

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

ISABELE ANGÉLICA SOARES SEBASTIÃO AUGUSTI

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS NO USO DE ANTICONVULSIVANTES,
OPIOIDES E ANTIDEPRESSIVOS EM CÃES E GATOS: ELABORAÇÃO DE UMA
CARTILHA.

Uberlândia, MG

2026

ISABELE ANGÉLICA SOARES SEBASTIÃO AUGUSTI

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS NO USO DE ANTICONVULSIVANTES,
OPIOIDES E ANTIDEPRESSIVOS EM CÃES E GATOS: ELABORAÇÃO DE UMA
CARTILHA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
da Universidade Federal de Uberlândia como
requisito para aprovação na disciplina Trabalho
de Conclusão de Curso II (TCC 2 - GMV054).

Área de concentração: Ciências Agrárias

Orientador: Profa. Dra. Sofia Borin-Crivellenti

Uberlândia, MG

2026

ISABELE ANGÉLICA SOARES SEBASTIÃO AUGUSTI

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS NO USO DE ANTICONVULSIVANTES,
OPIOIDES E ANTIDEPRESSIVOS EM CÃES E GATOS: ELABORAÇÃO DE UMA
CARTILHA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Medicina Veterinária da
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito para aprovação na disciplina Trabalho
de Conclusão de Curso II (TCC 2 - GMV054).

Área de concentração: Ciências Agrárias

Uberlândia, 19 de março de 2026

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dr^ª. Celene Maria de Oliveira Simões Alves – UFU

Prof^ª Dr^ª Mônica Horr- UFU

Prof^ª Dr^ª Sofia Borin-Crivellenti- UFU

Dedico este trabalho à minha mãe, que sempre
foi minha rocha enquanto tudo era areia fina.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, sou imensamente grata por terem me dado a oportunidade de concretizar um sonho que, desde sempre, me rodeou. Em especial, agradeço a minha mãe, por ter sido meu apoio mesmo a 567 km de distância.

Sou grata aos meus amigos Eduardo, Lucas e Júlia, que me acompanharam nessa jornada árdua e me levantaram todas as vezes que precisei. Ao meu amor, Lucas Gontijo, agradeço por todo o suporte e paciência durante o processo de confecção deste trabalho. À minha orientadora, Prof^a Dra. Sofia Borin-Crivellenti, agradeço por ter acreditado em mim desde o início. Por fim, sou grata a mim mesma por ter me mantido resiliente na confecção deste trabalho que, por sua vez, não foi nada fácil e nem simples de ser realizado.

“Eu não consigo mudar o mundo e salvar todos os animais, mas eu consigo mudar o mundo de um animal.”

Autor desconhecido

RESUMO

A ocorrência de interações farmacológicas na Clínica Médica de Pequenos Animais representa importante fator de risco para eventos adversos, falhas terapêuticas e aumento da mortalidade em animais internados submetidos ao uso concomitante de múltiplos medicamentos. Fármacos que atuam no sistema nervoso central apresentam elevado potencial de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, impactando diretamente o prognóstico dos pacientes e exigindo atenção constante do médico-veterinário durante a condução terapêutica. Diante da necessidade de informações acessíveis e confiáveis para o suporte à rotina clínica e hospitalar, este trabalho objetivou elaborar uma Cartilha de Interações Farmacológicas com enfoque em fármacos anticonvulsivantes, antidepressivos e opioides, frequentemente utilizados na prática veterinária. A ferramenta foi desenvolvida por meio de uma revisão aprofundada da literatura científica disponível em periódicos de alto impacto nas áreas médica e veterinária através da base de dados PubMed, utilizando-se de palavras chaves que abrangessem o nome do fármaco e seus usos em cães e gatos. Assim, reuniu-se informações atualizadas sobre os mecanismos de interação entre fármacos, possíveis consequências clínicas e estratégias de manejo, visando auxiliar a tomada de decisão terapêutica e promover maior segurança aos pacientes caninos e felinos em ambientes de internação. Dessa forma, concluiu-se que as interações medicamentosas na Clínica Médica de Pequenos Animais ainda é um fator pouco elucidado e que carece de novos estudos.

Palavras-chave: Anticonvulsivantes; Antidepressivos; Opioides; Interações farmacológicas.

ABSTRACT

The occurrence of pharmacological interactions in Small Animal Internal Medicine represents an important risk factor for adverse events, therapeutic failures, and increased mortality in hospitalized animals undergoing concomitant use of multiple medications. Drugs that act on the central nervous system have a high potential for pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions, directly impacting patient prognosis and requiring constant attention from the veterinarian during therapeutic management. Given the need for accessible and reliable information to support clinical and hospital routines, this study aimed to develop a Pharmacological Interactions Handbook focusing on anticonvulsants, antidepressants, and opioids, which are frequently used in veterinary practice. The tool was developed through an in-depth review of the scientific literature available in high-impact medical and veterinary journals using the PubMed database, employing keywords encompassing drug names and their uses in dogs and cats. Thus, updated information on the mechanisms of drug interactions, possible clinical consequences, and management strategies was compiled, aiming to assist therapeutic decision-making and promote greater safety for canine and feline patients in hospital settings. Therefore, it was concluded that drug interactions in Small Animal Internal Medicine remain a poorly elucidated factor and still require further studies.

Keywords: Anticonvulsants; Antidepressants; Drug interactions; Opioids.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BID	(Do latim: <i>bis in die</i>): administração a cada 12 horas
SID	(Do latim <i>semel in die</i>): administração uma vez ao dia
TID	(TID (do latim <i>ter in die</i>): administração três vezes ao dia
VO	Via oral
SC	Subcutâneo
IM	Intramuscular
SNC	Sistema Nervoso Central
UFU	Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 DESENVOLVIMENTO.....	13
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3.1 Anticonvulsivantes.....	14
3.1.1 Fenobarbital	14
3.1.1.1 Farmacodinâmica e farmacocinética.....	14
3.1.1.2 Monitoramento Terapêutico	14
3.1.1.3 Posologia.....	14
3.1.1.3 Interações farmacológicas	15
3.1.2 Gabapentina	20
3.1.2.1 Farmacodinâmica e farmacocinética.....	20
3.1.2.2. Posologias	20
3.1.2.3 Interações farmacológicas	21
3.1.3 Pregabalina	23
3.1.3.1 Farmacodinâmica e Farmacocinética	23
3.1.3.2 Posologia.....	23
3.1.3.3 Interações farmacológicas	24
3.2 Antidepressivos	24
3.2.1 Mirtazapina.....	24
3.2.1.1 Farmacodinâmica e farmacocinética.....	24
3.2.1.2 Posologia.....	24
3.2.3.3 Interações farmacológicas	25
3.2.2 Trazodona	27
3.2.2.1 Farmacodinâmica e farmacocinética.....	27
3.2.2.2 Posologia.....	27
3.2.2.3 Interações farmacológicas	28
3.2.3 Fluoxetina	30
3.2.3.1 Farmacodinâmica e farmacocinética.....	30
3.2.3.2 Contraindicações.....	30
3.2.3.2 Posologia.....	30
3.2.3.3 Interações farmacológicas	31
3.3 Opioides	33

3.3.1 Metadona	33
3.3.1.2 <i>Farmacodinâmica e farmacocinética</i>	33
3.3.1.3 <i>Posologia</i>	33
3.3.1.4 <i>Interações farmacológicas</i>	33
3.3.2 Tramadol.....	36
3.3.2.1 <i>Farmacodinâmica e farmacocinética</i>	36
3.3.2.2 <i>Posologias</i>	36
3.3.2.3 <i>Interações farmacológicas</i>	37
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

A administração concomitante de fármacos em internações e unidades de terapia intensiva é muito comum. Contudo, a capacidade dos profissionais atuantes nessas áreas em detectar possíveis interações farmacológicas ainda é bastante limitada. Estudos indicam que, na medicina humana, 69% dos perfis farmacoterapêuticos apresentam ao menos uma potencial interação medicamentosa prescrita (Da Saúde *et al.*, [s.d.]). Já na medicina veterinária, não foram encontradas essas informações na literatura.

Em especial, fármacos que atuam no sistema nervoso central apresentam elevado potencial de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Italiano; Spina; De Leon, 2014; Spina; Leon, 2018), podendo impactar negativamente o prognóstico dos pacientes, principalmente em decorrência de interações relacionadas às enzimas do sistema citocromo P450 (Gomes *et al.*, 2017). Além disso, alguns desses medicamentos também atuam nas vias serotoninérgica, gabaérgica e dopaminérgica, o que favorece a ocorrência de amplo espectro de interações farmacológicas (Prakash *et al.*, 2021).

Dessa forma, este trabalho objetivou formular uma “Cartilha de interações farmacológicas” com enfoque em fármacos anticonvulsivantes, antidepressivos e opioides, para auxiliar médicos veterinários na escolha de fármacos em tratamentos com polifarmácia.

2 DESENVOLVIMENTO

Para a elaboração da cartilha, fez-se um levantamento bibliográfico na base de dados PubMed. Foram selecionados artigos em inglês abrangendo-se trabalhos originais e revisões de literatura publicados entre os anos de 1990 e 2026, sendo priorizada a seleção de materiais mais recentes para melhor confiabilidade do trabalho. Além disso, ferramentas como o site *Plumb's Veterinary Drug* foram utilizadas para nortear as pesquisas sobre Interações farmacológicas.

A partir disso, através das interações listadas no site, utilizou-se palavras-chave para pesquisar artigos que comprovassem as interações de forma a justificá-las de forma coerente.

A escolha dos fármacos de ação no Sistema Nervoso Central se fez pela observação da rotina clínica e cirúrgica no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia e da carência de informações concretas e confiáveis sobre as interações farmacológicas entre fármacos das classes de anticonvulsivantes, antidepressivos e opioides na Medicina Veterinária.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Anticonvulsivantes

3.1.1 Fenobarbital

3.1.1.1 Farmacodinâmica e farmacocinética

É um anticonvulsivante de longa duração derivado do barbiturato, que potencializa a via GABA (ácido gama-aminobutírico) nas sinapses e antagoniza a via glutamatérgica ao inibir a liberação do neurotransmissor excitatório glutamato e bloquear os receptores de glutamato. Essas ações diminuem a atividade neuronal no SNC (Sistema Nervoso Central) (Löscher; Rogawski, 2012). Contudo, o fármaco não apresenta propriedades analgésicas e sua distribuição no organismo é ampla e influenciada pela lipossolubilidade e ligação às proteínas plasmáticas. Atravessa a barreira hematoencefálica e ocorre redistribuição do SNC para as áreas esplâncnicas, para o músculo esquelético e, por fim, para o tecido adiposo. O fármaco atravessa a placenta e pode causar depressão respiratória em recém-nascidos. A meia-vida do fenobarbital é, em média, de 41 horas em cães e de 34 a 50 horas em gatos, respectivamente. A metabolização ocorre no fígado, e cerca de $\frac{1}{4}$ do fármaco é excretado de forma inalterada pela via renal juntamente com metabólitos inativos (Basile; Vigani, 2020). O fenobarbital é um fármaco de baixo índice terapêutico, portanto, a dose eficaz e a dose tóxica são próximas, exigindo precisão na posologia (Matiassek *et al.*, 2015). Além disso, o fármaco é um potente indutor das enzimas do sistema citocromo P450 (CYP450), o que o posiciona no centro de uma vasta rede de interações farmacológicas potenciais (Jukier; Gross; Boothe, 2024).

3.1.1.2 Monitoramento Terapêutico

Na medicina veterinária, o objetivo do tratamento é manter a concentração sérica de fenobarbital estável entre 15 e 35 $\mu\text{g/mL}$ em cães e entre 15 e 45 $\mu\text{g/mL}$ em gatos (Podell *et al.*, 2016). A dosagem deve ser feita após um período correspondente a 5 ou 6 meias-vidas do fármaco (Finnerty *et al.*, 2014), o que representa, no mínimo, 14 a 16 dias do início ou da alteração da dose (Cochrane *et al.*, 1990). Em ambas as espécies, após estabilização do quadro, pode ser feita dosagem sérica a cada 6 meses (Podell *et al.*, 2016). A descontinuação do fármaco deve ser feita de forma gradual, reduzindo-se 25% a cada 2 semanas em pacientes estabilizados fazendo uso de outro anticonvulsivante. Podem ser feitas reduções menores na dose (10 - 20%) ou em intervalos maiores entre as reduções (3 a 4 semanas) a depender da resposta do animal (Podell *et al.*, 2016).

3.1.1.3 Posologia

Quadro 1- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco Fenobarbital em cães

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Epilepsia idiopática	2,5 a 6mg/kg, VO, BID	(Pompermaier <i>et al.</i> , 2026)
Status epiléptico	4 mg/kg, IV a cada 20 a 30 minutos caso a atividade convulsiva não cessar. Dose máxima: 16-20 mg/kg, IV	(Munguia <i>et al.</i> , 2024)
Sialadenose	1-2,5 mg/kg, VO, BID	(Alcoverro <i>et al.</i> , 2014)

Tremor ortostático primário	2,5-3mg/kg, VO, BID	(Liatis <i>et al.</i> , 2022)
-----------------------------	---------------------	-------------------------------

Fonte: Autora

Quadro 2- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco Fenobarbital em gatos

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Epilepsia idiopática	1-3 mg/kg, VO, BID inicialmente, podendo chegar a 2,5mg/kg a 5mg/kg	(Hazenfratz; Taylor, 2018)
<i>Status</i> epiléptico	4 mg/kg, IV, a cada 20/30 minutos. Dose máxima: 16-20 mg/kg	(Munguia <i>et al.</i> , 2024)

Fonte: Autora

3.1.1.3 Interações farmacológicas

Quadro 3- Interações farmacológicas do Fenobarbital

CLASSE/FÁRMACO	TIPO DE INTERAÇÃO	REFERÊNCIA
Acetaminofeno (paracetamol)	Aumento do risco de hepatotoxicidade do paracetamol, principalmente quando altas doses de fenobarbital são administradas Mecanismo: O fenobarbital é um potente indutor enzimático (especialmente do sistema citocromo P450). O acetaminofeno é metabolizado em parte por essas enzimas e isso leva à formação de um metabólito tóxico: NAPQI (N-acetil-p-benzoquinona imina), o qual é neutralizado pela glutatona. Porém, quando o metabólito tóxico é produzido em grande quantidade, o seu acúmulo aumenta o risco de lesão hepática ou outros sinais de intoxicação, como hemólise em gatos.	(Caragea <i>et al.</i> , 2022)
Acidificantes urinários (Cloreto de amônio)	A excreção urinária do fenobarbital inalterado pode diminuir, levando ao aumento de sua meia-vida plasmática.	(Fukunaga <i>et al.</i> , 2008)

		Mecanismo: Fenobarbital é um ácido fraco. A acidificação da urina favorece a forma molecular, mais lipossolúvel de ácidos fracos e, portanto, a sua reabsorção.	
Agonistas α_2 (Dexmedetomidina, Xilazina)		Uso concomitante pode gerar depressão respiratória aditiva Mecanismo: Fenobarbital é um depressor do SNC e pode causar depressão respiratória dose-dependente. Dexmedetomidina e xilazina (agonistas α_2) promovem sedação e analgesia central; reduzem o tônus simpático; podem causar bradicardia, depressão respiratória leve a moderada. A associação desses fármacos pode resultar em depressão do sistema nervoso central de efeito aditivo, com potencial para depressão respiratória e cardiovascular.	(Wendt-Hornickle et al., 2017)
Alcalinizantes urinários (Citrato de potássio)		A excreção urinária do fenobarbital inalterado pode aumentar, levando a uma redução de sua meia-vida plasmática. Mecanismo: Fenobarbital é um ácido fraco. A alcalinização da urina favorece a sua forma de eletrólito, mais hidrossolúvel e, portanto, a sua excreção.	(Fukunaga et al., 2008)
Amiodarona, Antidepressivos Tricíclicos (Amitriptilina), Buspirona, Ciclosporina, Claritromicina, Glicocorticoides (Dexametasona, prednisona/prednisolona/prednisolona), Digoxina, Doxiciclina, Doxorrubicina, Estrogênios/progestágenos (Acetato		O fenobarbital pode reduzir as concentrações séricas do fármaco amiodarona. Os efeitos podem persistir por algumas semanas após a descontinuidade do fenobarbital. Além disso, o fármaco pode requerer doses iniciais ou de manutenção	(Hakkola et al., 2020)

de Medroxiprogesterona, Acetato de Megestrol), Griseofulvina, Ivermectina, Levotiroxina, Metadona, Metoprolol, Metronidazol, Paroxetina, Praziquantel, Quinidina, Sulfonamidas (Sulfametoxazol com Trimetoprina), Tacrolimo, Teofilina/aminofilina, Topiramato, Verapamil, Vincristina, Vitamina D, Zonisamida	iguais ou superiores ao limite máximo da faixa posológica, necessitando sua redução após a descontinuidade do fenobarbital. Mecanismo: Fenobarbital é um potente indutor enzimático do sistema citocromo P450. Os fármacos listados são metabolizados por essas enzimas hepáticas. A indução enzimática leva ao aumento do metabolismo desses medicamentos e consequente redução de suas concentrações plasmáticas. Pode haver redução do efeito antiarrítmico de amiodarona e, assim, a necessidade de ajuste de sua dose.	
Anti-histamínicos sedativos (Difenidramina)	Pode aumentar a depressão respiratória Mecanismo: Fenobarbital é depressor do SNC (efeito sedativo/hipnótico). Difenidramina (anti-histamínico sedativo) é antagonista de receptor H₁ central, além de efeito anticolinérgico). O uso associado desses fármacos pode causar efeito depressor central aditivo e depressão respiratória.	(Sasaki & Shimoda, 2015)
Anticoagulantes orais (Varfarina)	Redução do efeito da varfarina, prefira utilizar clopidogrel. Mecanismo: O fenobarbital é um potente indutor enzimático de enzimas CYP450, incluindo enzimas que atuam na biotransformação do anticoagulante varfarina. Isto pode reduzir sua concentração	(Mar et al., 2022)

	plasmática e o seu efeito anticoagulante.	
Brometos (Brometo de potássio)	Aumento das concentrações séricas do Fenobarbital. Usar com cautela.	(Hakkola et al., 2020)
Benzodiazepínicos (Diazepam)	Pode aumentar os efeitos sedativos do fenobarbital e reduzir as concentrações séricas dos benzodiazepínicos.	(Sasaki & Shimoda, 2015)
Carprofeno	Pode causar hepatotoxicidade secundária aos metabólitos do carprofeno. Evitar associação do fármaco com outras drogas de metabolização hepática.	(Trepanier, 2013)
Clorafenicol	Uso concomitante pode aumentar o risco de toxicidade do Fenobarbital.	(Houston et al., 1989; Saylor et al., 2025)
Colestiramina	Pode reduzir a absorção do fenobarbital ou as concentrações. Deve ser administrado com pelo menos 2 horas de diferença.	(Gallo et al., 1965; Muchiri et al., 2024)
Fenotiazinas (Prometazina, Acepromazina)	Pode aumentar os níveis séricos de Fenobarbital e causar depressão aditiva do SNC.	(Sasaki & Shimoda, 2015)
Fluconazol, Itraconazol	Níveis de Fenobarbital séricos podem ser aumentados e dos antifúngicos reduzidos. O uso concomitante não é recomendado.	(Jaramillo et al., 2025)
Levetiracetam	As necessidades posológicas de levetiracetam são aumentadas pela coadministração de fenobarbital. Em cães que recebem Levetiracetam de liberação imediata, a terapia com fenobarbital reduziu a meia-vida de eliminação do Levetiracetam em aproximadamente 35% a 50%. Já os que receberam levetiracetam de liberação prolongada, o fenobarbital reduziu a concentração máxima (C _{max}) do Levetiracetam e aumentou sua depuração, embora a meia-	(MOORE et al., 2011; Muñana et al., 2018)

	vida não tenha aparentado ser afetada.	
Midazolam	O uso do Fenobarbital pode reduzir a eficácia do Midazolam, além de poder causar depressão aditiva do S.N.C. Mecanismo: O fenobarbital pode reduzir a eficácia do midazolam por indução enzimática (CYP450), além de potencializar a depressão do SNC. O uso crônico de fenobarbital reduz efeito do midazolam por indução enzimática; enquanto o uso agudo desses fármacos pode intensificar a depressão do SNC	(Favié <i>et al.</i> , 2019)
Opioides (Morfina, Tramadol, Fentanil, Metadona)	Pode aumentar a depressão respiratória e de SNC Mecanismo: Os opioides fazem a inibição de canais de cálcio pré-sinápticos reduzindo a liberação de neurotransmissores provocando a depressão do SNC	(Sasaki & Shimoda, 2015)(Cohen; Ruth; Preuss, 2026)
Rifampicina	Pode induzir enzimas que aumentam o metabolismo dos barbitúricos resultando na redução da concentração de Fenobarbital.	(Hakkola <i>et al.</i> , 2020)

Fonte: Autora

As informações apresentadas nos quadros acima não derivam, em sua maioria, de estudos diretos que investigaram especificamente cada interação com um fármaco específico. Ao invés disso, os dados foram inferidos com base nos mecanismos de ação do fármaco, ou seja, as interações apresentadas foram previstas de acordo com o mecanismo de ação dos fármacos. Não são interações comprovadas experimentalmente, haja vista que, em sua maioria, não há literatura específica disponível que descreva a interação entre os fármacos citados e o fenobarbital.

3.1.2 Gabapentina

3.1.2.1 Farmacodinâmica e farmacocinética

Os mecanismos de ação da gabapentina ainda não foram completamente elucidados, porém, o fármaco é estruturalmente associado ao neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA). Contudo, não atua nos receptores GABA, nem potencializa as ações do GABA, nem se converte em GABA. Estudos *in vitro* demonstraram que o fármaco possui alta afinidade à subunidade $\alpha_2\delta$ de canais de cálcio voltagem-dependentes (Quimby et al., 2022). O fármaco não se liga às proteínas plasmáticas e apresenta excreção renal em sua forma inalterada. Dosagens reduzidas são necessárias na doença renal. A gabapentina costuma ser bem tolerada devido aos seus efeitos adversos relativamente leves (KuKanich; Cohen, 2011).

Em cães, a biodisponibilidade oral é de $\approx 80\%$ em uma dose de 50 mg/kg (Radulovic *et al.*, 1995) e as concentrações plasmáticas de pico ocorrem 2 horas após a administração (KuKanich; Cohen, 2011). A eliminação do fármaco é majoritariamente feita por via renal com meia-vida de eliminação de, aproximadamente, 2 a 4 horas (KuKanich, 2013).

Em gatos, a biodisponibilidade do fármaco administrado por via oral é de 90% a 95% (Siao; Pypendop; Ilkiw, 2010); em gatos com doença renal crônica (DRC) estágio 2 ou 3 da International Renal Interest Society (IRIS), as concentrações séricas foram significativamente superiores no plasma quando comparadas às concentrações em gatos saudáveis (Quimby et al., 2022).

3.1.2.2. Posologias

Quadro 4- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco gabapentina em cães

INDICAÇÃO	*POSOLOGIA	REFERÊNCIA**
Fobia de tempestades	25-30 mg/kg, VO, 90 minutos antes da exposição	(Bleuer-Elsner; Medam; Masson, 2021)
Antes de visitas ao veterinário (fármaco usado sozinho)	50 mg/kg, VO, 2 horas antes da exposição	(Stollar <i>et al.</i> , 2022)
Analgésico adjuvante para dor neuropática	10-20 mg/kg, VO, TID	(Ruel et al., 2020; Di Cesare et al., 2023)
Fármaco adjuvante durante perioperatório	20 mg/kg, VO, 2 horas antes da anestesia com isofluorano	(Johnson <i>et al.</i> , 2019)
Fármaco adjuvante em protocolos para cães agressivos que precisem	20-25 mg/kg, VO, de Gabapentina na noite anterior 20 a 25 mg/kg de Gabapentina VO + 3-5 mg/cão de melatonina,	(Costa, R. S. <i>et al.</i> , 2023)

passar por atendimento veterinário	VO + 0,05 mg/kg de acepromazina, VO, 90 a 120 minutos antes da consulta	
------------------------------------	---	--

Fonte: Autora

*Não existem doses tóxicas do fármaco relatadas em literatura.

**Foram analisados artigos referentes ao uso da gabapentina no controle de convulsões, porém, as referências encontradas são antigas (GOVENDIR; PERKINS; MALIK, 2005) e referem um número amostral (n) pequeno (n=17), o que não garante segurança ao tratamento.

Quadro 5- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco Gabapentina em gatos

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Redução de estresse e ansiedade	10 mg/kg, VO, BID	(Eagan; Van Haaften; Protopopova, 2023)
Redução de estresse e ansiedade em gatos com doença renal em estágio 2 ou 3 (antes de visitas ao veterinário)	10 mg/kg, VO, 2h antes do atendimento	(Quimby et al., 2022)
Redução de estresse e ansiedade em gatos saudáveis (antes de visitas ao veterinário)	20-35 mg/kg, VO ou 100-200 mg/gato, VO, 2 horas antes do atendimento	(Kruszka <i>et al.</i> , 2021)

3.1.2.3 Interações farmacológicas

Quadro 6- Interações farmacológicas da Gabapentina

CLASSE/FÁRMACO	TIPO DE INTERAÇÃO*	REFERÊNCIA
Depressores do Sistema Nervoso Central (p.e. Benzodiazepínicos, canabidióis, mirtazapina, fenobarbital, acepromazina, dexmedetomidina)	Aumento do nível de sedação e do risco de depressão respiratória	(Pakozdy et al., 2013; Gomes et al., 2017)
Opioides (Tramadol, Fentanil, Metadona)	Aumento do nível de sedação. Evitar associação em doentes renais crônicos. Mecanismo: Gabapentina produz efeito depressor do SNC (efeito sedativo, embora não seja clássico GABAérgico direto); Opioides (ex.: morfina, tramadol) também promovem depressão do SNC e respiratória. O uso associado de ambos pode	(Steagall et al., 2018; Crociolli et al., 2015)

	causar efeito depressor central aditivo (ou até sinérgico), ou seja, aumentar o nível de sedação e risco de depressão respiratória.	
Trazodona (antidepressivo)	Aumento da sedação; redução da Concentração Alveolar Mínima em procedimentos anestésicos	(Siepmann <i>et al.</i> , 2025)
Isoflurano (anestésico inalatório geral)	Reduz a Concentração Alveolar Mínima necessária em procedimentos anestésicos. Mecanismo: Gabapentina promove sedação leve a moderada; reduz a excitabilidade neuronal (modulação de canais de cálcio). Isoflurano é um anestésico inalatório com potente efeito depressor do SNC e causa hipnose, relaxamento muscular e depressão respiratória. O uso associado desses fármacos pode causar efeito depressor central aditivo. O aumento do efeito sedativo diminui a necessidade de isoflurano, mas aumenta o potencial da depressão respiratória e cardiovascular. Gabapentina pode ser usada como pré-medicação anestésica.	(Susi; Viviano; Whitehouse, 2025)

Fonte: Autora

*Foram observados sites que mencionaram a redução da absorção do fármaco na presença de Hidróxido de Alumínio e Hidróxido de Magnésio. Contudo, não foram encontradas literaturas oficiais que comprovem.

As informações apresentadas nos quadros acima não derivam, em sua maioria, de estudos diretos que investigaram especificamente cada interação com um fármaco específico. Ao invés disso, os dados foram inferidos com base nos mecanismos de ação do fármaco, ou seja, as interações apresentadas foram previstas de acordo com o mecanismo de ação dos fármacos. Não são interações comprovadas experimentalmente, haja vista que, em sua maioria, não há literatura específica disponível que descreva a interação entre os fármacos citados e a gabapentina

3.1.3 Pregabalina

3.1.3.1 Farmacodinâmica e Farmacocinética

A pregabalina é um fármaco neuroativo que, assim como a gabapentina, inibe a subunidade proteica auxiliar $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio voltagem-dependentes, o que reduz a entrada de cálcio em terminações nervosas, diminuindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato, norepinefrina e substância P (Esteban *et al.*, 2018). A pregabalina é principalmente eliminada por via renal e não possui efeitos significativos no metabolismo de medicamentos, possuindo poucas interações medicamentosas. São necessários ajustes de dosagens em casos de disfunções renais (Kriechbaumer *et al.*, 2022).

Em cães, a pregabalina pode ser utilizada como adjuvante na epilepsia refratária e tratamento de dor crônica de origem neuropática (Thoenner *et al.*, 2020). Além disso, pode ser utilizada em conjunto com opioides em pós-operatórios de cirurgias de hérnias do disco intervertebral (Schmierer *et al.*, 2020). Já em gatos, o fármaco é utilizado como tranquilizante antes de visitas ao médico veterinário (Lamminen *et al.*, 2023).

3.1.3.2 Posologia

Quadro 7- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco pregabalina em cães

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Adjuvante em tratamento de epilepsia	3-4mg/kg, VO, TID	(Kriechbaumer <i>et al.</i> , 2022)
Controle de dor pós-operatória em cirurgias de hérnia do disco intervertebral	4 mg/kg, VO, TID	(Schmierer <i>et al.</i> , 2020)
Controle de dor em casos de siringomielia	5 mg/kg, VO, BID	(Thoenner <i>et al.</i> , 2020)

Fonte: Autora

Quadro 8- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco Pregabalina em gatos

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Transporte e visitas à Clínicas Veterinárias	5 mg/kg, VO, administrado 90 minutos antes do agente estressor	(Lamminen <i>et al.</i> , 2023)

Fonte: Autora

3.1.3.3 Interações farmacológicas

Tendo em vista a semelhança entre o mecanismo de ação da pregabalina e da gabapentina (Esteban *et al.*, 2018), as interações farmacológicas se mostram semelhantes. Contudo, em humanos, foi identificada uma interação aditiva da pregabalina coadministrada com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA Enalapril, Benazepril). A associação de pregabalina com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) pode aumentar o risco de angioedema, possivelmente relacionado à potencialização de mecanismos envolvendo a bradicinina (Toth, 2014).

3.2 Antidepressivos

3.2.1 Mirtazapina

3.2.1.1 Farmacodinâmica e farmacocinética

A mirtazapina é um antidepressivo antagonista nos autorreceptores e heterorreceptores alfa-2-adrenérgicos no SNC, sem efeito sobre a recaptação de monoaminas. Receptores alfa-2-adrenérgicos pré-sinápticos inibem a liberação do neurotransmissor. Portanto, o fármaco aumenta a transmissão noradrenérgica e serotoninérgica (De Boer, 1996). Além disso, parte da atividade antidepressiva pode ser relacionada ao antagonismo de receptores 5-HT₂. A mirtazapina também possui efeito sedativo devido à sua potente atividade anti-histamínica. A mirtazapina é utilizada majoritariamente para estímulo de apetite em gatos (Quimby *et al.*, 2020). Já em cães, o fármaco é utilizado para controle de ansiedade comportamental (Argüelles *et al.*, 2024).

3.2.1.2 Posologia

Quadro 9- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco mirtazapina em cães

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Estimulante de apetite e/ou antiemético	1,1-1,3 mg/kg, VO, SID, com dose máxima de 30 mg por cão.	(Theodoro <i>et al.</i> , 2025)
Ansiedade relacionada a problemas comportamentais	1,0-1,5 mg/kg, VO, SID	(Argüelles <i>et al.</i> , 2024)
Anorexia relacionada a doenças renais, hepáticas ou oncológicas	0,7-1,2mg/kg, VO, SID, a depender do peso do paciente	(Theodoro <i>et al.</i> , 2025)

Fonte: Autora

Quadro 10- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco mirtazapina em gatos

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
-----------	-----------	------------

Manejo de perda de peso	2 mg/gato, via transdérmica, SID	(Poole <i>et al.</i> , 2019)
Anorexia relacionada a quimioterapia	1,88 mg/gato, VO, a cada 48h*	(Lee; Wang, 2024)
Animais com perda de peso relacionada a doença renal crônica ou doença hepática	1,88 mg/gato, VO, a cada 48h*	(Quimby; Lunn, 2013)

Fonte: Autora

*Gatos com doença renal crônica e hepática metabolizam mais lentamente a mirtazapina quando comparados a gatos saudáveis (Quimby; Gustafson; Lunn, 2011)

3.2.3.3 Interações farmacológicas

Quadro 11- Interações farmacológicas da mirtazapina

CLASSE/FÁRMACO	TIPO DE INTERAÇÃO	REFERÊNCIA
Alfa-2 agonistas (Dexmedetomidina, Xilazina)	Evitar associação devido a inibição do efeito anti-hipertensivo e redução da sedação.	(Hassanein <i>et al.</i> , 2024)
Benzodiazepínicos (Diazepam, Midazolam)	Uso em conjunto pode deprimir demasiadamente o Sistema Nervoso Central Mecanismo: Mirtazapina é um antidepressivo com forte efeito sedativo por meio de antagonismo de receptores H1 (histamínicos). Benzodiazepínicos (ex.: diazepam, midazolam) potencializam a ação do GABA e possuem efeitos ansiolítico, sedação, relaxamento muscular e hipnótico. O uso associado leva a efeitos depressores do SNC aditivos.	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)
Buprenorfina/ Butorfanol/ Opioides serotoninérgicos	Monitorar sinais de síndrome serotoninérgica	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)
Clonidina	Evitar associação pois pode causar hipertensão	(Hassanein <i>et al.</i> , 2024)
Depressores do SNC (Acepromazina, anti-histamínicos, Gabapentina)	Aumenta o risco de sedação e depressão do Sistema Nervoso Central	(Kawano <i>et al.</i> , 2022)
Indutores de CYP3A (Fenobarbital, Rifampicina)	Pode reduzir as concentrações de Mirtazapina	(Hassanein <i>et al.</i> , 2024)
Ciproheptadina	Pode reduzir/mascarar os efeitos da Mirtazapina	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)

Diuréticos (Furosemda, Hidroclorotiazida, Espironolactona, Torsemida)	Aumentam o risco de hiponatremia	(Gheysens; Van Den Eede; De Picker, 2024)
Inibidores da monoamino oxidase (IMAO) (Amitraz, Selegilina, Azul de metileno)	Aumentam o risco de síndrome serotoninérgica. Uso concomitante não indicado e não indicado iniciar o outro em um intervalo menor do que 14 dias	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)
Fármacos que prolongam as ondas QT (Sotalol, Amiodarona, Metadona)	Pode causar arritmias e deprimir o SNC. Usar a associação com cuidado.	(Guo <i>et al.</i> , 2025; Dubrall <i>et al.</i> , 2026)
Serotoninérgicos (Buspirona, metoclopramida, ondansetrona, trazodona)	Monitorar sintomas	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)
Opioides (Fentanil, Tramadol, Morfina)	Aumenta o risco de hiponatremia, sedação e depressão do sistema nervoso central. Além disso, opioides com atividade serotoninérgica podem aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, evitar uso conjunto/monitorar sintomas	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)
Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (Fluoxetina)	Possui potencial para induzir síndrome serotoninérgica. Necessário monitoramento dos sinais clínicos	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024; Richter; Martin, 2024)
Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina)	Possui potencial para induzir síndrome serotoninérgica. Além disso, a Amitriptilina pode aumentar as concentrações sérica da Mirtazapina	(Hassanein <i>et al.</i> , 2024; Dołoto <i>et al.</i> , 2024; Sennef; Timmer; Sitsen, 2003)
Varfarina	Pode prolongar o tempo de ação da protrombina	(Kawano <i>et al.</i> , 2022)

Fonte: Autora

As informações apresentadas nos quadros acima não derivam, em sua maioria, de estudos diretos que investigaram especificamente cada interação com um fármaco específico. Ao invés disso, os dados foram inferidos com base nos mecanismos de ação do fármaco, ou seja, as interações apresentadas foram previstas de acordo com o mecanismo de ação dos fármacos. Não são interações comprovadas experimentalmente, haja vista que, em sua maioria, não há literatura específica disponível que descreva a interação entre os fármacos citados e a Mirtazapina.

3.2.2 Trazodona

3.2.2.1 Farmacodinâmica e farmacocinética

O fármaco é um antagonista de serotonina e atua nos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} inibindo a recaptação de serotonina. Além disso, a trazodona também é antagonista de receptores α_1 adrenérgicos e histamínicos H₁ (Gruen *et al.*, 2017). Produz efeito sedativo, provavelmente devido à potente atividade bloqueadora H₁. A biotransformação hepática é catalisada por enzima CYP3A4. A Trazodona é um antidepressivo utilizado em cães como ansiolítico prévio a momentos de estresse, como visitas ao veterinário (Erickson *et al.*, 2021) e antes de tempestades (Kim; Bain, 2022), podendo também ser utilizado durante a internação em hospitais (Gilbert-Gregory *et al.*, 2016). Em gatos, o fármaco tem sido usado como sedativo e antes de momentos estressores, como visitas ao médico veterinário (Orlando *et al.*, 2016).

3.2.2.2 Posologia

Quadro 12- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco trazodona em cães

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Agente pré-anestésico	5mg/kg, VO, 2h antes do procedimento	(Cambeiro-Camarero; Fernández-Martín; González-Cantalapiedra, 2025)
Tranquilização em internações hospitalares	Início em 4 mg/kg, VO, BID e aumento de dose até 10-12 mg/kg, VO, BID ou 4 mg/kg, VO, TID. Não exceder 300 mg/cão BID. Não exceder 600 mg/cão diários.	(Gilbert-Gregory <i>et al.</i> , 2016)
Fobia de tempestades	5 mg/kg, VO, 1h antes do evento	(Kim; Bain, 2022)
Pré-consultas	5-7mg/kg, VO, 90 minutos antes da avaliação	(Erickson <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: Autora

Quadro 13- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco trazodona em gatos

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Ansiolítico antes de visitas veterinárias	50 mg/gato, VO, 60 a 90 minutos antes da consulta	(Stevens <i>et al.</i> , 2016)
Ansiolítico antes de visitas veterinárias usado em combinação com a gabapentina	5 mg/kg de Trazodona, VO + 10 mg/kg de Gabapentina 90 minutos antes do atendimento	(Tucker <i>et al.</i> , 2024)

Fonte: Autora

3.2.2.3 Interações farmacológicas

Quadro 14- Interações farmacológicas da Trazodona

CLASSE/FÁRMACO	CONDUTA/RISCOS	REFERÊNCIA
Anticoagulantes (heparinas, rivaroxabana, varfarina)	Monitorar sintomas relativos a hemorragias devido ao efeito de redução de agregação plaquetária que pode ser desencadeada com o uso da Trazodona.	(Benjamin et al., 2023; Nochaiwong et al., 2022)
Anti-hipertensivos (amlodipino, enalapril, telmisartana)	Potencial efeito hipotensor. Monitorar pressão arterial, evitar administração simultânea, cautela em cardiopatas. Mecanismo: Trazodona possui efeito vasodilatador por meio do antagonismo α_1 -adrenérgico. Os anti-hipertensivos anlodipino (BBC); enalapril (IECA); telmisartana (BRA) são vasodilatadores. O uso combinado desses fármacos pode causar vasodilatação aditiva.	(Rivasi <i>et al.</i> , 2025)
Antiagregantes plaquetários (Ácido Acetil Salicílico, clopidogrel)	Monitorar sintomas relativos a hemorragias devido ao efeito de redução de agregação plaquetária que pode ser desencadeada com o uso da Trazodona.	(Benjamin <i>et al.</i> , 2023)
Azóis antifúngicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol)	Evitar associações. Caso necessário uso conjunto, reduzir doses. Monitorar pressão arterial.	(Dołoto et al., 2024; Petrucci et al., 2025)
Buspirona	Evitar associações por risco de síndrome serotoninérgica. Prestar atenção em sintomas.	(Werneke <i>et al.</i> , 2020)
Depressores do SNC (α_2 -agonistas como Dexmedetomidina, Benzodiazepínicos, Canabidióis, Opioides)	Evitar associações por risco de síndrome serotoninérgica.	(Mikkelsen; Damkier; Pedersen, 2023)
Digoxina	Pode aumentar a concentração de digoxina no plasma sanguíneo	European journal of clinical pharmacy Vol. 24 n°1, 2022
Diuréticos (Furosemida, Torsemida, Hidroclorotiazida, Espironolactona)	Aumento do risco de hiponatremia devido à redução de sódio e de hipotensão.	(Gheysens; Van Den Eede; De Picker, 2024)
Isoflurano	Em associação com a trazodona, faz com que seja possível a redução da Concentração Alveolar Mínima.	(Hoffman <i>et al.</i> , 2018)

Macrolídeos (Eritromicina)	Aumento da concentração de trazodona devido à inibição da CYP3A4, além de prolongamento das ondas QT	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)
Azul de metileno	Risco de síndrome serotoninérgica, portanto, faz-se importante o acompanhamento dos sintomas	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)
Cloridrato de Selegilina	Risco de síndrome serotoninérgica, devendo-se respeitar um intervalo de 14 dias entre o uso de um fármaco e o outro.	(Werneke <i>et al.</i> , 2020)
Fenobarbital	Pode reduzir a concentração de trazodona por indução enzimática	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)
Fenotiazinas (Acepromazina, Clorpromazina)	Sedação e hipotensão aumentadas, portanto, faz-se necessário o monitoramento de pressão arterial, temperatura, nível de sedação. Tomar cuidado com braquicefálicos e geriátricos	(Erickson <i>et al.</i> , 2021)
Propofol	A associação dos dois fármacos faz com que seja possível reduzir o volume de propofol administrado no paciente.	(Walters; Gittel; Brearley, 2022)
Fármacos que prolongam as ondas QT (Amiodarona, Sotalol, Clorpromazina, Fluoxetina, Quinidina, Amitriptilina, Eritromicina)	Risco aditivo de prolongamento das ondas QT e arritmias cardíacas severas.	(Benjamin <i>et al.</i> , 2023; Tellone <i>et al.</i> , 2020)
Rifampicina	Pode reduzir as concentrações plasmáticas de trazodona, sendo necessário monitoramento da resposta.	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)
Fluoxetina	Aumento do risco de toxicidade serotoninérgica, além de risco de aumento de concentração plasmática de Trazodona	(Mohebbi <i>et al.</i> , 2020)
Serotoninérgicos (Metoclopramida, Mirtazapina, Ondasetrona)	Aumento da depressão do Sistema Nervoso Central e aumento do risco de síndrome serotoninérgica	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)
Tramadol	Associação pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, sendo necessária redução da dosagem de Trazodona	(Gruen <i>et al.</i> , 2014)
Antidepressivos Tricíclicos (Amitriptilina)	Aumento do risco de síndrome serotoninérgica	(Dołoto <i>et al.</i> , 2024)

Fonte: Autora

As informações apresentadas nos quadros acima não derivam, em sua maioria, de estudos diretos que investigaram especificamente cada interação com um fármaco específico. Ao invés disso, os dados foram inferidos com base nos mecanismos de ação do fármaco, ou seja, as interações apresentadas foram previstas de acordo com o mecanismo de ação dos fármacos. Não são interações comprovadas experimentalmente, haja vista que, em sua maioria, não há literatura específica disponível que descreva a interação entre os fármacos citados e trazodona.

3.2.3 Fluoxetina

3.2.3.1 Farmacodinâmica e farmacocinética

A Fluoxetina é um inibidor altamente seletivo da recaptação pré-sináptica de serotonina no sistema nervoso central exercendo efeitos mínimos sobre outros sistemas neurotransmissores (como dopamina e norepinefrina) (Edinoff et al., 2021). O fármaco interage com receptores do tipo 5-HT1A e 5-HT2C (Baptista-de-Souza *et al.*, 2020).

A Fluoxetina é indicada para o tratamento de ansiedade, agressividade e comportamentos estereotipados (Kaur; Voith; Schmidt, 2016). Além disso, o fármaco também demonstrou eficácia em tratamento de cães com distúrbios paroxísticos de hipertonicidade (Urkasemsin; Olby, 2015). Em gatos, o fármaco tem se mostrado eficiente para o tratamento de periúria (urinar em locais inapropriados) (Mills; Redgate; Landsberg, 2011).

3.2.3.2 Contraindicações

A Fluoxetina não deve ser utilizada em cães com epilepsia ou com histórico de convulsões, devido ao fato de reduzir o limiar convulsivo desses animais. (Dawson & Nguyen, 2000; Alper et al., 2007).

3.2.3.2 Posologia

Quadro 15- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco fluoxetina em cães

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Tratamento de ansiedade de separação	1-2mg/kg V.O. a cada 24h junto de um plano de modificação de comportamento	Kaur; Voith; Schmidt, 2016)
Tratamento de desordens comportamentais	1,5mg/kg V.O. a cada 24h	(Odore <i>et al.</i> , 2020)
Hipertonicidade Paroxística	10-20mg/cão V.O. a cada 24h	(Urkasemsin; Olby, 2015)(

Fonte: Autora

Quadro 16- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco fluoxetina em gatos

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Tratamento de comportamentos inadequados	0,5-1,3mg/kg V.O. a cada 24h.	(Mills; Redgate; Landsberg, 2011)

Fonte: Autora

3.2.3.3 Interações farmacológicas

Quadro 17- Interações farmacológicas da Fluoxetina

CLASSE/FÁRMACO	TIPO DE INTERAÇÃO	REFERÊNCIA
Acepromazina	Aumento da sedação e hipotensão. Mecanismo: A fluoxetina é um inibidor do citocromo P450 (especialmente CYP2D6); pode causar leve sedação em alguns casos. Acepromazina é metabolizada por enzimas hepáticas do CYP450; sedativo potente (antagonista dopaminérgico e $\alpha 1$); causa depressão do SNC e hipotensão	(Monteiro <i>et al.</i> , 2007)
Alprazolam	A Fluoxetina pode aumentar as concentrações séricas de Alprazolam devido ao metabolismo hepático	(Hall <i>et al.</i> , 2003)
Anticoagulantes (Clopidogrel, Varfarina, Aspirina)	Uso concomitante com a Fluoxetina pode aumentar riscos de hemorragia	(Rahman <i>et al.</i> , 2024)
Antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, Clomipramina)	Fluoxetina pode aumentar as concentrações séricas dos Antidepressivos Tricíclicos.	(Aranow <i>et al.</i> , 1989)
Carprofeno, Meloxicam, Robenacoxib	Pode aumentar os riscos de úlceras gastrointestinais e hemorragias internas.	(Gomez-Lumbreras <i>et al.</i> , 2025)
Buspirona	Aumento do risco de síndrome serotoninérgica	(Prakash <i>et al.</i> , 2024; Manos, 2000)
Cipro-heptadina	Pode diminuir ou reverter os efeitos da Fluoxetina	(Prakash <i>et al.</i> , 2024)
Diazepam	Fluoxetina pode aumentar a meia-vida sérica do Diazepam	(Lemberger <i>et al.</i> , 1988)

Diuréticos (Furosemida, Torsemida, Hidroclorotiazida, Espironolactona)	Aumento do risco de hiponatremia e de hipotensão.	(Gheysens; Van Den Eede; De Picker, 2024)
Inibidores de monoamino oxidase (Selegilina, Amitraz)	Alto risco de síndrome serotoninérgica. Necessário um período de 6 semanas de diferença entre a administração de um fármaco e outro.	(Patel; Galarneau, 2016)
Insulina	Pode aumentar as necessidades de insulina.	(Biagetti, 2013)
Metadona	Em cães, o uso concomitante da Metadona com a Fluoxetina pode aumentar o pico de concentração da Metadona.	(KuKanich; KuKanich; Rodriguez, 2011)
Metoclopramida	Pode aumentar os níveis séricos de Metoclopramida.	(Vlase <i>et al.</i> , 2006)
Tramadol	A Fluoxetina pode inibir o metabolismo do Tramadol, o que pode fazer com que reduza a eficácia do fármaco e aumenta o risco de toxicidade do Tramadol.	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)
Trazodona	Pode aumentar as concentrações séricas de Trazodona e aumentar o risco de síndrome serotoninérgica	(Maes <i>et al.</i> , 1997)
Medicamentos que interajam com CYP2C e CYP2D (Dextrometorfano, Maropitant, Midazolam, Propanolol, Tramadol)	A fluoxetina inibe as enzimas caninas CYP2C21 e CYP2D15, aumentando a concentração sérica dos fármacos listados.	(Deodhar <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: Autora

As informações apresentadas nos quadros acima não derivam, em sua maioria, de estudos diretos que investigaram especificamente cada interação com um fármaco específico. Ao invés disso, os dados foram inferidos com base nos mecanismos de ação do fármaco, ou seja, as interações apresentadas foram previstas de acordo com o mecanismo de ação dos fármacos. Não são interações comprovadas experimentalmente, haja vista que, em sua maioria, não há literatura específica disponível que descreva a interação entre os fármacos citados e a fluoxetina.

3.3 Opioides

3.3.1 Metadona

3.3.1.2 Farmacodinâmica e farmacocinética

Metadona é um opioide injetável usado como agente analgésico, pré-anestésico ou sedativo (Credie *et al.*, 2010). O fármaco atua como um potente agonista em receptores do tipo μ e como antagonista não-competidor de receptores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), reduzindo a recaptação de norepinefrina, contribuindo para seus efeitos analgésicos (Kerr; Swanton, 2023). A metadona possui metabolismo hepático e excreção renal, devendo ser administrada com cautela em doentes hepáticos e renais. (Elwell-Cuddy, T. et al.; 2018)

3.3.1.3 Posologia

Quadro 18- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco metadona em cães

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Analgesia	0,2-0,5 mg/kg, SC, a cada 4 a 6 horas. Pode ser combinada com outros analgésicos.	(Upchurch; Lin; KuKanich, 2024; Schütter et al., 2025)
Analgesia perioperatória	0,2-0,5 mg/kg, IM, dose única	(Giambrone <i>et al.</i> , 2025)

Fonte: Autora

*Galgos podem requerer de uma dose maior de metadona (Elwell-Cuddy *et al.*, 2018)

Quadro 19- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco metadona em gatos

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Analgesia	0,2-0,5 mg/kg, SC, repetidos a cada 5h	(Goich <i>et al.</i> , 2024)
Analgesia perioperatória	0,1-0,5mg/kg, IM, dose única	(Goich <i>et al.</i> , 2024)

Fonte: Autora

3.3.1.4 Interações farmacológicas

Quadro 20- Interações farmacológicas da metadona

CLASSE/FÁRMACO	TIPO DE INTERAÇÃO	REFERÊNCIA
Agentes anestésicos (isoflurano, propofol)	Opioides podem diminuir a necessidade anestésica, aumentar os riscos de depressão exacerbada do Sistema Nervoso Central e aumentar a depressão respiratória.	(Keating et al., 2020; Kerr & Swanton, 2023; Giambrone et al., 2025)
Agentes anticolinérgicos (Atropina)	Pode aumentar o risco de retenção urinária e constipação	(Kerr & Swanton, 2023)

	quando combinados com Metadona.	
Agentes prolongadores de ondas Q-T (Fluoxetina, metronidazol, ondansetrona)	Em humanos, pode prolongar os intervalos QT. Usar com cautela em cães e evitar a associação.	(KuKanich et al., 2011; Keating et al., 2020)
Agonistas alfa 2 (Dexmedetomidina, Xilazina)	A combinação de Metadona com fármacos agonistas alfa 2 costuma ser segura, mas a combinação com Medetomidina evidenciou hipoxemia severa em cães. Além disso, com a Xilazina pode ocorrer depressão de SNC e respiratória.	(Raekallio et al., 2009; Kerr & Swanton, 2023)
Opioides Agonistas/Antagonistas (Morfina, Fentanil, Codeína, Buprenorfina, Butorfanol, Naloxona)	Uso concomitante de agonistas (Morfina, Fentanil, Codeína, Buprenorfina, Butorfanol) pode aumentar a depressão do SNC e respiratória. Uso concomitante de antagonistas pode reduzir os efeitos do opioide (Naloxona).	(Kerr & Swanton, 2023)
Anti-depressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina)	A metadona pode aumentar os efeitos depressores dos antidepressivos tricíclicos. Efeitos anticolinérgicos e de serotonina podem ser aumentados.	(Kerr & Swanton, 2023)
Anti-histamínicos de primeira geração (Prometazina, Maleato de Clorfeniramina, Difenidramina, Clemastina, Dexclorfeniramina, Doxilamina)	Pode aumentar o risco de depressão do Sistema Nervoso Central e dos efeitos anticolinérgicos. Além disso, pode causar retenção urinária e constipação.	(Kerr & Swanton, 2023)
Antiarrítmicos de classe 1 e 3 (Amiodarona, lidocaína, procainamida, quinidina)	O uso de antiarrítmicos concomitante ao uso de Metadona aumenta as chances de arritmia e prolongação das ondas QT.	(Santin et al., 2023; Keating et al., 2020)
Antibióticos macrolídeos (Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina, Fidazomicina)	Pode inibir o metabolismo da metadona e, consequentemente, aumentar as concentrações séricas do opioide. Além disso, em humanos pode aumentar o intervalo das ondas QT, podendo gerar arritmias.	(Kharasch & Greenblatt, 2019)
Azóis Antifúngicos (Fluconazol, Itraconazol, Cetoconazol)	Pode aumentar as concentrações plasmáticas de Metadona. Alguns azóis aumentam a absorção oral	(Kharasch, 2017; KuKanich et al., 2019)

	da Metadona. Uso concomitante não recomendado.	
Benzodiazepínicos (Alprazolam, Diazepam, Midazolam)	Pode potencializar a depressão respiratória e do Sistema Nervoso Central.	(Baillargeon et al., 2019)
Bloqueadores de canal de cálcio (Diltiazem, Verapamil)	O uso concomitante pode aumentar o risco de arritmias.	(Kharasch & Greenblatt, 2019)
Cimetidina	Pode reduzir o metabolismo da Metadona.	(Kharasch & Greenblatt, 2019)
Cloranfenicol	Pode aumentar as concentrações de metadona principalmente em cães da raça Galgo.	(KuKanich & KuKanich, 2015)
Depressores do Sistema Nervoso Central (Acepromazina, Xilazina, Diazepam, Midazolam, Alprazolam, Fenobarbital, Cetamina, Gabapentina)	Aumenta o risco de depressão respiratória e do Sistema Nervoso Central.	(Kerr & Swanton, 2023)
Desmopressina	Opioides podem aumentar o risco de hiponatremia quando combinados com desmopressina.	(Mazzetti et al., 2016)
Diuréticos (Furosemida, Torsemida, Hidroclorotiazida, Espironolactona)	Opioides podem reduzir a eficácia diurética em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e aumentar os efeitos adversos dos diuréticos, tais quais hiponatremia e hipotensão.	(Li & Ramos, 2017)
Fenobarbital	Pode reduzir as concentrações de Metadona, além de poder causar depressão respiratória e de Sistema Nervoso Central.	(Kharasch, 2017)
Inibidores de Monoamino oxidase (amitraz, selegilina, azul de metileno)	A Metadona pode aumentar o efeito serotoninérgico dos inibidores e levar à síndrome serotoninérgica. Evite o uso concomitante.	(Kumai et al., 2020)
Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (fluoxetina, sertralina)	Uso concomitante pode causar aumento da absorção oral da Metadona. Monitorar os sintomas de síndrome serotoninérgica.	(Edinoff et al., 2021; Kumai et al., 2020)
Mineralocorticoides (Fludrocortisona)	Uso com a metadona pode aumentar o potencial de anormalidades eletrolíticas e aumentar o intervalo das ondas QT, promovendo arritmias. Usar a combinação com cautela e monitoramento.	(Esposito et al., 2018)

Moduladores de serotonina (Metoclopramida, mirtazapina, ondansetrona, tramadol, trazodona)	Os efeitos da serotonina podem ser aumentados, podendo causar síndrome serotoninérgica.	(Kumai et al., 2020)
Sulfato de Magnésio	Pode aumentar os efeitos analgésicos e depressores da metadona quando em altas doses.	(Bujalska-Zadrożny et al., 2017)
Trimetoprim	O uso concomitante aumenta a absorção oral e sérica da Metadona.	(Kharasch & Greenblatt, 2019)

Fonte: Autora

As informações apresentadas nos quadros acima não derivam, em sua maioria, de estudos diretos que investigaram especificamente cada interação com um fármaco específico. Ao invés disso, os dados foram inferidos com base nos mecanismos de ação do fármaco, ou seja, as interações apresentadas foram previstas de acordo com o mecanismo de ação dos fármacos. Não são interações comprovadas experimentalmente, haja vista que, em sua maioria, não há literatura específica disponível que descreva a interação entre os fármacos citados e metadona.

3.3.2 Tramadol

3.3.2.1 Farmacodinâmica e farmacocinética

O Tramadol é um analgésico de mecanismo misto opioide e monoaminérgico que atua no Sistema Nervoso Central por meio da ligação aos receptores μ e do bloqueio da recaptação de monoaminas (serotonina e norepinefrina) (Edinoff *et al.*, 2021a). O fármaco é um opioide utilizado para controle de dor crônica e pós-operatória em cães e gatos com metabolismo majoritariamente hepático (Oliva et al., 2021). Alguns estudos têm demonstrado suas limitações em cães e em usos prolongados (Donati *et al.*, 2021).

3.3.2.2 Posologias

Quadro 21- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco tramadol em cães *

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Analgesia	2-4 mg/kg, IV 5-7mg/kg VO	(KuKanich, 2013; Gültekin, 2021; Oliva et al., 2021)

Fonte: Autora

* Em cães, o uso do tramadol tem gerado controvérsias quanto a sua eficácia à longo prazo (Budsberg *et al.*, 2018).

Quadro 22- Indicações, posologia e referencial bibliográfico do fármaco tramadol em gatos

INDICAÇÃO	POSOLOGIA	REFERÊNCIA
Analgesia	1-2 mg/kg, IV 2-4mg/kg, IM	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: Autora

3.3.2.3 Interações farmacológicas

Quadro 23- Interações farmacológicas do Tramadol

CLASSE/FÁRMACO	TIPO DE INTERAÇÃO	REFERÊNCIA
Agentes anticolinérgicos (Atropina, Glicopirrolato)	Pode aumentar o risco de efeitos anticolinérgicos (constipação, retenção urinária) MECANISMO:	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)
Amiodarona	Pode aumentar as concentrações séricas do tramadol e reduzir as concentrações do metabólito ativo (M1)	(Long <i>et al.</i> , 2022)
Analgésicos opioides (Metadona, Morfina, Fentanil, Buprenorfina, Butorfanol)	Pode aumentar o risco de convulsões, de síndrome serotoninérgica, depressão respiratória e do sistema nervoso central. Além disso, a metadona pode inibir o metabolismo do tramadol. Opioides agonistas parciais (buprenorfina, butorfanol) podem antagonizar os efeitos analgésicos do tramadol	(Hassamal <i>et al.</i> , 2018)
Anti-histamínicos (Difenidramina, Loratadina, Clemastina, Hidroxizina)	Aumento do risco de depressão do sistema nervoso central e de efeitos anticolinérgicos (retenção de urina e constipação).	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)
Antibióticos macrolídeos (Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina, Fidazomicina)	Pode aumentar as concentrações séricas de tramadol e aumentar o risco de toxicidade	(Subedi <i>et al.</i> , 2019)
Anticonvulsivantes (brometos, levetiracetam, zonisamida)	A administração concomitante pode aumentar o risco de convulsões	(Subedi <i>et al.</i> , 2019)
Antidepressivos	Aumento do risco de síndrome serotoninérgica	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)

Antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, Clomipramina)	Aumento do risco de convulsões e síndrome serotoninérgica	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)
Azóis antifúngicos (Fluconazol, Itraconazol, Cetoconazol)	Fluconazol inibe o metabolismo do tramadol para o metabólito inativo m2, fazendo com que se tenha maior risco de toxicidade.	(Jimenez <i>et al.</i> , 2019)
Benzodiazepínicos (Alprazolam, Diazepam, Midazolam)	Aumento do risco de depressão do sistema nervoso central e de depressão respiratória	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)
Buspirona	Aumento do risco de depressão do sistema nervoso central e de síndrome serotoninérgica	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)
Cetamina	Aumento do risco de depressão respiratória e do sistema nervoso central. Aumento da analgesia	(Guedes; Matthews; Hood, 2012)
Cimetidina	Pode aumentar as concentrações séricas de tramadol e, com isso, aumentar os riscos de toxicidade	(Kukanich <i>et al.</i> , 2017)
Ciproheptadina	Pode reduzir a eficácia do tramadol	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)
Cisaprida	Efeito procinético pode ser reduzido	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)
Depressores do sistema nervoso central (Acepromazina, Xilazina, Diazepam, Midazolam, Alprazolam, Fenobarbital, Cetamina, Gabapentina)	Aumento do risco de depressão do sistema nervoso central	(Hassamal <i>et al.</i> , 2018)
Fenobarbital	Aumento do risco de depressão do sistema nervoso central. Além disso, o tramadol pode diminuir o limiar convulsivo. Fenobarbital pode reduzir as concentrações do tramadol	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)
Fluoroquinolonas (Enrofloxacin, Marbofloxacin, Orbifloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Ciprofloxacin)	Aumento do risco de convulsões	(Hassamal <i>et al.</i> , 2018)

Inibidores de monoamino oxidases (Selegilina, Amitraz)	Pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica. Deve-se esperar 14 dias entre o uso de um fármaco e outro.	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)
Inibidores seletivos de recaptadores de serotonina (Fluoxetina, sertralina)	Pode inibir o metabolismo do tramadol, além de reduzir sua eficácia e aumentar o risco de toxicidade	(Oliva <i>et al.</i> , 2021)
Ioimbina	Pode antagonizar os efeitos farmacológicos do tramadol	(Desmeules <i>et al.</i> , 1996)
Metoclopramida	Aumento do risco de efeitos serotoninérgicos e convulsões. Além disso, pode reduzir o efeito pró-cinético	(Subedi <i>et al.</i> , 2019)
Mitotano	Pode reduzir as concentrações séricas de tramadol e sua eficácia.	(Subedi <i>et al.</i> , 2019)
Ondansetrona	Uso concomitante reduz a eficácia de ambas as drogas. Além disso, ocorre um aumento do risco de síndrome serotoninérgica	(Stevens; Woodman; Owen, 2015)
Quinidina	Pode aumentar as concentrações séricas de tramadol e reduzir o metabólito ativo M1	(Long <i>et al.</i> , 2022)
Rifampina	Pode reduzir as concentrações e eficácia do Tramadol	(Saarikoski <i>et al.</i> , 2013)
S-adenosilmetionina	Pode causar efeitos serotoninérgicos aditivos	(Hassamal <i>et al.</i> , 2018)
Sevofluorano	Quando usado em conjunto com o tramadol como pré-anestésico, reduz a concentração mínima alveolar em até 30% em cães e em até 40% em gatos.	(Costa, G. L. <i>et al.</i> , 2023)
Teofilina	Aumento do risco de convulsões	(Hassamal <i>et al.</i> , 2018)
Terbinafina	Pode aumentar as concentrações de Tramadol, reduzir a formação do metabólito M1.	(Long <i>et al.</i> , 2022)

Fonte: Autora

As informações apresentadas nos quadros acima não derivam, em sua maioria, de estudos diretos que investigaram especificamente cada interação com um fármaco específico. Ao invés disso, os dados foram inferidos com base nos mecanismos de ação do fármaco, ou seja, as interações apresentadas foram previstas de acordo com o mecanismo de ação dos fármacos. Não são interações comprovadas experimentalmente, haja vista que, em sua maioria, não há literatura específica disponível que descreva a interação entre os fármacos citados e tramadol.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As interações farmacológicas ainda são pouco elucidadas na clínica médica de pequenos animais, representando um desafio significativo em internações e no atendimento diário. Nesse contexto, fármacos que atuam no SNC apresentam elevado potencial de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, exigindo atenção constante por parte do médico veterinário durante a condução terapêutica. Dessa forma, o objetivo desta cartilha é auxiliar médicos veterinários na prescrição racional e segura de medicamentos de na rotina clínica e de internações. Sendo assim, esse material foi produzido a partir de uma revisão de literatura aprofundada baseada na análise sistemática dos dados obtidos, seguida de organização das informações relevantes sobre os principais mecanismos de interações medicamentosas e possíveis efeitos adversos. Ademais, preocupou-se em buscar fontes confiáveis para a confecção desta, a fim de que se obtivesse um material de fácil consulta e entendimento, que pudesse ser utilizado como uma ferramenta prática para contribuir com a tomada de decisões terapêuticas eficazes e seguras, auxiliando na prevenção de eventos adversos e promovendo maior segurança aos pacientes caninos e felinos.

5 CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica realizada neste estudo permitiu identificar diversas interações medicamentosas que possibilitaram a confecção de uma Cartilha de Interações apta para auxiliar o médico veterinário em sua prática diária e na clínica médica de pequenos animais. Além disso, a revisão realizada evidenciou e reforçou a necessidade de pesquisas que investiguem possíveis interações medicamentosas na prática clínica veterinária de pequenos animais.

REFERÊNCIAS

ALCOVERRO, E. *et al.* Phenobarbital-Responsive Sialadenosis in Dogs: Case Series. **Topics in Companion Animal Medicine**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 109–112, 2014. ISSN: 19389736. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2015.01.003>.

ALPER, K. *et al.* Seizure Incidence in Psychopharmacological Clinical Trials: An Analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 345–354, 2007. ISSN: 00063223. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.023>.

ARANOW, A. B. *et al.* Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. **The American journal of psychiatry**, [s. l.], v. 146, n. 7, p. 911–913, 1989. ISSN: 0002-953X. DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.146.7.911>.

ARGÜELLES, J. *et al.* Use of mirtazapine in the treatment of canine behaviour problems: A review of 32 cases. **Veterinary Record**, [s. l.], v. 194, n. 8, 2024. ISSN: 0042-4900. DOI: <https://doi.org/10.1002/vetr.3670>.

BAPTISTA-DE-SOUZA, D. *et al.* Chronic Fluoxetine Impairs the Effects of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} Receptors Activation in the PAG and Amygdala on Antinociception Induced by Aversive Situation in Mice. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 11, 2020. ISSN: 1663-9812. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00260>.

BASILE, J. K.; VIGANI, A. Treatment of phenobarbital intoxication using hemodialysis in two dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 221–225, 2020. ISSN: 1479-3261. DOI: <https://doi.org/10.1111/vec.12908>.

BENJAMIN, E. J. *et al.* Adverse effects of trazodone in dogs on primary hemostasis and electrocardiogram: A single-blinded placebo-controlled crossover study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 2131–2136, 2023. ISSN: 1939-1676. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.16841>.

BIAGETTI, B. Hypoglycemia associated with fluoxetine treatment in a patient with type 1 diabetes. **World Journal of Clinical Cases**, [s. l.], v. 1, n. 5, p. 169, 2013. ISSN: 2307-8960. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v1.i5.169>.

BLEUER-ELSNER, S.; MEDAM, T.; MASSON, S. Effects of a single oral dose of gabapentin on storm phobia in dogs: A double-blind, placebo-controlled crossover trial. **Veterinary Record**, [s. l.], v. 189, n. 7, 2021. ISSN: 0042-4900. DOI: <https://doi.org/10.1002/vetr.453>.

BUDSBERG, S. C. *et al.* Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 252, n. 4, p. 427–432, 2018. ISSN: 0003-1488. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.252.4.427>.

CAMBEIRO-CAMARERO, N.; FERNÁNDEZ-MARTÍN, S.; GONZÁLEZ-CANTALAPIEDRA, A. A Preliminary Study: Evaluation of Oral Trazodone as a Strategy to Reduce Anesthetic Requirements in Bitches Undergoing Ovariectomy. **Animals**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 854, 2025. ISSN: 2076-2615. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani15060854>.

COCHRANE, S. M. *et al.* Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following intravenous and oral administration. **Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire**, [s. l.], v. 54, n. 1, p. 132–138, 1990. ISSN: 0830-9000.

COHEN, B.; RUTH, L. J.; PREUSS, C. V. **Opioid Analgesics**. [S. l.: s. n.], .

COSTA, G. L. *et al.* Effect on physiological parameters and anaesthetic dose requirement of isoflurane when tramadol given as a continuous rate infusion vs a single intravenous bolus injection during ovariohysterectomy in dogs. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. e0281602, 2023. ISSN: 1932-6203. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281602>.

COSTA, R. S. *et al.* Gabapentin, melatonin, and acepromazine combination prior to hospital visits decreased stress scores in aggressive and anxious dogs in a prospective clinical trial. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 261, n. 11, p. 1660–1665, 2023. ISSN: 0003-1488. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.23.02.0067>.

CREDIE, R. G. *et al.* Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 240–249, 2010. ISSN: 14672987. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00528.x>.

DA SAÚDE, C. *et al.* **UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR Análise retrospectiva das interações medicamentosas num serviço de medicina hospitalar Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação Relatório para obtenção do Grau de Mestre em.** [S. l.: s. n.], .

DAWSON, L. A.; NGUYEN, H. Q. The role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B/1D} receptors on the modulation of acute fluoxetine-induced changes in extracellular 5-HT: the mechanism of action of (±)pindolol. **Neuropharmacology**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 1044–1052, 2000. ISSN: 00283908. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00192-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00192-6).

DE BOER, T. The pharmacologic profile of mirtazapine. **The Journal of clinical psychiatry**, [s. l.], v. 57 Suppl 4, p. 19–25, 1996. ISSN: 0160-6689.

DEODHAR, M. *et al.* Assessing the Mechanism of Fluoxetine-Mediated CYP2D6 Inhibition. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 148, 2021. ISSN: 1999-4923. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020148>.

DESMEULES, J. A. *et al.* Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 7–12, 1996. ISSN: 0306-5251. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1996.tb00152.x>.

DOŁOTO, A. *et al.* Interactions of antidepressants with concomitant medications—safety of complex therapies in multimorbidities. **Pharmacological Reports**, [s. l.], v. 76, n. 4, p. 714–739, 2024. ISSN: 1734-1140. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00611-7>.

DONATI, P. A. *et al.* Efficacy of tramadol for postoperative pain management in dogs: systematic review and meta-analysis. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 283–296, 2021. ISSN: 14672987. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.01.003>.

DUBRALL, D. *et al.* Analysis of drug-drug interactions between psychiatric drugs in spontaneous adverse drug reaction reports from EudraVigilance. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [s. l.], 2026. ISSN: 0028-1298. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04956-5>.

EAGAN, B. H.; VAN HAAFTEN, K.; PROTOPOPOVA, A. Daily gabapentin improved behavior modification progress and decreased stress in shelter cats from hoarding environments in a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 261, n. 9, p. 1305–1315, 2023. ISSN: 0003-1488. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.23.01.0044>.

EDINOFF, A. N. *et al.* Full Opioid Agonists and Tramadol: Pharmacological and Clinical Considerations. **Anesthesiology and Pain Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 4, 2021 a. ISSN: 2228-7523. DOI: <https://doi.org/10.5812/aapm.119156>.

EDINOFF, A. N. *et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. **Neurology International**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 387–401, 2021 b. ISSN: 2035-8377. DOI: <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>.

ELWELL-CUDDY, T. *et al.* The construction and application of a population physiologically based pharmacokinetic model for methadone in Beagles and Greyhounds. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 670–683, 2018. ISSN: 0140-7783. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvp.12676>.

ERICKSON, A. *et al.* A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. **The Canadian veterinary journal = La revue vétérinaire canadienne**, [s. l.], v. 62, n. 9, p. 952–960, 2021. ISSN: 0008-5286.

ESTEBAN, M. A. *et al.* Pharmacokinetics of Single-Dose Oral Pregabalin Administration in Normal Cats. **Frontiers in Veterinary Science**, [s. l.], v. 5, 2018. ISSN: 2297-1769. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00136>.

FAVIÉ, L. M. A. *et al.* Phenobarbital, Midazolam Pharmacokinetics, Effectiveness, and Drug-Drug Interaction in Asphyxiated Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia.

Neonatology, [s. l.], v. 116, n. 2, p. 154–162, 2019. ISSN: 1661-7800. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499330>.

FINNERTY, K. E. *et al.* Evaluation of therapeutic phenobarbital concentrations and application of a classification system for seizures in cats: 30 cases (2004–2013). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 244, n. 2, p. 195–199, 2014. ISSN: 0003-1488. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.244.2.195>.

GHEYSENS, T.; VAN DEN EEDE, F.; DE PICKER, L. The risk of antidepressant-induced hyponatremia: A meta-analysis of antidepressant classes and compounds. **European Psychiatry**, [s. l.], v. 67, n. 1, p. e20, 2024. ISSN: 0924-9338. DOI: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.11>.

GIAMBRONE, G. *et al.* Perioperative Pain Management for Mastectomy in Dogs: A Narrative Review. **Animals**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. 1214, 2025. ISSN: 2076-2615. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani15091214>.

GILBERT-GREGORY, S. E. *et al.* Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 249, n. 11, p. 1281–1291, 2016. ISSN: 0003-1488. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.249.11.1281>.

GOICH, M. *et al.* Comparison of analgesic efficacy of tramadol, morphine and methadone in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 26, n. 3, 2024. ISSN: 1098-612X. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X231224662>.

GOMES, T. *et al.* Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case–control study. **PLOS Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 10, p. e1002396, 2017. ISSN: 1549-1676. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002396>.

GOMEZ-LUMBRERAS, A. *et al.* Risk of gastrointestinal bleeding by specific SSRIs and SNRIs: A systematic review and meta-analysis. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], 2025. ISSN: 0306-5251. DOI: <https://doi.org/10.1002/bcp.70432>.

GOVENDIR, M.; PERKINS, M.; MALIK, R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. **Australian Veterinary Journal**, [s. l.], v. 83, n. 10, p. 602–608, 2005. ISSN: 0005-0423. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2005.tb13269.x>.

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**, [s. l.], v. 22, p. 41–45, 2017. ISSN: 15587878. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2017.09.008>.

GRUEN, M. E. *et al.* Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 245, n. 3, p. 296–301, 2014. ISSN: 0003-1488. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.245.3.296>.

GUEDES, A. G. P.; MATTHEWS, N. S.; HOOD, D. M. Effect of ketamine hydrochloride on the analgesic effects of tramadol hydrochloride in horses with signs of chronic laminitis-associated pain. **American Journal of Veterinary Research**, [s. l.], v. 73, n. 5, p. 610–619, 2012. ISSN: 0002-9645. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.5.610>.

GÜLTEKIN, Ç. Comparison of the analgesic effects of morphine and tramadol after tumor surgery in dogs. **Open Veterinary Journal**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 613, 2021. ISSN: 2226-4485. DOI: <https://doi.org/10.5455/OVJ.2021.v11.i4.11>.

GUO, K. *et al.* Adverse event reporting of mirtazapine: A disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system (FAERS) database from 2004–2024. **PLOS One**, [s. l.], v. 20, n. 12, p. e0328191, 2025. ISSN: 1932-6203. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328191>.

HALL, J. *et al.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of the Inhibition of Alprazolam by Citalopram and Fluoxetine. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 349–357, 2003. ISSN: 0271-0749. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000085407.08426.e1>.

HASSAMAL, S. *et al.* Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 131, n. 11, p. 1382.e1-1382.e6, 2018. ISSN: 00029343. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.025>.

HASSANEIN, E. H. M. *et al.* Pharmacological update of mirtazapine: a narrative literature review. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [s. l.], v. 397, n. 5, p. 2603–2619, 2024. ISSN: 0028-1298. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02818-6>.

HAZENFRATZ, M.; TAYLOR, S. M. Recurrent seizures in cats: Treatment – which antiepileptic drugs are recommended? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 20, n. 9, p. 825–834, 2018. ISSN: 1098-612X. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X18791874>.

HOFFMAN, E. A. *et al.* Effect of oral trazodone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, [s. l.], v. 45, n. 6, p. 754–759, 2018. ISSN: 14672987. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.08.002>.

ITALIANO, D.; SPINA, E.; DE LEON, J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiepileptics and antidepressants. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. 1457–1489, 2014. ISSN: 1742-5255. DOI: <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.956081>.

JIMENEZ, T. E. P. *et al.* Oral Coadministration of Fluconazole with Tramadol Markedly Increases Plasma and Urine Concentrations of Tramadol and the O-Desmethytramadol Metabolite in Healthy Dogs. **Drug Metabolism and Disposition**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 15–25, 2019. ISSN: 00909556. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.118.083444>.

JOHNSON, B. A. *et al.* Effect of oral administration of gabapentin on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, [s. l.], v. 80, n. 11, p. 1007–1009, 2019. ISSN: 0002-9645. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.80.11.1007>.

JUKIER, T.; GROSS, A.; BOOTHE, D. Pharmacokinetics and tolerability of a veterinary phenobarbital product in healthy dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, [s. l.], v. 10, 2024. ISSN: 2297-1769. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1307888>.

KAUR, G.; VOITH, V. L.; SCHMIDT, P. L. The use of fluoxetine by veterinarians in dogs and cats: a preliminary survey. **Veterinary Record Open**, [s. l.], v. 3, n. 1, 2016. ISSN: 2399-2050. DOI: <https://doi.org/10.1136/vetreco-2015-000146>.

KAWANO, Y. *et al.* The antiplatelet effect of mirtazapine is mediated by co-blocking 5-HT_{2A} and α ₂-adrenergic receptors on platelets: An in vitro human plasma-based study. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 917, p. 174640, 2022. ISSN: 00142999. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174640>.

KERR, C. L.; SWANTON, W. E. Anesthesia update - Incorporating methadone into companion animal anesthesia and analgesic protocols: A narrative review. **The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne**, [s. l.], v. 64, n. 11, p. 1058–1065, 2023. ISSN: 0008-5286.

KIM, S.-A.; BAIN, M. J. Animal Behavior Case of the Month. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 260, n. 14, p. 1797–1799, 2022. ISSN: 0003-1488. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.22.05.0189>.

KRIECHBAUMER, S. R. P. *et al.* Pregabalin Add-On vs. Dose Increase in Levetiracetam Add-On Treatment: A Real-Life Trial in Dogs With Drug-Resistant Epilepsy. **Frontiers in Veterinary Science**, [s. l.], v. 9, 2022. ISSN: 2297-1769. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.910038>.

KRUSZKA, M. *et al.* Clinical evaluation of the effects of a single oral dose of gabapentin on fear-based aggressive behaviors in cats during veterinary examinations. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 259, n. 11, p. 1285–1291, 2021. ISSN: 0003-1488. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.20.06.0307>.

KUKANICH, B. Outpatient Oral Analgesics in Dogs and Cats Beyond Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 1109–1125, 2013. ISSN: 01955616. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.04.007>.

KUKANICH, B.; COHEN, R. L. Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. **The Veterinary Journal**, [s. l.], v. 187, n. 1, p. 133–135, 2011. ISSN: 10900233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.09.022>.

KUKANICH, B.; KUKANICH, K.; BLACK, J. The effects of ketoconazole and cimetidine on the pharmacokinetics of oral tramadol in greyhound dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 40, n. 6, 2017. ISSN: 0140-7783. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvp.12424>.

KUKANICH, B.; KUKANICH, K. S.; RODRIGUEZ, J. R. The effects of concurrent administration of cytochrome P-450 inhibitors on the pharmacokinetics of oral methadone in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 224–230, 2011. ISSN: 14672987. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00602.x>.

LAMMINEN, T. *et al.* Pregabalin Alleviates Anxiety and Fear in Cats during Transportation and Veterinary Visits—A Clinical Field Study. **Animals**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 371, 2023. ISSN: 2076-2615. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani13030371>.

LEE, C. H.; WANG, S. L. Oral mirtazapine decreases the gastrointestinal adverse effects in cats on doxorubicin chemotherapy. **The Veterinary Journal**, [s. l.], v. 304, p. 106087, 2024. ISSN: 10900233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2024.106087>.

LEMBERGER, L. *et al.* The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 43, n. 4, p. 412–419, 1988. ISSN: 0009-9236. DOI: <https://doi.org/10.1038/clpt.1988.52>.

LIATIS, T. *et al.* Primary orthostatic tremor and orthostatic tremor-plus in dogs: 60 cases (2003-2020). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 179–189, 2022. ISSN: 1939-1676. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.16328>.

LONG, T. *et al.* Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Assess the Impact of CYP2D6-Mediated Drug-Drug Interactions on Tramadol and O-Desmethyiltramadol Exposures via Allosteric and Competitive Inhibition. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 62, n. 1, p. 76–86, 2022. ISSN: 0091-2700. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.1951>.

LÖSCHER, W.; ROGAWSKI, M. A. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. **Epilepsia**, [s. l.], v. 53, n. s8, p. 12–25, 2012. ISSN: 0013-9580. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.12025>.

MAES, M. *et al.* Effects of Trazodone and Fluoxetine in the Treatment of Major Depression. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 358–364, 1997. ISSN: 0271-0749. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004714-199710000-00004>.

MANOS, G. H. Possible Serotonin Syndrome Associated with Buspirone Added to Fluoxetine. **Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 34, n. 7–8, p. 871–874, 2000. ISSN: 1060-0280. DOI: <https://doi.org/10.1345/aph.19341>.

MATIASEK, K. *et al.* International veterinary epilepsy task force recommendations for systematic sampling and processing of brains from epileptic dogs and cats. **BMC Veterinary Research**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 216, 2015. ISSN: 1746-6148. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0467-9>.

MIKKELSEN, N.; DAMKIER, P.; PEDERSEN, S. A. Serotonin syndrome—A focused review. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [s. l.], v. 133, n. 2, p. 124–129, 2023. ISSN: 1742-7835. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13912>.

MILLS, D. S.; REDGATE, S. E.; LANDSBERG, G. M. A Meta-Analysis of Studies of Treatments for Feline Urine Spraying. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. e18448, 2011. ISSN: 1932-6203. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018448>.

MOHEBBI, N. *et al.* Drug Interactions of Psychiatric and COVID-19 Medications. **Basic and Clinical Neuroscience Journal**, [s. l.], 2020. ISSN: 22287442. DOI: <https://doi.org/10.32598/bcn.11.covid19.2500.1>.

MOORE, S. A. *et al.* The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 31–34, 2011. ISSN: 0140-7783. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01188.x>.

MUNGUIA, G. G. *et al.* Emergency Approach to Acute Seizures in Dogs and Cats. **Veterinary Sciences**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 277, 2024. ISSN: 2306-7381. DOI: <https://doi.org/10.3390/vetsci11060277>.

NOCHAIWONG, S. *et al.* Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Medicine**, [s. l.], v. 54, n. 1, p. 80–97, 2022. ISSN: 0785-3890. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2017474>.

ODORE, R. *et al.* Behavioral Therapy and Fluoxetine Treatment in Aggressive Dogs: A Case Study. **Animals**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 832, 2020. ISSN: 2076-2615. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani10050832>.

OLIVA, A. *et al.* Clinical pharmacology of tramadol and tapentadol, and their therapeutic efficacy in different models of acute and chronic pain in dogs and cats. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 404, 2021. ISSN: 2311-7710. DOI: <https://doi.org/10.5455/javar.2021.h529>.

ORLANDO, J. M. *et al.* Use of oral trazodone for sedation in cats: a pilot study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 476–482, 2016. ISSN: 1098-612X. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X15587956>.

PAKOZDY, A. *et al.* Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 267–273, 2013. ISSN: 1098-612X. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X12464627>.

PATEL, D. D.; GALARNEAU, D. Serotonin Syndrome With Fluoxetine: Two Case Reports. **Ochsner journal**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 554–557, 2016. ISSN: 1524-5012.

PETRUCCI, V. *et al.* Characterization of trazodone metabolic pathways and species-specific profiles. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 16, 2025. ISSN: 1663-9812. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1636919>.

PODELL, M. *et al.* 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 477–490, 2016. ISSN: 1939-1676. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.13841>.

POMPERMAIER, E. *et al.* Retrospective study on canine idiopathic epilepsy treatment in primary care practices in the United States. **Frontiers in Veterinary Science**, [s. l.], v. 13, 2026. ISSN: 2297-1769. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2026.1723038>.

POOLE, M. *et al.* A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the weight gain drug, mirtazapine transdermal ointment, in cats with unintended weight loss. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 179–188, 2019. ISSN: 0140-7783. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvp.12738>.

PRAKASH, S. *et al.* Antiepileptic drugs and serotonin syndrome- A systematic review of case series and case reports. **Seizure**, [s. l.], v. 91, p. 117–131, 2021. ISSN: 10591311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.004>.

PRAKASH, S. *et al.* Cyproheptadine in serotonin syndrome: A retrospective study. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 1340–1346, 2024. ISSN: 2249-4863. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_652_23.

QUIMBY, J. M. *et al.* Assessment of compounded transdermal mirtazapine as an appetite stimulant in cats with chronic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 376–383, 2020. ISSN: 1098-612X. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X19851303>.

QUIMBY, J. M. *et al.* Serum concentrations of gabapentin in cats with chronic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 24, n. 12, p. 1260–1266, 2022 a. ISSN: 1098-612X. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X221077017>.

QUIMBY, J. M. *et al.* Serum concentrations of gabapentin in cats with chronic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 24, n. 12, p. 1260–1266, 2022 b. ISSN: 1098-612X. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X221077017>.

QUIMBY, J. M.; GUSTAFSON, D. L.; LUNN, K. F. The Pharmacokinetics of Mirtazapine in Cats with Chronic Kidney Disease and In Age-Matched Control Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 985–989, 2011. ISSN: 1939-1676. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00780.x>.

QUIMBY, J. M.; LUNN, K. F. Mirtazapine as an appetite stimulant and anti-emetic in cats with chronic kidney disease: A masked placebo-controlled crossover clinical trial. **The Veterinary Journal**, [s. l.], v. 197, n. 3, p. 651–655, 2013. ISSN: 10900233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.048>.

RADULOVIC, L. L. *et al.* Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. **Drug Metabolism and Disposition**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 441–448, 1995. ISSN: 00909556. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0090-9556\(25\)06578-X](https://doi.org/10.1016/S0090-9556(25)06578-X).

RAHMAN, A. A. *et al.* Concomitant Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Oral Anticoagulants and Risk of Major Bleeding. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. e243208, 2024. ISSN: 2574-3805. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.3208>.

RICHTER, C.; MARTIN, K. M. The use of mirtazapine as an adjunct agent to fluoxetine and paroxetine in the treatment of canine fear-, anxiety-, and aggression-based disorders: A retrospective study of 71 cases. **Journal of Veterinary Behavior**, [s. l.], v. 71, p. 9–17, 2024. ISSN: 15587878. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2023.12.002>.

RIVASI, G. *et al.* Trazodone and Risk of Orthostatic Hypotension, Syncope and Falls in Geriatric Outpatients with Hypertension. **Drugs & Aging**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 373–380, 2025. ISSN: 1170-229X. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-025-01196-3>.

RUEL, H. L. M. *et al.* Pain burden, sensory profile and inflammatory cytokines of dogs with naturally-occurring neuropathic pain treated with gabapentin alone or with meloxicam. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. e0237121, 2020. ISSN: 1932-6203. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237121>.

SAARIKOSKI, T. *et al.* Rifampicin markedly decreases the exposure to oral and intravenous tramadol. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 69, n. 6, p. 1293–1301, 2013. ISSN: 0031-6970. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1460-x>.

SCHMIERER, P. A. *et al.* Randomized controlled trial of pregabalin for analgesia after surgical treatment of intervertebral disc disease in dogs. **Veterinary Surgery**, [s. l.], v. 49, n. 5, p. 905–913, 2020. ISSN: 0161-3499. DOI: <https://doi.org/10.1111/vsu.13411>.

SCHÜTTER, A. F. *et al.* Subcutaneous methadone is not different than transdermal fentanyl for postoperative analgesia in dogs with thoracolumbar disc disease, a prospective, randomised, blinded clinical study. **BMC Veterinary Research**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 567, 2025. ISSN: 1746-6148. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-025-04941-3>.

SENNEF, C.; TIMMER, C. J.; SITSEN, J. M. A. Mirtazapine in combination with amitriptyline: a drug–drug interaction study in healthy subjects. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 91–101, 2003. ISSN: 0885-6222. DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.441>.

SIAO, K. T.; PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of gabapentin in cats. **American Journal of Veterinary Research**, [s. l.], v. 71, n. 7, p. 817–821, 2010. ISSN: 0002-9645. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.7.817>.

SIEPMANN, E. C. *et al.* Trazodone-gabapentin association increases sedation scores with mild hemodynamic and echocardiographic impact in healthy cats. **Topics in Companion Animal Medicine**, [s. l.], v. 64, p. 100945, 2025. ISSN: 19389736. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2024.100945>.

SPINA, E.; LEON, J. De. Potentially Clinically Relevant Pharmacodynamic Interactions Between Antiepileptic Drugs and Psychotropic Drugs: An Update. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 23, n. 37, p. 5625–5638, 2018. ISSN: 13816128. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612823666170809102258>.

STEAGALL, P. V *et al.* Analgesic effects of gabapentin and buprenorphine in cats undergoing ovariohysterectomy using two pain-scoring systems: a randomized clinical trial. **Journal of**

Feline Medicine and Surgery, [s. l.], v. 20, n. 8, p. 741–748, 2018. ISSN: 1098-612X. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X17730173>.

STEVENS, B. J. *et al.* Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport- and examination-related anxiety. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 249, n. 2, p. 202–207, 2016. ISSN: 0003-1488. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.249.2.202>.

STEVENS, A. J.; WOODMAN, R. J.; OWEN, H. The effect of ondansetron on the efficacy of postoperative tramadol: a systematic review and meta-analysis of a drug interaction. **Anaesthesia**, [s. l.], v. 70, n. 2, p. 209–218, 2015. ISSN: 0003-2409. DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.12948>.

STOLLAR, O. O. *et al.* Effects of a single dose of orally administered gabapentin in dogs during a veterinary visit: a double-blinded, placebo-controlled study. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 260, n. 9, p. 1031–1040, 2022. ISSN: 0003-1488. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.21.03.0167>.

SUBEDI, M. *et al.* An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 111, p. 443–451, 2019. ISSN: 07533322. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.085>.

SUSI, I. R.; VIVIANO, K.; WHITEHOUSE, W. H. Clinical therapeutics in feline medicine: updates for old and new drugs. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 27, n. 10, 2025. ISSN: 1098-612X. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X251380011>.

TELLONE, V. *et al.* Effect of 3 Single Doses of Trazodone on QTc Interval in Healthy Subjects. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 60, n. 11, p. 1483–1495, 2020. ISSN: 0091-2700. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.1640>.

THEODORO, S. S. *et al.* Evaluation of the Short-Term Effects of Mirtazapine on Appetite Stimulants in Dogs: A Retrospective Study and a Placebo-Controlled Trial. **Animals**, [s. l.], v. 15, n. 17, p. 2538, 2025. ISSN: 2076-2615. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani15172538>.

THOEFNER, M. S. *et al.* Pregabalin alleviates clinical signs of syringomyelia-related central neuropathic pain in Cavalier King Charles Spaniel dogs: a randomized controlled trial. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, [s. l.], v. 47, n. 2, p. 238–248, 2020. ISSN: 14672987. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.09.007>.

TOTH, C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 38–56, 2014. ISSN: 2042-0986. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042098613505614>.

TUCKER, L. E. *et al.* Evaluation of the sedative properties of oral trazodone, gabapentin or their combination in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [s. l.], v. 26, n. 10, 2024. ISSN: 1098-612X. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X241281481>.

UPCHURCH, D.; LIN, K. T. T.; KUKANICH, B. Two doses of subcutaneous methadone for postoperative analgesia in dogs undergoing tibial plateau levelling osteotomies. **Journal of Small Animal Practice**, [s. l.], v. 65, n. 6, p. 368–375, 2024. ISSN: 0022-4510. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsap.13728>.

URKASEMSIN, G.; OLBY, N. J. Clinical characteristics of Scottie Cramp in 31 cases. **Journal of Small Animal Practice**, [s. l.], v. 56, n. 4, p. 276–280, 2015. ISSN: 0022-4510. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsap.12317>.

VLASE, L. *et al.* Pharmacokinetic interaction between fluoxetine and metoclopramide in healthy volunteers. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 285–289, 2006. ISSN: 0142-2782. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdd.510>.

WALTERS, K.; GITTEL, C.; BREARLEY, J. C. The effect of preanaesthetic oral trazodone hydrochloride on the induction dose of propofol: a preliminary retrospective study. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, [s. l.], v. 49, n. 5, p. 458–462, 2022. ISSN: 14672987. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2022.01.010>.

WERNEKE, U. *et al.* Serotonin syndrome: a clinical review of current controversies. **Journal of Integrative Neuroscience**, [s. l.], v. 19, n. 4, 2020. ISSN: 0219-6352. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.jin.2020.04.314>.

