



## MODELAGEM & SIMULAÇÃO DO TRAMADOL EM TARTARUGA-DE-BARRIGA-AMARELA (*Trachemys scripta scripta*)

Isabella Abreu Castro<sup>1</sup>, Kevellyn Silveira Gomes Martins<sup>2</sup>, Lucas Wamser Fonseca Gonzaga<sup>3</sup>, Samantha Mesquita Favoretto<sup>4</sup>, Marcos Ferrante<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras/MG.

<sup>2</sup>Mestranda em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras/MG.

<sup>3</sup>Mestrando em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras/MG. Bolsista CAPES.

<sup>4</sup>Médica Veterinária e Responsável técnica de Biotérios da Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras/MG.

<sup>5</sup>Professor titular área de concentração Fisiologia e Metabolismo Animal e linha de pesquisa Nanotecnologia e Farmacocinética Baseadas em Mecanismos Fisiológicos e Fisiopatológicos do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras/MG.

E-mail: marcos.ferrante@ufla.br; kevellynbioquimica@gmail.com

Recebido em: 15/08/2023 – Aprovado em: 15/09/2023 – Publicado em: 30/09/2023

DOI: 10.18677/EnciBio\_2023C16

### RESUMO

Em aves e répteis, o local de administração pode impactar no perfil farmacocinético e no efeito terapêutico devido ao sistema porta-renal e porta-hepático. Dessa forma, modelagem & simulação (M&S) ajuda a prever a farmacocinética e o efeito nesses animais. Objetivou-se a construção de um modelo farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) para simular protocolos terapêuticos de tramadol administrado em membros torácicos e pélvicos de *T. scripta scripta*. Os dados de concentração plasmática e efeito antinociceptivo foram obtidos na literatura, os quais foram base para construção do modelo PK/PD e para a simulação de protocolos na dose de 10mg/kg em diferentes intervalos [12 (q12h), 24 (q24h) e 48 (q48h) horas] e locais (membros torácicos e pélvicos) de administração. Para M&S, foi utilizado o Lixoft® 2021R1 package. O modelo PK escolhido foi extravascular, sem delay, absorção de primeira ordem, três compartimentos e eliminação linear, enquanto o modelo PD foi com resposta de turnover, ação de produção de estimulação e com sigmóide. O protocolo 10mg/kg (q12h) manteve o efeito antinociceptivo por mais tempo em ambos os locais de administração. Quando da administração em membros pélvicos houve maior concentração plasmática, porém a administração em membros torácicos apresentou melhor efeito, o que pode estar relacionado ao sistema porta-hepático, que metaboliza o tramadol em cloridrato de O-demethyltramadol, seu metabólito ativo. Devido ao M&S, foi possível perceber o efeito do sistema porta-hepático na metabolização de tramadol e, conseqüentemente, a diferença no efeito de acordo com o local de administração.

**PALAVRAS-CHAVE:** Analgésico, Farmacocinética, Farmacodinâmica.

### MODELING & SIMULATION OF TRAMADOL IN YELLOW-BELLIED TURTLE (*Trachemys scripta scripta*)

#### ABSTRACT

In reptiles and avians, the administration site can impact the pharmacokinetic profile and the therapeutic effect due to renal and/or hepatic portal deviation. Thus,

modeling & simulation (M&S) helps to predict the pharmacokinetics and effects in these animals. The objective was to build a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model to simulate therapeutic protocols of tramadol, after administration on the forelimb and hindlimb, in the *T. scripta scripta* species. The data of plasma concentration and antinociceptive effect were obtained from literature, from which it was constructed a PK/PD model, and protocols were simulated at a dose of 10mg/kg at different intervals of administration [12 (q12h), 24 (q24h) and 48 (q48h) hours] and administration routes (hindlimb or forelimb) For M&S, the Lixoft® 2021R1 package was used. The PK model was of extravascular administration, without delay, with first-order absorption, three compartments and linear elimination, while the PD model was with a turnover response, stimulation-producing action and with sigmoidity. The protocol of 10mg/kg (q12h) maintained the antinociceptive effect for a longer time, in both administration routes. The forelimb had a higher plasma concentration, but the hindlimb had a greater effect, which may be related to the hepatic portal shunt, which results in the metabolization of tramadol into O-demethyltramadol hydrochloride, its active metabolite. Because of the M&S, it was possible to perceive the effect of the hepatic port system on the metabolization of tramadol, and consequently, the difference in the effect depending on the route of administration.

**KEYWORDS:** Analgesia, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics.

## INTRODUÇÃO

A analgesia é um fator crucial do cuidado ao paciente veterinário, previne complicações fisiopatológicas decorrentes da dor, auxilia durante procedimentos cirúrgicos além da melhora no bem-estar dos animais (DOMÍNGUEZ-OLIVA *et al.*, 2021). De acordo com a Associação Veterinária Neozelandesa (NZVA), a capacidade dos animais para sentir, perceber ou experimentar de forma subjetiva, são definidas como senciência animal. Isso permite que eles sintam dor, ansiedade, alívio, conforto, entre outras experiências (ANIMAL WELFARE GUIDELINES GROUP *et al.*, 2019). Tal fato também se aplica aos répteis, uma vez que foi demonstrado que, anatômica e fisiologicamente, esses animais são capazes de passar por "experiência sensorial e emocional desagradável" (SERINELLI *et al.*, 2022).

As terapias utilizadas para controle da dor geralmente são feitas com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). AINEs são opioides como paracetamol, anestésicos locais, agonistas alfa-2 adrenérgicos, antagonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA) ou opioides como tramadol e tapentadol (VALVERDE; SKELDING, 2019). O tramadol é um agonista opioide sintético nos receptores  $\mu$ -opioides (MOR) que age na via inibitória descendente, e necessita de intervalos posológicos frequentes acompanhado de administração com outras drogas para manter eficácia terapêutica adequada (DOMÍNGUEZ-OLIVA *et al.*, 2021) No Brasil, o tramadol é o opioide mais prescrito em pequenos animais – aproximadamente 80% (MORALES-VALLECILLA *et al.*, 2019).

O Tramadol é um fármaco de metabolização hepática, o qual gera diversos metabólitos, sendo o principal metabólito o O-desmetilTramadol. Este fármaco foi testado em *Trachemys scripta elegans* através da administração oral e observou-se analgesia nas doses de 5 a 10mg/kg (BAKER *et al.*, 2011). Aves e répteis possuem o sistema porta-renal que conduz o sangue dos membros pélvicos para os rins antes de atingirem a circulação sistêmica. Este sistema é ativado em situações de estresse. Consequentemente, a distribuição e metabolização dos fármacos pode

variar segundo a fisiologia do animal e o sítio de administração e assim, seus efeitos farmacológicos.

Um modelo farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) serve para traduzir concentração de um fármaco em efeito, dessa forma, permite simular doses necessárias para a ocorrência de efeitos específicos. A otimização de doses através do modelo PKPD é descrita para várias espécies, como tambaqui (FERRANTE *et al.*, 2020), tilápia (TAMEIRÃO *et al.*, 2022), alpacas (FERRANTE *et al.*, 2019), ovelhas (SOARES *et al.*, 2022), equinos (TAMEIRÃO *et al.*, 2021b), caprinos (TAMEIRÃO *et al.*, 2021) e cachorro (TAMEIRÃO *et al.*, 2021a).

Por conseguinte, pode-se utilizar um modelo PK/PD para estimar doses iniciais em estudos clínicos propriamente ditos, sem a necessidade de pressupor doses ao acaso, e assim, reduzindo a quantidade de animais utilizados em ensaios de fase 1 (VRIES SCHLITINK *et al.*, 2018). Desta forma, um modelo farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) que inclua covariáveis permite estimar com mais precisão o efeito terapêutico. Objetivou-se construir um modelo PK/PD para simulação de diferentes protocolos terapêuticos de tramadol em *T. scripta scripta* considerando o sítio de administração como covariável (membros torácicos e pélvicos).

## MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Veterinária da Universidade Federal de Lavras no segundo semestre de 2022. Inicialmente, os dados de concentração plasmática e de efeito antinociceptivo foram obtidos da literatura (GIORGI *et al.*, 2015), a partir dos quais construiu-se um modelo PK/PD e foram feitas simulações da concentração plasmática e efeito em diferentes frequências de aplicação, utilizando o Lixoft® 2021R1 package.

Foi selecionado o artigo “Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessments of 10 mg/kg tramadol intramuscular injection in yellow-bellied slider turtles (*Trachemys scripta scripta*)” que possui os dados de farmacodinâmica e farmacocinética do tramadol e seu principal metabólito, quando aplicado em diferentes locais de aplicação (membro pélvico e torácico) por via intramuscular em tartarugas-de-barriga-amarela.

A partir desse material, os dados foram extraídos do gráfico através do software do *GetData Graph Digitizer 2.26* e redigidos no software *Excel*, sendo os dados em questão: identificação do animal, tempo em horas, concentração ou efeito, identificação do dado anterior, dose multiplicada pelo peso e o local de aplicação (variável categórica). Dessa forma, foi possível simular protocolos na dose de 10mg/kg em intervalos diferentes de administração [12, 24 e 48 horas] e local de administração.

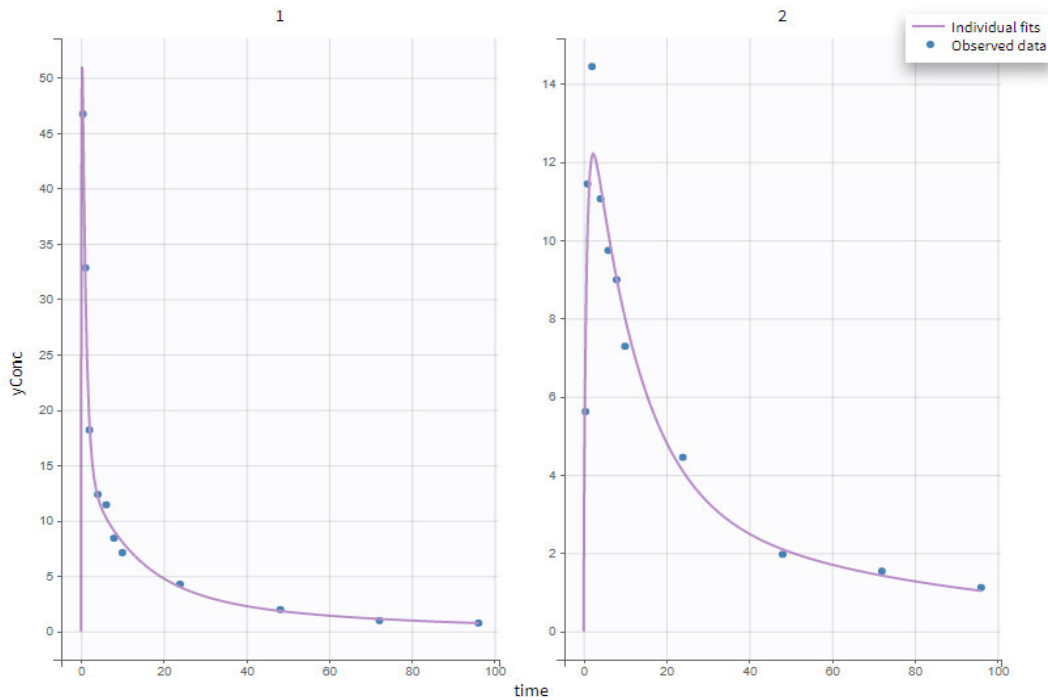
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, foi demonstrado que o sistema porta-renal determina alterações no metabolismo do fármaco que impactam no perfil farmacocinético e, finalmente, no efeito provocado por ele. Assim, a quantificação deste impacto no local de administração de tramadol no efeito farmacológico permitiu estabelecer um protocolo analgésico do tramadol para uso clínico.

O modelo farmacocinético escolhido foi extravascular, sem delay, absorção de primeira ordem, três compartimentos e eliminação linear. Os parâmetros farmacocinéticos tiveram como valores a constante de absorção ( $K_a = 1,02 \text{ h}^{-1}$ ), o volume de distribuição ( $V_1 = 14,84$ ) e o clearance (Cl). O modelo farmacodinâmico utilizado foi o de resposta de turnover, ação de produção de estimulação e com

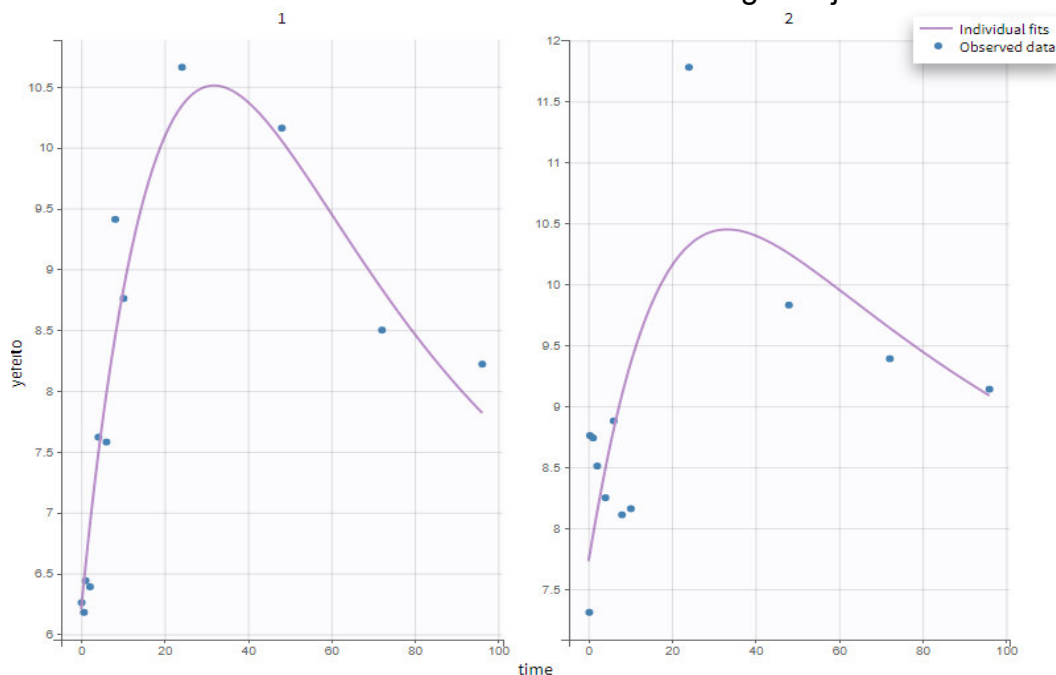
sigmoidicidade. A otimização do modelo é feita através da correlação entre parâmetros farmacocinéticos (PK) (figura 01), os quais estão vinculados à concentração, e os parâmetros farmacodinâmicos (PD) (figura 02), que é o efeito. Seguidamente, foi realizado uma simulação baseada em protocolos de 10mg/kg via intramuscular em três intervalos [12, 24 e 48 horas]. A partir da simulação, observou-se que o melhor protocolo analgésico de tramadol para essa espécie foi de 10mg/kg BID.

**FIGURA 1:** Farmacocinética do tramadol em tartarugas. Ajustes individuais.



Fonte: Autores (2023).

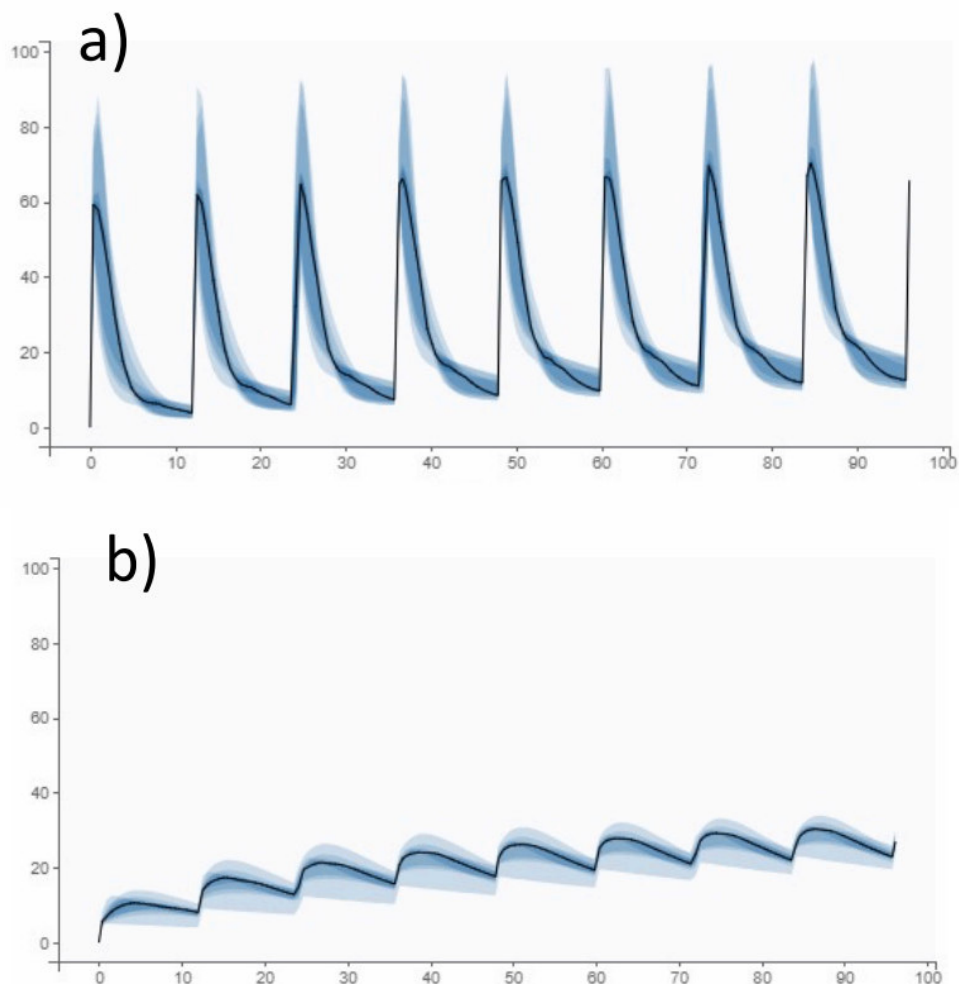
**FIGURA 2:** Farmacodinâmica do tramadol em tartarugas. Ajustes individuais.



Fonte: Autores (2023).

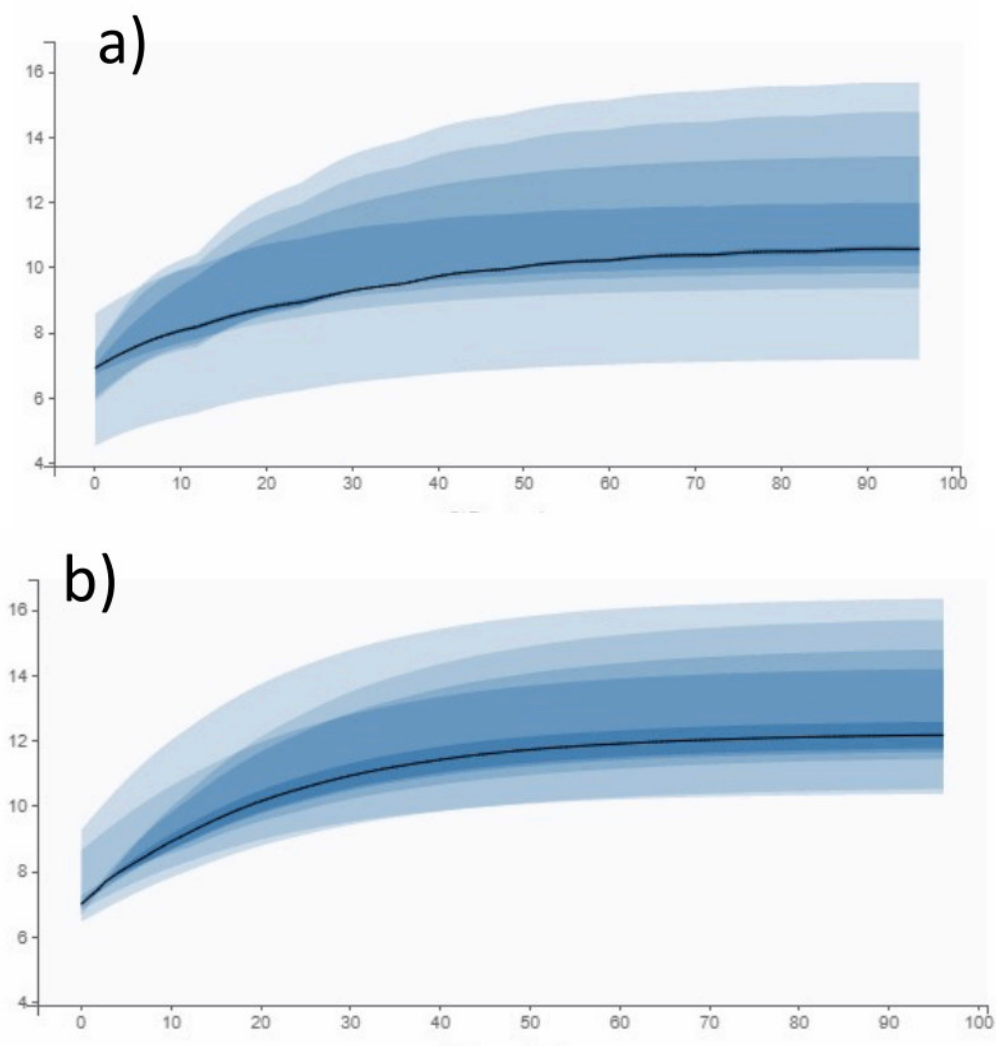
Apesar da maior concentração plasmática de tramadol após a aplicação no membro torácico, a administração no membro pélvico produz maior concentração plasmática de metabólito O-desmetilTramadol (M1) (figura 3), assim como o maior efeito (figura 4). Essa alteração pode ser explicada pela ausência de estímulos que ativam o sistema porta-renal nos animais, já que as enzimas CYP presentes no rim também metabolizam o tramadol em seu metabólito ativo. Ademais, o tramadol também é metabolizado no fígado em O-demetiltramadol (TRETTENE *et al.*, 2021; DIVERS *et al.*, 2019). Portanto, a administração no membro pélvico resultará em maior efeito analgésico do que a administração no membro torácico, como apresentado na figura 4. As diferenças observadas no efeito de acordo com o local de administração deveriam ser consideradas pelos clínicos no momento de prescrever o protocolo analgésico.

**FIGURA 3:** Concentrações plasmáticas simuladas de tramadol após administração i.m. de 10 mg/kg a cada 12 horas no membro torácico (a) e no membro pélvico (b).



**Fonte:** Autores (2023).

**FIGURA 4:** Efeito simulado de tramadol após administração i.m. de 10 mg/kg a cada 12 horas no membro torácico (a) e membro pélvico (b).



**Fonte:** Autores (2023).

No estudo de Giorgi e colaboradores (2015), foi avaliado o efeito antinociceptivo do tramadol durante 96 horas, porém, como o tramadol é um fármaco utilizado na rotina clínica em protocolos analgésicos por períodos de vários dias (TRETTENE *et al.*, 2021), é desejável que o protocolo clínico seja revisado periodicamente para garantir a segurança e eficácia do tratamento. Os modelos computacionais permitem, através de simulações, mimetizar ensaios clínicos que avaliem a eficácia de protocolos terapêuticos (FERRANTE *et al.*, 2020; TAMEIRÃO *et al.*, 2022; SOARES *et al.*, 2022) e, desta forma, fornecer embasamento científico para uso clínico (FERRANTE *et al.*, 2019 ; TAMEIRÃO *et al.*, 2021). Nesse estudo, as simulações permitiram determinar o perfil farmacocinético e o efeito farmacológico após o uso contínuo de tramadol em *T. scripta scripta*, no entanto, considerando que a dor é altamente variável entre indivíduos e dependente da natureza da causa, são necessários estudos clínicos controlados que avaliem potenciais ajustes de doses segundo essas características individuais e/ou natureza da dor.

## CONCLUSÃO

Diante da metodologia empregada, foi possível construir um modelo PK/PD de tramadol em *T. scripta scripta* considerando o sítio de administração como covariável e determinar protocolos terapêuticos de uso clínico nessa espécie.

Considerando que o efeito do sistema porta-renal na metabolização do tramadol é notório, e, conseqüentemente, a diferença no efeito dependendo da via de administração, o melhor protocolo analgésico para uso clínico de tramadol para essa espécie é de 10mg/kg BID no membro pélvico.

## AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## REFERÊNCIAS

ANIMAL WELFARE GUIDELINES GROUP; RYAN S, BACON H, ENDENBURG N, HAZEL S, JOUPPI R, LEE N, SEKSEL K, TAKASHIMA G. WSAVA animal welfare guidelines for veterinary practitioners and veterinary teams. **The Journal of small animal practice**. 60(5):265-267, 2019. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859578/>>. doi: 10.1111/jsap.12988. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30859578.

BAKER, B. B., SLADKY, K. K., & JOHNSON, S. M.; Evaluation of the analgesic effects of oral and subcutaneous tramadol administration in red-eared slider turtles. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 238(2), 220–227, 2011. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21235376/>>. Doi: <https://doi.org/10.2460/javma.238.2.220>.

DIVERS, S.; STAHL, S. J.; ANDREWS, K. M.; BOYER, T. H.; BAYS, T. B., *et al.*, Mader's Reptile and Amphibian Medicine and Surgery, **Elsevier**, 447, 3ª edição, 2019.

DOMÍNGUEZ-OLIVA, A.; CASAS-ALVARADO, A.; MIRANDA-CORTÉS, A. E.; & HERNÁNDEZ-AVALOS, I.; 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**, 8(3), 404–422.2021. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8520146/>>. Doi: <https://doi.org/10.5455/javar.2021.h529>

FERRANTE, M.; WOSIACKI, S. R.; Eficacia de florfenicol para el tratamiento de infecciones por *Pasteurella multocida* y *Mannheimia haemolytica* en alpacas (*Vicugna pacos*). **Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú**, Lima, v. 30, n. 3, p. 1292-1300, 2019. Disponível em: <[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1609-91172019000300034&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172019000300034&lng=es&nrm=iso)>. Doi: <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v30i3.15207>.

FERRANTE, M; RUBIM, F. M.; PAULA, D. A. J. ; MACHADO, G. J.; GUIMARÃES, J. P. F., *et al.* Evaluation of the Florfenicol Treatment of Infections Caused by *Streptococcus* spp and *Aeromonas* spp in Tambaqui (*Colossoma macropomum*).

**Advances in Animal and Veterinary Sciences**, v. 8, p. 624-628, 2020. Disponível em:<<https://pdfs.semanticscholar.org/1057/15e3d75eb253fc6adacaac7c62db0e8b612c.pdf>>. doi: <http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2020/8.6.624.628>

GIORGI, M.; SALVADORI, M.; VITO, V.; OWEN, H.; DEMONTIS, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessments of 10 mg/kg tramadol intramuscular injection in yellow-bellied slider turtles (*Trachemys scripta scripta*). **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, 38(5), 488–496, 2015. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623330/>>. Doi:<https://doi.org/10.1111/jvp.12206>

MORALES-VALLECILLA, C.; RAMÍREZ, N.; VILLAR, D.; DÍAZ, M. C.; BUSTAMANTE, S.; *et al.* Survey of Pain Knowledge and Analgesia in Dogs and Cats by Colombian Veterinarians. **Veterinary sciences**, 6(1), 6, 2019. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634671/>>. Doi: <https://doi.org/10.3390/vetsci6010006>

SERINELLI, I.; SOLOPERTO, S.; & LAI, O. R.; Pain and Pain Management in Sea Turtle and Herpetological Medicine: **State of the Art. Animals: an open access journal from MDPI**,12(6), 697, 2022. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35327093/>>. Doi: <https://doi.org/10.3390/ani12060697>

SOARES, B. C. F.; TAMEIRÃO, E. R.; FERRANTE, M.; FÉLIX, L. A.; TOMA, H. S.; *et al.* Eficácia in sílico do florfenicol no tratamento de pododermatite infecciosa por *Fusobacterium necrophorum* em ovelhas. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 29, p. 164-168, 2022. Disponível em:<<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiox9DzgdWAAxU7rJUCHUDIAI4QFnoECBIQAQ&url=https%3A%2F%2Fperiodicos.uff.br%2Frbcv%2Farticle%2Fdownload%2F55496%2F34212%2F204167&usg=AOvVaw3821dN6AJ25znd2IJDm7mE&opi=89978449>>. doi:10.4322/rbcv.2022.0029

TAMEIRÃO, E. R.; SOARES, B. C. F.; TOMA, H. S.; WOSIACKI, S. R.; FERRANTE, M.. Eficacia de florfenicol para el tratamiento de pioderma por *Staphylococcus intermedius* en perros. **Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú**, Lima, v. 32, n. 1, e17678, 2021. Disponível em: <[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1609-91172021000100022&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172021000100022&lng=es&nrm=iso)>. Doi: <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v32i1.17678>.

TAMEIRÃO, E. R. P.; SCALDAFERRI, L. G. ; WOSIACKI, S. E. ; TOMA, H. S.; FERRANTE, M.. Melhoria Da Eficácia Do Florfenicol No Tratamento De Pneumonia Caprina Causada Por *Pasteurella Multocida* E *Mannheimia Haemolytica*. **Ciência Animal (Uece)**, v. 31, p. 9-20, 2021. Disponível em:<<https://revistas.uece.br/index.php/cienciaanimal/article/view/9265>>.

TAMEIRÃO, E. R. ; FARIA, P. H. A. ; GONZAGA, L. W. F. ; ALMEIDA, J. V. C.; SOUSA, T. M., *et al* . Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of florfenicol for the treatment of equine adenitis using Monte Carlo simulation. **Revista Brasileira De**



**Ciência Veterinária**, v. 28, p. 75-80, 2021. Disponível em: <[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjAxc3HhNWAAXVIJrkGHdF6B5YQFnoECBEQAQ&url=https%3A%2F%2Fperiodicos.uff.br%2Frbcv%2Farticle%2Fdownload%2F48869%2F29777%2F176148&usg=AOvVaw1NqUh\\_MI-bcMYgYRTF\\_P3C&opi=89978449](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjAxc3HhNWAAXVIJrkGHdF6B5YQFnoECBEQAQ&url=https%3A%2F%2Fperiodicos.uff.br%2Frbcv%2Farticle%2Fdownload%2F48869%2F29777%2F176148&usg=AOvVaw1NqUh_MI-bcMYgYRTF_P3C&opi=89978449)>. doi:10.4322/rbcv.2021.014

TAMEIRÃO, E. R.; RUBIM, F. M.; FELIX, L. A.; GONZAGA, L. W. F.; BRANDAO, H. de M.; MURGAS, L. D.; FERRANTE, M.; Modelo farmacocinético de florfenicol em tilapias (*Oreochromis niloticus*) sometidas a diferentes temperaturas de criação. **Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú**, Lima, v. 33, n. 6, e22433, 2022. Disponível em: <<https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/veterinaria/article/view/22433>>. Doi: <https://doi.org/10.15381/rivep.v33i6.22433>

TRETTENE, G. L.; LUNARDI, M.; BARROS, C. I.; KEMPER, A. G. D. Uso do Tramadol em Cães: uma Breve Revisão. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas Agrárias e da Saúde**, [S. l.], v. 24, n. 5-esp., p. 469–472, 2021. Disponível em: <<https://ensaioseciencia.pgsscogna.com.br/ensaioseciencia/article/view/8429>>. doi: 10.17921/1415-6938.2020v24n5-esp.p469-472.

VALVERDE, A.; SKELDING, A.M.; Alternativas à analgesia opioide em anestesia de pequenos animais: agonistas alfa-2. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, 49(6), 1013–1027, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481257/>>. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.07.010>.

DE VRIES SCHULTINK, A. H. M.; DOORNBOS, R. P.; BAKKER, A. B. H.; BOL, K.; THROSBY, M.; *et al.* Translational PK-PD modeling analysis of MCLA-128, a HER2/HER3 bispecific monoclonal antibody, to predict clinical efficacious exposure and dose. **Invest New Drugs**, 36, n. 6, Dec 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728897/>>. doi: 10.1007/s10637-018-0593-x.