

UTILIZAÇÃO DO CLORIDRATO DE TRAZODONA PARA O AUXÍLIO NA SEDAÇÃO DE CÃES

Juliana Uchôa Ribeiro^{1*}, Natália Ferreira Souza¹, Gabrielly Bautz Milioli¹, Bárbara Carolina Gonçalves de Oliveira¹, Maria Luiza Castilho Baldi¹, Felipe Gaia de Sousa², Suzane Lilian Beier³.

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – *Contato: julianauchoa25@gmail.com

²Mestrando em Ciência Animal, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

³Docente do Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais– Belo Horizonte/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

O estresse é um fator que ocasiona impactos negativos no bem estar e na saúde dos animais. Fatores estressantes, como visitas ao veterinário, hospitalização e o período trans e pós-cirúrgico podem resultar em aumento da suscetibilidade a infecções, da frequência de injúrias gastrointestinais e do tempo de cicatrização, além de sinais típicos do estresse, como frequência cardíaca elevada, tremores e agressividade^{1,2,3}. Nesse cenário, o cloridrato de trazodona é um fármaco antidepressivo e ansiolítico atípico, que, na medicina veterinária, tem sido amplamente utilizado na rotina para o manejo a longo prazo da ansiedade, e a curto prazo para auxílio da ansiólise de pacientes no pré e pós-cirúrgico. É usado tanto em cães, quanto em gatos, em razão da sua segurança, baixo risco de efeitos adversos e duração do seu efeito⁴. Devido ao seu amplo uso na medicina veterinária, é essencial ao médico veterinário ter total conhecimento acerca das suas indicações, mecanismos de ação, efeitos desejados e indesejados, bem como as vantagens e desvantagens de sua utilização.

Visto isso, o objetivo deste resumo é descrever as principais características, indicações e efeitos colaterais do uso do cloridrato de Trazodona como medicamento ansiolítico em cães, por via oral e intravenosa, em diferentes doses e intervalos de tempo de administração, sendo que o período usual é entre 2 - 12 mg/kg, de uma a três vezes por dia, não podendo ultrapassar de 300 mg por dose ou 600 mg por dia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada a pesquisa em artigos científicos, com preferência para aqueles cujo período de publicação se encontrava entre os anos de 2017 – 2023, nas bases de dados PubMed e Web of Science. Os descritores utilizados na busca foram: “trazodona”, “trazodona em cães”, “trazodone in dogs”, “effects of trazodone in dogs”. Adicionalmente, livros e documentos científicos também foram utilizados como base para a elaboração.

RESUMO DE TEMA

A trazodona é um fármaco da classe fenilpiperazinas e é um antidepressivo atípico, derivado da triazolopiridina. Seu mecanismo de ação se dá por meio do antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B}, agonismo parcial dos receptores 5-HT_{1A} e fraca inibição da recaptção de serotonina (5-hidroxitriptamina 5-HT). Adicionalmente, também realiza antagonismo dos receptores α_1 adrenérgicos, de α_2 adrenérgicos (de forma leve) e de receptores histamínicos H₁. Com isso, tem-se o aumento da concentração de serotonina circulante.^{5,6,7,8}

Atualmente, tem sido muito utilizado na medicina veterinária para tratamento pontual e de longo prazo de pacientes em situações de estresse.

⁴. Seus benefícios incluem a possibilidade de ser fornecido por via oral, e, consequentemente, é passível de ser administrado pelo tutor em seu domicílio⁹. Isso pode beneficiar aqueles animais que necessitam de visitas rotineiras a médicos veterinários e que se estressam durante as consultas, ou que precisam de repouso pós-operatório, como no caso de algumas cirurgias ortopédicas.⁹

Quando fornecida por via oral, em dose única, cerca de 2 horas antes do fator estressante, é capaz de resultar em sedação leve, sem efeitos adversos significativos.¹⁰ Adicionalmente, em um estudo realizado por Gilbert-Gregory et al. (2016), observou-se que, após a administração da trazodona por via oral, com dosagem entre 4 mg/kg a cada 12 horas ou 10-12mg/kg a cada 8 horas, sinais de estresse como levantamento do membro torácico, dilatação das pupilas, lamber os lábios, ofegação, tremores, bocejos, entre outros, reduziram consideravelmente após 90 minutos da administração em animais hospitalizados³. Portanto, nota-se que o fármaco é de grande valia no manejo do estresse para pacientes em situações de estresse de longo e de curto prazo.

Complementarmente, o uso é bastante benéfico pois seu uso evita a necessidade do uso de outras drogas para o manejo da ansiedade, como α_2 -

agonistas, que causam considerável efeito cardiovascular, como bradicardia e hipertensão; benzodiazepínicos, que podem resultar em disforia, agitação e excitação; e fenotiazínicos, que podem causar vasodilatação e perda do controle termorregulatório.^{11,12,13} Com isso, a trazodona se mostra como uma excelente alternativa a ser administrada, por via oral, para o controle da ansiedade, com menos efeitos adversos, principalmente hemodinâmicos, relatados frente a outros fármacos. Em estudo feito por Jay et al. (2013), em cães que receberam Trazodona em doses de 8 mg/kg por via oral, nenhum efeito cardiovascular foi relatado.¹⁴

Alguns dos possíveis efeitos adversos descritos na literatura com o uso da trazodona oral incluem: fezes amolecidas, diarreia, vômitos, colite, constipação, polidipsia, ansiedade, agitação, vocalização, sonolência, incontinência urinária, respiração ofegante, hepatotoxicidade e agressividade.¹⁵ Há também relatos na literatura de priapismo, resultante da ação antagonística dos receptores α_1 adrenérgicos e leve de α_2 adrenérgicos, que levam à vasodilatação.¹⁴

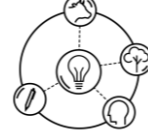
Além disso, devido a metabolização do fármaco ser majoritariamente pelos citocromos CP450 hepáticos, é de suma importância que a função hepática do paciente seja analisada previamente e durante a administração do fármaco, principalmente quando realizada de forma contínua. Há relatos de suspeita de hepatotoxicidade secundária ao uso de trazodona segundo estudos de Arnold (2021), já bastante relatado na literatura humana.¹⁶

Todavia, quando administrada por via intravenosa (IV), a trazodona apresenta diversos efeitos adversos significativos. Em um estudo realizado por Jay (2013), após a administração IV na dosagem de 8 mg/kg, todos os animais apresentaram taquicardia (184.3 \pm 8.0 batimentos por minuto) e ataxia, e 3 de 6 cães apresentaram agressividade entre 0 a 5 min da administração IV. Adicionalmente, alguns animais também apresentaram náusea e hipersalivação. Sugere-se que esses efeitos são atribuídos a altas concentrações circulantes de meta-clorofenilpiperazina, metabólito farmacologicamente ativo resultante da metabolização do fármaco. Devido a isso, sugere-se que a dose seja reduzida quando for aplicada via IV.¹⁴

Além do manejo do estresse e tratamento da ansiedade crônica, em casos de cães saudáveis que serão submetidos à anestesia, segundo estudos realizados por Murphy (et al., 2017), a trazodona pode ser administrada na medicação pré anestésica. Nesses casos, as doses descritas na literatura são de 5 mg/kg quando o cão pesa mais de 10kg, e 7 mg/kg em cães cujo peso é menor ou igual a 10 kg, em associação a um opióide, 2 horas antes da indução anestésica, sem maiores impactos cardiovasculares quando comparado ao uso da acepromazina associada a opioide. Em ambos os casos, é possível observar hipotensão trans anestésica, sendo que a gravidade desta seria menor nos animais que receberam trazodona em comparação àqueles submetidos à acepromazina. É importante notar que usualmente não se é observada hipotensão em pacientes tratados com trazodona que são clinicamente saudáveis e que não serão submetidos a anestesia, visto que estes não estão sendo submetidos a ação de outros fármacos hipotensores, como o propofol.⁹

De forma suplementar, o uso oral da trazodona também apresenta benefícios em relação ao requerimento de outros fármacos durante a anestesia. De acordo com estudos realizados por Hoffman (2018), o uso oral da trazodona, na dose de 8.0 \pm 0.2 mg/kg, resultou em uma redução média da concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano em 17%.¹⁷ Todavia, segundo Jay et al. (2013), o tempo para a concentração plasmática máxima seguido de administração oral do fármaco é de cerca de 445 \pm 271 minutos, o que significa que, idealmente, deveria ser administrada 7.5 horas previamente à indução anestésica.¹ A tabela 1 sintetiza as características da trazodona, incluindo mecanismo de ação, posologia e efeitos benéficos/colaterais.

Tabela 1: Principais informações acerca da Trazodona (Adaptado de Rang e Dale, capítulo 47)¹⁸.



XII Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

Ação	Efeitos desejados	Efeitos adversos	Tempo de meia vida	Vias de administração
Bloqueia 5-HT _{2A} e 5-HT _{2C} e também os receptores H ₁ Fraco inibidor da captura de 5-HT (aumenta a liberação de NE/5-HT)	Sedação Redução da ansiedade Redução da CAM dos anestésicos inalatórios	Hipotensão Disritmias cardíacas Diarreia, vômitos, colite, constipação, polidipsia, ansiedade, agitação, vocalização, sonolência, incontinência urinária, respiração ofegante, agressividade Hepatotoxicidade Taquicardia, agressividade, ataxia (IV)	6-12 h	Oral Intravenosa Retal*

*A administração retal já foi sugerida em situações nas quais as demais vias são contra-indicadas 19.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, observa-se que a trazodona pode ser bastante benéfica e eficiente no manejo a longo prazo da ansiedade, e a curto prazo para auxílio da ansiólise na medicina veterinária, garantindo o bem estar do paciente. É de fácil administração pelos tutores por ser possível de ser administrada por via oral, sendo que, por essa via, apresenta mínimos efeitos colaterais. Deve-se atentar, no entanto, a possíveis efeitos adversos causados quando administrado principalmente por via intravenosa, como a ataxia, taquicardia e agressividade. Adicionalmente, é de suma importância o acompanhamento da função hepática antes e durante o tratamento do fármaco, principalmente quando este for feito de forma contínua, devido a sua metabolização ser feita majoritariamente pelos citocromos P450 hepáticos, o que pode resultar em hepatotoxicidade. Além disso, a trazodona pode ser utilizada durante a medicação pré anestésica, podendo resultar em hipotensão trans anestésica e redução do requerimento de anestésicos inalatórios durante o procedimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JEYARETNAM, J. et al. Disease and injury among veterinarians. **Australian Veterinary Journal**, v. 78, n. 9, p. 625-629, 2000.
2. NORDGREN, L. D. et al. Evaluation of factors associated with work-related injuries to veterinary technicians certified in Minnesota. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 245, n. 4, p. 425-433, 2014.
3. GILBERT-GREGORY, S. E. et al. Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 249, n. 11, p. 1281-1291, 2016.
4. GRUEN, M. E. et al. The use of trazodone to facilitate calm behavior after elective orthopedic surgery in dogs: results and lessons learned from a clinical trial. **Journal of Veterinary Behavior**, v. 22, p. 41-45, 2017.
5. MENDELSON, W. B. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 66, n. 4, p. 469-476, 2005.
6. STAHL, S. M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. **CNS spectrums**, v. 14, n. 10, p. 536-546, 2009.
7. KARHU, D. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of once-daily trazodone extended-release. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, v. 49, n. 12, p. 730-743, 2011.
8. MITTUR, A. Trazodone: properties and utility in multiple disorders. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 4, n. 2, p. 181-196, 2011.
9. MURPHY, L. A. et al. Effects of acepromazine and trazodone on anesthetic induction dose of propofol and cardiovascular variables in dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 250, n. 4, p. 408-416, 2017.

10. GOMOLL, A. W. et al. Hemodynamic and cardiac actions of trazodone and imipramine in the anesthetized dog. **Life sciences**, v. 24, n. 20, p. 1841-1847, 1979.
11. RANKIN, D. C. Sedatives and tranquilizers. **Veterinary anesthesia and analgesia: The fifth edition of Lumb and Jones**, p. 196-206, 2015.
12. CONGDON, J. M. et al. Evaluation of the sedative and cardiovascular effects of intramuscular administration of dexmedetomidine with and without concurrent atropine administration in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 239, n. 1, p. 81-89, 2011.
13. COURT, M. H.; CREENBLATT, D. J. Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioral changes following administration of midazolam to dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 15, n. 4, p. 343-350, 1992.
14. JAY, A. R. et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs. **American journal of veterinary research**, v. 74, n. 11, p. 1450-1456, 2013.
15. GRUEN, M. E. et al. Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 245, n. 3, p. 296-301, 2014.
16. ARNOLD, A. et al. Suspected hepatotoxicity secondary to trazodone therapy in a dog. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 31, n. 1, p. 112-116, 2021.
17. HOFFMAN, E. A. et al. Effect of oral trazodone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 45, n. 6, p. 754-759, 2018.
18. RANG, H. P. et al. **Rang & Dale's pharmacology**. Elsevier Health Sciences, 2011.
19. O'DONNELL, E. M. et al. Pharmacokinetics and efficacy of trazodone following rectal administration of a single dose to healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 81, n. 9, p. 739-746, 2020.