos, xerostomia, sudação, obstipação, hipotensão postural, arritmias, euforia, disforia e alucinações [34]. Os casos de intoxicação podem incluir consequência sérias como convulsões, rabdomiólise, insuficiência renal, deslocação do ombro (devida às convulsões), depressão respiratória, síndrome da serotonina, alterações cardíacas e ocasionalmente a morte [34].

O uso a longo prazo do tramadol pode causar vertigens, hiperglicemia, hipotonia, convulsões, síndrome da serotonina, cefaleias, acidose, otite, tinnitus e vertigens em casos raros [34].

Dependência

Em contextos controlados, o tramadol produz efeitos de recompensa e reforço do tipo opióide, mas esses efeitos podem ser mais fracos do que os produzidos por opióides como a morfina [35]. Podem também ser contrariados pelos efeitos desagradáveis do tramadol, como sudação, tremor, agitação, ansiedade e insónia.

Embora inicialmente reconhecido como tendo um potencial de adicção baixo, o tramadol é agora reconhecido como tendo um potencial para promover níveis altos de dependência e adicção, particularmente em países africanos e do médio oriente onde os metabolizadores ultrarrápidos são mais prevalentes [3].

Um estudo mostrou que a administração crónica de tramadol a 9 adultos dependentes de opióides produz dependência física relacionada com a dose [36], isto é, nesse estudo a intensidade da privação foi maior em geral quando os indivíduos faziam 800 mg do que quando faziam 200 mg. Portanto, baixas doses de tramadol

usados por períodos prolongados associam-se com baixo risco de dependência, mas doses supratrapêuticas levam a perfis de dependência semelhantes ao de outros opióides, como a morfina.

Os sintomas de privação incluem os típicos dos opióides, como dor óssea, cólicas intestinais, sudção, diarreia, insónia, ansiedade, depressão, pele de galinha, lacrimejo, náuseas, inquietação, rinorreia e sudção. Os sintomas de privação incluem também os relacionados com a actividade noradrenérgica e serotoninérgica, como ansiedade intensa e ataques de pânico, alucinações, paranóia, confusão, despersonalização e anormalidades sensoriais, incluindo dormência, formigueiros, parestesias, tinnitus, e alucinações tácteis, visuais e auditivas [35,37].

Tratamento da privação

Para prevenir a síndrome de privação deve retirar-se o tramadol reduzindo a dose, mas mesmo assim, em alguns casos, a síndrome de privação ocorre. No entanto, na maioria dos casos os sintomas são ligeiros e resolvem-se geralmente em 2 a 3 dias, necessitando de monitorização, mas não de intervenção [37]. Se a gravidade da privação for maior, é necessário intervir. Há quem reinicie o tramadol e depois o reduza muito lentamente. Há quem use benzodiazepinas para controlar os sintomas em doses baixas, como lorazepam, alprazolam ou diazepam [37].

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 [38].

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 [39], a sertralina [40], o citalopram [41], venlafaxina e mirtazapina [42]. Em combinação com qualquer inibidor da MAO pode, em casos raros, precipitar toxicidade da serotonina, talvez apenas em doses altas ou em indivíduos susceptíveis [43]. Recomenda-se que o tramadol não seja usado em doente a tomar inibidores da MAO nas duas últimas semanas [9].

O ondansetron pode diminuir a eficácia do tramadol e pode não prevenir adequadamente as náuseas associadas ao tramadol [9].

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 [9].

Fármacos que induzem as enzimas hepáticas como a carbamazepina aumentam a depuração hepática [15].

O tramadol tem várias interações fármaco-fármaco envolvendo antidepressivos, anti-enxaqueca, antiarrítmicos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos e ondansetron [3].

Usos não analgésicos do tramadol

Na dose de 1mg/kg por via EV, o tramadol permite controlar o trémulo pós-operatório entre 45 segundos e 6 minutos, 74% dentro de 2 minutos; este efeito é potenciado pela fisostigmina [2]. 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 [44]. A recorrência do trémulo ocorreu em 10% dos doentes com o tramadol e em 50% com a petidina [44]. 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 [45].

Num ensaio randomizado num só doente (*n-of-1 trial*) o tramadol mostrou-se eficaz no controlo da tosse [46]. 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 [47].

O tramadol no controlo da dor crónica

Numa revisão sistemática recente do efeito do tramadol na dor oncológica que incluiu 11 estudos com o total de 2582 doentes, apenas 1 mostrou superioridade do tramadol com o braço comparativo; nesse estudo, o tramadol

foi comparado com o placebo [48]. Nos estudos comparando o tramadol com outros analgésicos, como di-hidrocodeína, morfina, codeína, diclofenac e outros, o tramadol não foi nem superior nem inferior em termos de analgesia. Quanto à segurança, os resultados são heterogéneos com resultados superiores e inferiores em relação ao comparador; em relação ao placebo mostrou-se inferior em termos de segurança [48]. Os autores reconhecem que os estudos incluídos são heterogéneos em tipos de cancro, etiologias da dor, doses e medidas dos resultados, o que levou a dificuldades na sínteses e interpretação dos resultados.

Vários estudos questionaram a utilidade do segundo degrau da escada analgésica, a qual inclui o tramadol [49]. Os estudos mostram que baixas doses de morfina são equivalentes aos fármacos do segundo degrau e, muitas vezes é necessário mudar para um opióide do terceiro degrau.

Uma revisão recente da eficácia do tramadol no alívio da dor em doenças crónicas, incluindo cancro, osteoartrite, dor lombar e neuropatia, em 58 artigos [49]. A maioria dos estudos mostrou que o tramadol pode ser usado como analgésico, embora em alguns estudos o tramadol não foi terapeuticamente superior na redução da dor em comparação a outros tratamentos. Em vários estudos verificaram-se complicações relacionadas com o tramadol. Não há dados suficientes para apoiar a eficácia do uso prolongado do tramadol, embora este argumento se possa aplicar a outros tipos de analgésicos opióides e não opióides.

Numa revisão sistemática 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 [50].

Uma meta-análise recente que incluiu 19 estudos randomizados envolvendo 6506 doentes comparando tramadol com placebo mostrou um efeito benéfico do tramadol na dor crónica [51]. Dos estudos incluídos, 5 investigaram tramadol na dor neuropática, 9 osteoartrite, 4 dor lombar crónica e 1 fibromialgia. No entanto, o efeito foi menor (média de -0,93 pontos numa escala numérica) do que diferença mínima predefinida de 1,0 ponto. O estudo mostrou também um efeito nocivo do tramadol em efeitos adversos graves e em efeitos adversos não graves. Os autores concluíram que o tramadol pode ter um efeito ligeiro na redução da dor

crónica, mas os efeitos nocivos associados ao tramadol provavelmente ultrapassam os seus efeitos benéficos limitados.

Outra revisão sistemática e meta-análise recente que comparou o tramadol com ou sem paracetamol com opioides e também com AINE concluiu que o tramadol com ou sem paracetamol não difere significativamente de outros opioides e foi menos eficaz e mais mal tolerado do que os AINE [52]. No entanto, a qualidade dos estudos limita a validade científica dessas conclusões.

Os dados expostos nesta secção sobre a eficácia e segurança e as preocupações que têm vindo a ser crescentemente evidenciadas quanto ao potencial de dependência e de abuso do tramadol, sugerem que o papel do tramadol no tratamento da dor crónica deve ser reconsiderado, apesar de continuar a ser frequentemente recomendado.

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 [2].

Existe em comprimidos orodispersíveis.

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 [2]. Existem também formas de libertação modificada que se administram de 24 em 24 horas.

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 [2].

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 bólus ou em infusão contínua. Por bólus EV deve ser administrada lentamente em 2 a 3 minutos para minimizar os efeitos indesejáveis [2].

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 [2].

Por via intra-articular parece produzir analgesia, mas não é tão eficaz como a morfina [2].

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 [53]. No entanto, é prudente não ultrapassar os 400 mg, pelo menos nos doentes com risco aumentado de convulsões como os epiléticos, 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 [15]. Nos doentes com mais de 75 anos a dose máxima recomendada é de 300 mg [5].

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. Shipton EA. Tramadol – present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;363-374.
2. Bamigdabe TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rev* 1998;5:155-182.
3. Leppert W. CYP2D5 in the methabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology* 2011;87:274-285.
4. 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.

5. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 2009;61:978-992.
6. Kaye K, Theaker N. Tramadol: a position statement of the NSW Therapeutic Assessment Group Inc. September 2001.
7. Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE. Effects of tramadol on experimental inflammation. *Fundam Clin Pharmacol* 1999;13:220-225.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Duthie DJR. Remifentanil and tramadol. *Br J Anaesth* 1998;81:51-57.
13. Savage R. Serious reactions with tramadol: seizures and serotonin syndrome. *Publisher Update* 2007;28:11-13.
14. Loadsman J. Medications which may lower seizure threshold. *Australian Prescriber* 2001;24:51-52.
15. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Tramadol – (Zydol, Tramake and Zamadol). *Curr Probl Pharmacovig* 1995;21:11.
16. Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, et al. Tramadol and seizures: a surveillance in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000;20:1423-1431.
17. Medicines Control Agency. Tramadol (Zydol) – psychiatric reactions. *Curr Probl Pharmacovig* 1995;21:2.
18. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4896e/3.6.html#Js4896e.3.6> (acedido em 21/05/2018)

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Fodale V, Mondello B, Mirenda F, Spinelli F, Santamaria L. Tramadol and vocal cord closure. *Anesthesiology* 2005;102:227-229.
23. Szekely SM, Vickers MD. A comparison of the effects of codeine and tramadol on laryngeal reactivity. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9:111-120.
24. 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.
25. Schug AS. The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:717–723.
26. 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.
27. 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.
28. http://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/prod_files/live/ultram_cpm.pdf (acedido em 22/05/2018)
29. 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.

30. 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.
31. Armstrong SC, Wynn GH, Sandson NB. Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate analgesics. *Psychosomatics* 2009;50:167-176.
32. Egberts AC, ter Borgh J, Brodie-Meijer CC. Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:181-182.
33. Mason BJ, Blackburn KH. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. *Ann Pharmacother* 1997;31:175-177.
34. Mahlberg R, Kunz D, Sasse J, Kirchheiner J. Serotonin syndrome with tramadol e citalopram. *Am J Psychiatry* 2004;161:1129.
35. Houlihan DJ. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine, and mirtazapine. *Ann Pharmather* 2004;38:411-413.
36. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95:434-441.
37. 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.
38. 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..
39. 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.
40. Dhimar AA, Patel MG, Swadia VN. Tramadol for control of shivering (comparison with pethidine). *Indian J Anaesth* 2007;51:28-31.
41. Mathews S, Al Mulla A, Varghese PK, Radim K, Mumtaz S. Postanaesthetic shivering – a new look at tramadol. *Anaesthesia* 2002;57:387-403.
42. 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.
43. Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless leg syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:241-244.
44. 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.
45. Kirchheiner J, Keulen JTHA, Bauer S, Roots I, Brockmöller J. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:78–83.
46. Joint Formulary Committee. British national formulary (online). London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2021. Disponível em: <https://about.medicinescomplete.com/#/browse/bnf>. (acedido em 20/02/2026).
47. Crush J, Levy N, Knaggs RD, Lobo DN. Misappropriation of the 1986 WHO analgesic ladder: the pitfalls of labelling opioids as weak or strong. *Br J Anaesth*. 2022 Aug;129(2):137-142. doi: 10.1016/j.bja.2022.03.004.
48. Manouchehri A, Nekoukar Z, Malakian A, Zakariaei Z. Tramadol poisoning and its management and complications: a scoping review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Jul 7;85(8):3982-3989. doi: 10.1097/MS9.0000000000001075.
49. Forty-first report. (WHO Technical Report Series, No. 1018) WHO expert committee on drug dependence. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241210270>. (acedido em 25/02/2026)
50. Senay EC, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, Woody GE, Cicero TJ. Physical dependence on Ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. *Drug Alcohol Depend*. 2003 Apr 1;69(3):233-41. doi: 10.1016/s0376-8716(02)00321-6.
51. Garlapati S, Alexander R, Kaminski C, Challa P, Nemeth Z, Bruera E, Chow R, Prsic E. The use of tramadol for cancer-associated pain - a systematic review. *Support Care Cancer*. 2025 Dec 1;33(12):1152. doi: 10.1007/s00520-025-10098-4.
52. Barakji JA, Maagaard M, Petersen JJ, Barakji YA, Ipsen EØ, Gluud C, Mathiesen O, Jakobsen JC. Tramadol versus placebo for chronic pain: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2025 Oct 7;bmjebm-2025-114101. doi: 10.1136/bmjebm-2025-114101. Epub ahead of print.

53. Bramati PS, Bruera E. The end of the second step of the World Health Organization analgesic ladder? *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1212-1213. doi: 10.1016/j.annonc.2022.08.085.
54. Otte JA, Chu G, Heran B, Bassett K. Tramadol (with or without acetaminophen) efficacy and harm: Systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician.* 2025 Sep;71(9):574-581. doi: 10.46747/cfp.7109574.