

# Tramadol e Tapentadol: Revisão Clínica e Farmacológica

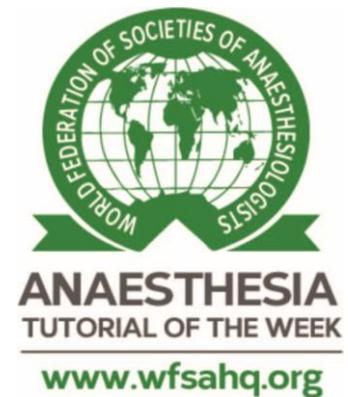
John O'Connor<sup>1†</sup>, Russell Christie<sup>1</sup>, Emma Harris<sup>1</sup>, John Penning<sup>2</sup>, Jason McVicar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Anestesiologista Residente, Hospital de Ottawa, Ottawa, ON, Canadá

<sup>2</sup> Anestesiologista da Equipe Hospitalar, Hospital de Ottawa, Ottawa, ON, Canadá

Editado por: Amanda Baric, Visiting Anaesthetist, The Northern Hospital, Epping, VIC, Austrália

† Autor correspondente e email: jooconnor@toh.ca



**Tradução e supervisão da Comissão de Educação Continuada / Sociedade Brasileira de Anestesiologia**

Publicado em 16 de julho de 2019

## PONTOS-CHAVE

- O tramadol tem 3 mecanismos de analgesia distintos. O composto original é um inibidor de recaptação de norepinefrina e um inibidor de recaptação de serotonina.
- O tramadol é um pró-fármaco opiáceo e depende de enzimas CYP para ser convertido em sua forma ativa, o-desmetil-tramadol, para atividade opiácea, o que significa que algumas pessoas podem ter efeitos terapêuticos ou colaterais aumentados ou reduzidos pelo uso do tramadol devido à expressão CYP variável ou à coadministração de medicamento inibidor/indutor de enzima CYP.
- Muitos dos efeitos adversos do tramadol são atribuídos à inibição de recaptação de serotonina. Esses efeitos incluem náusea, tontura, uma redução do limiar convulsivo, e o potencial de induzir a síndrome serotoninérgica.
- O tapentadol é uma droga ativa, não um pró-fármaco, cujo mecanismo de ação se deve ao agonismo moderado do receptor  $\mu$  e a uma inibição de recaptação de norepinefrina. Ele tem um efeito insignificante na recaptação de serotonina.
- O tapentadol tem menos efeitos colaterais gastrointestinais quando comparado a opioides como a oxicodona, e alguns autores sugeriram que ele pode fornecer analgesia igual a outros opioides potentes em um cenário de dor aguda.
- Tanto o tramadol quanto o tapentadol têm um risco mais baixo de consumo abusivo em comparação aos opioides.

## INTRODUÇÃO

O tramadol foi aprovado para uso em humanos pela primeira vez na Alemanha, em 1977, depois de ser desenvolvido em 1962.<sup>1</sup> O Tramadol tem um mecanismo de ação exclusivo e triplo. O composto original é um inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina. O composto original tem uma afinidade extremamente fraca para o receptor opiáceo  $\mu$ , tornando-o sem qualquer efeito opiáceo clinicamente significativo; contudo, a desmetilação via mecanismos oxidativos da CYP450 2D6 resulta no metabólito M1 ativo que tem de fato uma atividade receptora opiácea modesta. Essas propriedades farmacológicas fornecem boa analgesia ao mesmo tempo em que minimizam os efeitos adversos relacionados aos opioides. Infelizmente, essas mesmas propriedades põem certas populações de pacientes em risco de síndrome serotoninérgica, queda do limiar convulsivo, e alta variabilidade interindividual em efeitos colaterais comuns incluindo náusea e tontura. Portanto, iniciou-se um trabalho para encontrar uma versão do tramadol livre de serotonina e, nos anos 1980, foi criado o tapentadol.

Há um teste online disponível para Educação Médica Contínua (EMC) autodidata. Estima-se que leva 1 hora para concluí-lo. Por favor, registre o tempo gasto e relate-o ao seu órgão de reconhecimento se você quiser solicitar pontos de EMC. Um certificado será entregue a quem passar no teste. Por favor, consulte a política de reconhecimento [aqui](#).

[FAÇA O TESTE ONLINE](#)

Assine os tutoriais ATOTW visitando [www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week](http://www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week)

# TRAMADOL

## Farmacologia

O tramadol é um analgésico de ação central usado para dor moderada a severa. O tramadol age tanto como um inibidor de recaptação das monoaminas norepinefrina e serotonina quanto como um efeito agonista opiáceo fraco.<sup>1</sup> A inibição de recaptação de serotonina resulta em um risco aumentado de síndrome serotoninérgica em pessoas tomando tramadol com outros medicamentos serotoninérgicos.<sup>2</sup> O tramadol tem 2 centros quirais e é uma mistura racêmica de 1:1 de 2 enantiômeros diastereoméricos, que têm potências diferentes em relação à inibição de recaptação de monoaminas.

## Dose e Formulação

O tramadol é produzido como uma formulação oral, solução intravenosa e supositório retal. Os regulamentos locais podem limitar a disponibilidade de formulações específicas. O tramadol está disponível em formulações de liberação imediata e de liberação retardada, bem como combinado com paracetamol (acetaminofeno). Várias dosagens estão disponíveis, com as mais comuns variando entre 25 e 300 mg<sup>3-5</sup>.

O tramadol é indicado para uso em dor moderada a severa. A dosagem diária total recomendada é de 25 a 100 mg a cada 4 a 6 horas. A dose diária máxima recomendada é 400mg em adultos. Isso se deve à propensão para problemas relacionados aos aspectos serotoninérgicos da molécula, como informado acima. Por causa dessa limitação da dosagem, o tramadol pode não ser suficientemente eficaz em situações de dor e é tipicamente usado como um opioide fraco (isto é, degrau 2 na escada de dor aguda da Organização Mundial da Saúde). Isso pode necessitar prescrever um opioide “degrau 3” como a morfina ou hidromorfona a pacientes com presença de dor severa.

## Farmacocinética

A formulação oral do tramadol é rapidamente e quase completamente absorvida com a biodisponibilidade de 68% após a primeira dose e 90% após doses repetidas.<sup>2</sup> O tramadol é convertido em metabólitos ativos e inativos no fígado pelo sistema da enzima citocromo P450 (CYP450).<sup>1</sup> O principal metabólito, O-desmetil-tramadol (M1), é produzido pela enzima CYP 2D6 e é aproximadamente 400 vezes mais potente do que o composto original.<sup>2</sup> A CYP 2D6 ainda metaboliza o M1 em N,O-didesmetiltramadol (M5), que também é ativo, mas menos potente do que o M1 e o composto original. Quando a CYP 2D6 fica saturada, o metabolismo é realizado pelas enzimas CYP 2B6 e CYP 3A4, que são responsáveis por produzir o metabólito inativo N-desmetiltramadol (M2). Tanto o M1 quanto o M2 são ainda degradados em compostos inativos. O metabolismo de fase 2 do M1 ocorre no fígado para criar um composto inativo. O tramadol e seus metabólitos são excretados renalmente.<sup>2</sup>

A coadministração do tramadol com os inibidores ou indutores da enzima CYP450 deve ser evitada, pois eles vão alterar o metabolismo, produzir efeitos clínicos variáveis e potencialmente aumentar os efeitos adversos. Exemplos de fortes inibidores CYP 2D6 que podem causar um efeito menos opiáceo para uma determinada dose de tramadol incluem a paroxetina, a fluoxetina, a bupropiona, a quinidina e a terbinafina. Os indutores da CYP 2D6, que causam um efeito opiáceo maior para uma determinada dose de tramadol, são menos comuns. Exemplos incluem rifampicina, dexametasona e haloperidol.<sup>6</sup> Uma lista abrangente de indutores e inibidores de CYP pode ser encontrada na base de dados abrangente de enzimas de citocromo P450 SuperCYP.

A variação genética na atividade da enzima CYP 2D6 está bem caracterizada, e os indivíduos pode ser categorizados em 4 grupos: (1) metabolizadores fracos, (2) metabolizadores intermediários, (3) metabolizadores extensos, ou (4) metabolizadores ultrarrápidos.<sup>8</sup> Os metabolizadores extensos e ultrarrápidos terão mais efeito opiáceo a partir de uma dose equivalente de tramadol.<sup>9</sup> Os testes genéticos mostraram variabilidade regional e racial na prevalência dos 4 fenótipos acima. Vale destacar que altas concentrações de metabolizadores extensos e ultrarrápidos foram encontradas no sul da Europa, no Oriente Médio, e no nordeste da África.<sup>10,11</sup>

Após a ingestão de uma formulação de liberação imediata, níveis de pico de plasma são observados após 3 horas e são mantidos por 5 a 7 horas. As formulações de liberação retardada têm níveis de pico de plasma por volta de 12 horas, com um aumento de aproximadamente 4 vezes a duração em comparação com a formulação de liberação imediata.

## Grupos Especiais

O ajuste de dosagem é necessário em pacientes com função renal comprometida,<sup>2</sup> e apenas 7% de uma determinada dose de tramadol é removida por diálise.<sup>11</sup>

O tramadol é rotulado como categoria C de gravidez pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (US FDA), o que significa que pode haver risco, mas não foi adequadamente estudado nesta população.

Há controvérsia quanto ao uso do tramadol durante a amamentação. Em 2017, a USA FDA emitiu um “alerta reforçado” (o seu segundo alerta mais forte) contra o uso de tramadol durante a amamentação.<sup>13</sup> O raciocínio dado é que o tramadol é metabolizado em um metabólito ativo pela enzima CYP2D6, de maneira semelhante à maneira como a codeína é metabolizada em morfina. Houve muitos relatos de morbidade e mortalidade infantis relacionadas ao uso de codeína em mães lactantes devido à variação genética na atividade da CYP2D6, resultando em bebês recebendo uma dose muito maior do metabólito ativo, morfina, que o previsto.<sup>13,14</sup> Não houve relatos de eventos adversos em bebês amamentados por mães que estão recebendo tramadol para fins analgésicos. Há um relato de caso de suspeita de toxicidade relacionada a opioides em um bebê amamentado cuja mãe estava fazendo uso abusivo de tramadol.<sup>15</sup> Estudos farmacocinéticos encontraram uma dose relativa do lactente (DRL) de 2,24% para o tramadol, e de 0,64% para o metabólito M1.<sup>16</sup> Estima-se que metabolizadores fracos recebam uma DRL de 2,6% para o tramadol e 0,47% para o M1, em comparação aos metabolizadores extensos, que se estima receberem uma DRL de 2,2% para o tramadol e 0,93% para o M1.<sup>17</sup> A DRL combinada fica bem abaixo de 10%, que é o limiar de preocupação para a transferência de drogas para o leite materno. Tanto o Serviço de Aconselhamento sobre Medicamentos na Lactação do Reino Unido quanto a Sociedade de Anestesia Pediátrica na Nova Zelândia e Austrália recomendam o uso continuado de tramadol em pacientes lactantes, apesar do alerta da US FDA, com base em uma revisão das mesmas evidências.<sup>18,19</sup> Qualquer lactente cuja mãe esteja tomando medicamentos à base de opioides, incluindo o tramadol, deve ser observado de perto em busca de quaisquer sinais de desconforto respiratório, letargia ou amamentação deficiente.

## Cuidados

Descobriu-se que o tramadol reduz o limiar convulsivo em pacientes tanto com quanto sem um transtorno convulsivo pré-existente.<sup>3</sup> O fenômeno provavelmente deve-se à atividade serotoninérgica, e pode ocorrer em pacientes tomando doses terapêuticas e supraterapêuticas. O risco parece ser maior com doses supraterapêuticas ou com a ingestão concomitante de outros medicamentos que reduzem o limiar convulsivo, como a bupropiona.<sup>3,5</sup> Deve-se ter cuidado ao se prescrever concomitantemente esses tipos de medicamento.

Supõe-se que o tramadol seja uma droga de consumo abusivo, por causa de sua fraca atividade opiácea; contudo, as taxas de consumo abusivo não foram bem caracterizadas.<sup>5,20</sup> Contudo, o uso crônico do medicamento pode levar a dependência física.<sup>21</sup>

Um relatório recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) indica que o consumo abusivo pode ser prevalente por toda a América do Norte, o Oriente Médio, a Ásia, e oeste da África.<sup>5</sup> Estudos formais em humanos são escassos.<sup>20</sup> Até hoje, 1 estudo em humanos avaliou a dependência em tramadol. Os pacientes do estudo receberam até 400mg/dia de tramadol para o tratamento de dor severa. Após 3 semanas de tratamento, os pacientes foram randomizados para naloxona intramuscular ou placebo 3 horas após a última ingestão de tramadol. Três dos 54 pacientes que receberam naloxona, e 1 dos 52 pacientes que receberam placebo relataram sinais de abstinência de opioides, o que pode indicar um baixo potencial de dependência.<sup>22</sup> Foram relatados óbitos em associação ao uso de tramadol. Na Irlanda do Norte, houve um aumento de 10% no número de óbitos relacionados ao tramadol entre 1996 e 2012.<sup>23</sup>

Os efeitos eufóricos do tramadol podem ser dependentes da dose, como evidenciado pela habilidade de usuários de tramadol não-dependentes e vendados identificarem comprimidos de 300mg, mas não doses mais baixas após a ingestão.<sup>24</sup> Em um estudo separado, voluntários não-dependentes foram capazes de discernir entre as propriedades opiáceas e as propriedades estimulantes do tramadol em doses variadas. Doses abaixo de 100mg foram identificadas como placebo, doses entre 200 e 400mg foram percebidas como produzindo efeitos semelhantes à hidromorfona, e doses maiores que 400mg foram percebidas como tendo efeitos parecidos com estimulantes.<sup>25</sup> Apesar dos efeitos semelhantes do tramadol a outras drogas de uso abusivo conhecidas (opioides e estimulantes), é importante observar que não há atualmente evidências de alta qualidade que relacionem diretamente esses efeitos a comportamentos de busca de drogas em humanos.

## Evidências para Uso

O tramadol tem evidências para uso em uma variedade de condições incluindo a osteoartrite, dor neuropática e dor de câncer.

Uma meta-análise de 11 estudos controlados randomizados com um total combinado de 1019 participantes descobriram que os participantes que receberam tramadol tinham uma redução de 12% na intensidade da dor em uma escala visual analógica (EVA) entre 0 e 100 em comparação a participantes que usaram placebo (intervalo de confiança [IC] de 95%: 12,0 a 5,0 unidades a menos). Contudo, as pessoas que usaram tramadol ficaram mais de 2 vezes mais suscetíveis a relatarem algum evento adverso em comparação com pessoas que usaram placebo.<sup>26</sup>

Uma segunda meta-análise descobriu que o tramadol pode ser benéfico para algumas pessoas com dor neuropática moderada ou severa. Este estudo incluiu 6 testes controlados randomizados com um total combinado de 438 participantes. Embora os estudos incluídos tenham sido considerados de baixa qualidade, os autores relataram uma razão de risco de 2,2 (IC de 95%: 1,02-4,6) e um número de que precisaram de tratamento de 4,4 (IC de 95%: 2,8-8,8), indicando que 5 pessoas precisaram ser tratadas com tramadol a cada pessoa que experimentou ao menos uma redução de 50% na intensidade de dor neuropática. Mais uma vez, houve mais eventos adversos nos participantes tratados com tramadol.<sup>27</sup>

O Tramadol pode não ser útil para dor crônica relacionada a tumores. Uma meta-análise de 10 estudos incluindo 958 participantes foi tentada, mas todos os estudos localizados foram julgados de baixa qualidade. Apesar disso, os estudos localizados pareciam indicar que o tramadol pode ser menos efetivo que a morfina no tratamento de dor crônica de câncer.<sup>28</sup>

## TAPENTADOL

O tapentadol é um analgésico novo com múltiplos mecanismos de ação. Foi desenvolvido nos anos 1980 para lidar com os efeitos adversos associados à inibição de recaptção de serotonina do tramadol. O Tapentadol foi aprovado pelo FDA em 2008, e aprovado na Europa em 2010.

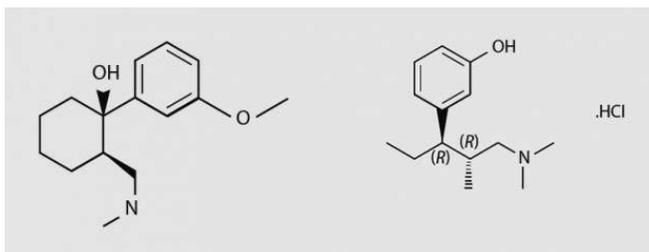


Figura. Estrutura química do tramadol (esquerda) e do tapentadol (direita).<sup>30</sup>

## Farmacologia

O Tapentadol é um opioide exclusivo, de ação central da classe de hidrocarbonetos benzenoides aromáticos<sup>29</sup> (Figura).

O tapentadol é uma molecular não-racêmica e, ao contrário do tramadol, não é um pró-fármaco. Seu efeito analgésico é produzido por meio de agonismo moderado de receptor opioide e inibição de recaptção de norepinefrina. Os testes clínicos mostraram que a potência analgésica do tapentadol é bastante boa; o tapentadol 50 mg tem um equivalente analgésico a 10 mg de oxicodona. Quando usado em um paciente capaz de tomar analgésicos orais, um opioide de grau 3 na escala de dor aguda da OMS geralmente não é exigido. Isso fornece uma conveniência adicional, pois o tapentadol é capaz de desempenhar o papel de opioide fraco e forte em uma escala de dor aguda simplesmente ajustando-se a dose. O tapentadol a 600 mg por dia fornece 2 vezes a eficácia analgésica do tramadol 400 mg. O tapentadol é um inibidor fraco de recaptção de serotonina que não é considerado clinicamente relevante.

## Dose e Formulação

O tapentadol está disponível como comprimidos de 25, 50, 75 e 100 mg. A dose máxima recomendada é 600 e 700 mg diários para um adulto sem contraindicações significativas. As formulações de liberação imediata e estendida são equipotentes. Atualmente, não há preparação intravenosa disponível comercialmente. Sugeriu-se que o tapentadol 50 a 100 mg a cada 4 a 6 horas tem um efeito analgésico igual à oxicodona, 10 a 15 mg a cada 4 a 6 horas para dor aguda moderada a severa.

## Farmacocinética

A biodisponibilidade oral do tapentadol é 32%. O volume de distribuição é aproximadamente  $540 \pm 95$  L, e 20% da droga é ligada a proteína. Por causa da baixa ligação a proteína, há um baixo potencial para interações com outros medicamentos.

O tapentadol é 97% metabolizado em metabólitos inativos, principalmente via glucuronidação.<sup>31</sup> Ao contrário do tramadol, o tapentadol não é afetado pela atividade da CYP.<sup>32</sup> O tapentadol é 99% eliminado renalmente e segue uma cinética de primeira ordem. A depuração é  $1530 \pm 177$  mL/min. A formulação de liberação estendida tem uma meia-vida terminal média que se mostrou ficar entre 4,4 e 5,9 horas.<sup>33</sup>

## Grupos Especiais

O tapentadol não é recomendado em deficiência renal ou hepática severa. Pode ser usado com cuidado em deficiência hepática moderada. Isso não torna seu uso contraindicado a pacientes geriátricos, embora se deve ter cuidado ao usá-lo nesta população.

O tapentadol é rotulado pela FDA como categoria C de gravidez, que é semelhante ao tramadol e oxycodona. Não é recomendado pela FDA para uso durante a amamentação.<sup>32</sup> Estudos em animais mostram que o tapentadol é excretado no leite materno.<sup>35</sup> Não há estudos humanos disponíveis neste momento. O uso durante a alimentação não é recomendado pela FDA nem pelo Serviço Especializado de Farmácia do Reino Unido.<sup>36</sup>

## Cuidados

As contraindicações ao tapentadol incluem função pulmonar deficiente em um ambiente não-monitorado (por exemplo, asma aguda ou severa), uso de inibidor de monoamina oxidase nos 14 dias anteriores, e íleo paralítico.

Pode haver uma incidência mais baixa de consumo abusivo de tapentadol quando comparado a outros opioides; contudo, desde a aprovação pela FDA, o tapentadol já mostrou consistentemente ter uma taxa baixa mas presente de eventos de uso abusivo.<sup>37</sup> De fato, a US FDA classificou o tapentadol no mesmo agrupamento de drogas da hidromorfina e da morfina.<sup>38</sup>

## Evidências para Uso

O benefício analgésico do tapentadol foi clinicamente demonstrado no contexto da dor aguda, como em cirurgia ortopédica e cardíaca, bem como em todos os ambientes não-operatórios como dor lombar crônica e dor relacionada a câncer.

Em 2009, um teste randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e ativo de pacientes que se submeteram a cirurgia de remoção de joanete (N = 603) comparou escores de dor durante 48 horas em pacientes tratados com tapentadol ou oxycodona. Os pesquisadores encontraram um efeito analgésico entre o tapentadol 100 mg de liberação imediata com oxycodona 15 mg de liberação imediata, e menos náusea e vômito no grupo do tapentadol.<sup>39</sup>

Em 2015, um teste randomizado feito em um único centro comparou o tapentadol oral com o tramadol pós-esternotomia para uma variedade de procedimentos cardíacos, incluindo substituição da válvula mitral e revascularização do miocárdio.<sup>40</sup> Paciente que receberam o tapentadol relataram escores de dor EVA significativamente mais baixas e menos náusea, vômito e tontura, comparadas àqueles que receberam tramadol.

O tapentadol também foi estudado em dor crônica. Uma meta-análise de 4 testes de controle randomizados descobriu que 3 a cada 10 pessoas tratadas com tapentadol para dor lombar tinha 50% ou mais alívio de dor, enquanto apenas 2 a cada 10 pessoas tratadas com oxycodona demonstraram alívio semelhante da dor.<sup>41</sup>

## RESUMO

O tramadol e o tapentadol são agentes analgésicos com múltiplos mecanismos de ação. Ambos são inibidores de recaptção de norepinefrina com atividade agonista opiácea fraca.

Tramadol também tem propriedades de inibição de recaptção de serotonina que podem estar associadas com alguns dos seus efeitos colaterais proeminentes, incluindo náusea e convulsões.

Os estudos mostraram que o tapentadol e o tramadol são analgésicos efetivos. O tapentadol podem ser associados com menos efeitos adversos e taxas mais baixas de consumo abusivo.

## REFERÊNCIAS

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):879-923.
2. Gong L, Stamer UM, Tzvetkov MV, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24(7):374-380.
3. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg.* 2017;124(1):44-51.
4. US Food and Drug Administration. ULTRAM (tramadol hydrochlorid) tablets. Highlights of prescribing information. 2009. Revised May 2010. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022370s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022370s000lbl.pdf).
5. World Health Organization, Expert Committee on Drug Dependence. Tramadol: update review report. June 2014. [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/6\\_1\\_Update.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf).
6. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Drug development and drug interactions:

table of substrates, inhibitors and inducers. November 2017. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drugdevelopment-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers#table2-1>.

7. Preissner S, Kroll K, Dunkel M, et al. SuperCYP: a comprehensive database on cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. *Nucleic Acids Res.* 2010;38:D237-D243.
8. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS One.* 2013;8(12):e82562.
9. Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoeft A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(1):41-47.
10. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):6-13.
11. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in tramadol. *Anesth Analg.* 2017;124(1):44-51.
12. McCarberg B. Tramadol extended-release in the management of chronic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(3):401-410.
13. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. 2017. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM553814.pdf>. Accessed November 18, 2018.
14. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet.* 2006;368(9536):704.
15. Hussien R. Tramadol intoxication in an 8-months-old infant through breastfeeding: a case report. *J Clin Toxicol.* 2017;7(1):1-3.
16. Ilett KF, Paech MJ, Page-Sharp M, et al. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its Odesmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(5):661-666.
17. Salman S, Sy SKB, Ilett KF, Page-Sharp M, Paech MJ. Population pharmacokinetic modeling of tramadol and its Odesmethyl metabolite in plasma and breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(9):899-908.
18. Society for Paediatric Anaesthesia in New Zealand and Australia. SPANZA advisory on tramadol - use of tramadol during breastfeeding and in the neonate. 2017. [http://www.anzca.edu.au/documents/policy\\_spanza-tramadol\\_20170624.pdf](http://www.anzca.edu.au/documents/policy_spanza-tramadol_20170624.pdf). Accessed November 18, 2018.
19. Kearney L, Fenner S. UKDILAS REVIEW: FDA warning regarding tramadol use during breastfeeding. 2017. <https://www.sps.nhs.uk/articles/ukdil-as-review-fda-warning-regarding-tramadol-use-during-breastfeeding/>
20. Epstein DH, Preston KL, Jasinski DR. Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical-dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol.* 2006;73(1):90-99.
21. Lanier RK, Lofwall MR, Mintzer MZ, Bigelow GE, Strain EC. Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;211(4):457-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20589494>.
22. Richter W, Barth H, Flohe L, Giertz H. Clinical investigation on the development of dependence during oral therapy with tramadol. *Arzneimittelforschung.* 1985;35(11):1742-1744.
23. Randall C, Crane J. Tramadol deaths in Northern Ireland: a review of cases from 1996 to 2012. *J Forensic Leg Med.* 2014;23:32-36.
24. Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend.* 1991;27(1):7-17.
25. Duke AN, Bigelow GE, Lanier RK, Strain EC. Discriminative stimulus effects of tramadol in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338(1):255-262.
26. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(3):CD005522.
27. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(6):CD003726.
28. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD012508.
29. Singh DR, Nag K, Shetti AN, Krishnaveni N. Tapentadol hydrochloride: a novel analgesic. *Saudi J Anaesth.* 2013;7(3):322-326.
30. Fudin J, PharmD, DAIPM, FCCP, FASHP, Boglish P. et al. Ask The Expert: Is Tapentadol a Glorified Tramadol? [Internet]. *Practical Pain Management.* [cited 2019 Jul 16]. Available from: <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/opioids/tapentadol-glorified-tramadol>.
31. Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, Lange C, Gohler K. Absorption, metabolism, and excretion of <sup>14</sup>C-labeled tapentadol HCl<sup>®</sup> in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2007;32(3):163-169.
32. Kneip C, Terlinden R, Beier H, Chen G. Investigations into the drug-drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes. *Drug Metab Lett.* 2008;2(1):67-75.
33. Zannikos PN, Smit JW, Stahlberg H-J, Wenge B, Hillewaert VM, Etropolis MS. Pharmacokinetic evaluation of tapentadol extended-release tablets in healthy subjects. *J Opioid Manag.* 2013;9(4):291-300.

34. Nucynta (tapentadol hydrochloride) tablets label - FDA. October 2010. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022304s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022304s003lbl.pdf)
35. Australian public assessment report for tapentadol. 2011. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-palexia.pdf>.
36. Specialist Pharmacy Service. Tapentadol lactation safety information. 2015. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tapentadol/>
37. Vosburg SK, Severtson SG, Dart RC, et al. Assessment of tapentadol API abuse liability with the researched abuse, diversion and addiction-related surveillance system. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2018;19(4):439-453.
38. Gabay M. The federal controlled substances act: schedules and pharmacy registration. *Hosp Pharm.* 2013;48(6):473-474. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421507>.
39. Daniels SE, Upmalis D, Okamoto A, Lange C, Haeussler J. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(3):765-776.
40. Iyer SK, Mohan G, Ramakrishnan S, Theodore S. Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2015;18(3):352.
41. Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD009923.



Este trabalho da WFSa está licenciado sob uma Licença Internacional Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0. Para ver esta licença, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>