

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**O USO DE OREXÍGENOS NA CLÍNICA DE CÃES E GATOS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Aluna: Rafaela das Dôres Machado

PORTO ALEGRE

2022/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**O USO DE OREXÍGENOS NA CLÍNICA DE CÃES E GATOS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Aluna: Rafaela das Dôres Machado

**Monografia apresentada à Faculdade
de Veterinária como requisito parcial
para a obtenção da Graduação em
Medicina Veterinária**

**Orientadora: Anelise Bonilla Trindade
Gerardi**

PORTO ALEGRE

2022/1

Rafaela das Dôres Machado

O USO DE OREXÍGENOS NA CLÍNICA DE CÃES E GATOS: REVISÃO DE
LITERATURA

Aprovado em 7 de outubro de 2022

APROVADO POR:

Profa. Dra. Anelise Bonilla Trindade Gerardi
Orientador e Presidente da Comissão

MV. Keylla HörbeSteffen dos Santos
Membro da Comissão

Prof. Dr. Régis Adriel Zanette
Membro da Comissão

RESUMO

A anorexia é um dos sinais clínicos com maior incidência na clínica de pequenos animais e o uso de estimulantes de apetite é uma das opções de tratamento para esses casos. É necessário buscar uma forma de estimular a alimentação voluntária sem medidas invasivas já que, na maioria dos casos, esses pacientes possuem idade avançada ou apresentam doenças crônicas. Além disso, é comprovado que um balanço energético negativo acarreta a piora da condição clínica do paciente e a alimentação adequada é uma das chaves para a melhora do quadro de pacientes internados. Atualmente, os fármacos utilizados como orexígenos possuem o estímulo de apetite como efeito secundário podendo afetar o tratamento do paciente e apresentar diversos efeitos colaterais. A mirtazapina e ciproeptadina são os fármacos mais utilizados como orexígenos, porém ainda existem outras moléculas utilizadas para este fim como a buclizina, o diazepam e o Capromorelin. A escolha da conduta terapêutica deve levar em consideração as características farmacológicas, interações medicamentosas do orexígeno e os fatores individuais de cada animal, associados ao manejo do ambiente e da alimentação. O controle neuroendócrino da saciedade é um sistema complexo regulado por múltiplos fatores estimulantes e inibitórios do apetite. Os orexígenos poderão acionar diferentes mecanismos endócrinos tornando importante reconhecer esses mecanismos e como a fisiologia de cada animal pode ser afetada para analisar a aplicabilidade desses estimulantes. O presente trabalho de conclusão de curso objetivou fazer uma revisão bibliográfica sobre os principais fármacos utilizados como orexígenos em cães e gatos enfatizando os mecanismos de ação dos principais estimulantes de apetite bem como seus respectivos efeitos colaterais e interações medicamentosas.

Palavras-chave: Anorexia. Buclizina. Ciproeptadina. Diazepam. Estimulantes do apetite. Mirtazapina.

ABSTRACT

Anorexia is one of the most prevalent clinical signs in small animal practices, and the use of appetite stimulants is one treatment option. It is necessary to find a way of stimulating voluntary feeding with non-invasive methods, because most anorexic patients are of advanced age or have chronic diseases. Besides, it is proven that a negative energy balance leads to a worsening of the patient's clinical condition and proper feeding is key for the improvement of hospitalized patients. Nowadays, the drugs used include the appetite stimuli as a secondary effect, which can affect the treatment of the patient and cause several side effects. Mirtazapine and cyproheptadine are the main drugs used as orexigenes, but there are still other molecules for this purpose, such as buclizine, diazepam and capromorelin. Therapeutic choices must consider the pharmacological characteristics, drug interactions of the orexigen and the individual animal factors, associated with the management of the environment and food. The neuroendocrine control of satiety is a complex system regulated by multiple signals stimulant and inhibitory of appetite. Orexigenes may trigger different endocrine mechanisms emphasizing the importance of recognizing these mechanisms and how the physiology of each animal can be affected, aiming further applicability of these drugs. This study aimed to review the main drugs used as orexigenic in dogs and cats, emphasizing the action mechanisms of the main appetite stimulants as well as their respective side effects and drug interactions.

Keywords: *Anorexia. Appetite stimulants. Buclizine. Cyproheptadine. Diazepam. Mirtazapine.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgRp	Proreína relacionada ao gene de Agouti
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-H1	Anti-histamínicos antagonistas de H1
ASC	Área sobre a curva
BEN	Balanço energético negativo
BID	Duas vezes ao dia
CART	Transcrição regulada pela cocaína e anfetamina
CCK	Colecistoquinina
CPY	Enzimas do citocromo P450
DRC	Doença renal crônica
ECC	Escore de condição corporal
ECM	Escore de condição muscular
FDA	<i>Federal drug administration</i>
GABA	Ácido gama aminobutírico
GH	Hormônio do crescimento
GHS	Secretagogo do hormônio do crescimento
GHS-R	Receptor secretagogos do hormônio do crescimento
H	Horas
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1
IL-1	Interleucina 1

NEM	Necessidade energética de manutenção
NPY	Neuropeptídeo Y
POMC	Pró-opiomelacortina
SID	Uma vez ao dia
VMN	Núcleo ventromedial hipotalâmico
WSAVA	Associação mundial veterinária de pequenos animais

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	9
2.	ANOREXIA	11
3.	CONTROLE NEUROENDÓCRINO DA SACIEDADE	14
4.	PARTICULARIDADES DE CÃES E GATOS	17
5.	ESTIMULANTES DE APETITE	19
5.1.	Mirtazapina	20
5.2.	Anti-histamínicos como estimulantes de apetite	24
5.2.1.	Ciproptadina	25
5.2.2.	Buclizina	27
5.3.	Diazepam	29
5.4.	Capromorelin	31
6.	CONCLUSÃO	34

1. INTRODUÇÃO

A anorexia é um sinal clínico comumente relatado na clínica de pequenos animais. É visto principalmente em pacientes hospitalizados, que apresentam frequentemente deficiências proteicas e calóricas que afetam a sua recuperação (REMILLARD et al, 2001). Animais internados apresentam diversas alterações metabólicas induzidas pela doença colocando-os em um estado de má-nutrição que deprime o sistema imune, reduz a síntese e reparo de tecidos e altera o metabolismo farmacológico (REMILLARD et al, 2001; CHAN; FREEMAN, 2006).

Um animal saudável, em jejum, usa seus estoques de glicogênio e, após a sua depleção, mobiliza reservas musculares. Ao iniciar esse sistema, o metabolismo é direcionado para a gordura armazenada a fim de poupar a massa magra, porém em pacientes doentes a resposta inflamatória desencadeia alterações hormonais e nas citocinas fazendo com que o metabolismo preserve a gordura, fazendo predominar o consumo de massa magra com consequente aumento da debilidade corporal (CHAN; FREEMAN, 2006). Um estudo coletou dados da alimentação de 276 cães internados e concluiu que em 27% dos dias os animais apresentaram balanço energético negativo e em 43% desses casos os animais recusaram a alimentação ofertada (REMILLARD et al, 2001).

Em outro estudo com 279 cães e gatos internados, foi relatado que dos 76,7% dos animais que obtiveram alta apresentaram uma ingestão média de 71,12% das necessidades energéticas de manutenção (NEM) e os animais que foram a óbito apresentaram uma ingestão média de 33,97% da NEM, sugerindo que uma maior ingestão alimentar aumenta as chances de alta do paciente (CARCIOFI; FRAGA; BRUNETTO, 2003). Em gatos, é comum a redução do apetite, porém eles são dependentes de proteína para a gliconeogênese e por serem incapazes de regular esse déficit ocorre um rápido consumo de massa muscular para repor a mesma. Além disso, em caso de má nutrição, os gatos tendem a acumular triglicerídeos dentro dos hepatócitos, esse quadro é denominado lipídose hepática e tende a alterar a metabolização dos fármacos e agravar o quadro clínico do animal (AGNEW; KORMAN, 2014).

O uso de orexígenos é comum na clínica de pequenos animais tendo como objetivo estimular a nutrição voluntária. Entretanto as moléculas utilizadas possuem a estimulação de apetite como efeito secundário, possuindo outros efeitos que podem afetar o tratamento do paciente. Dentre os fármacos mais utilizados pode-se citar a mirtazapina, classificado como um antidepressivo antagonista serotoninérgico; a ciproheptadina, um anti-histamínico e antagonista serotoninérgico e o diazepam, um ansiolítico da classe dos benzodiazepínicos. No

passado, esteroides anabolizantes, corticosteroides e benzodiazepínicos foram utilizados para esse fim, mas deixaram de ser recomendados por seus efeitos colaterais (SILVA; LUIS; OLIVEIRA, 2021), por esse motivo o efeito primário dos princípios ativos deve ser conhecido a fim de evitar interferência no tratamento ou gerar outros efeitos colaterais no animal.

Os constantes avanços na medicina veterinária têm apresentado novos medicamentos para a estimulação de apetite como, por exemplo, o capromorelin um fármaco capaz de mimetizar a ação da grelina, objetivando estimular o apetite e a liberação do hormônio de crescimento (GH) (ZOLLERS *et al.*, 2016). O apetite possui diversos mecanismos de regulação tornando a sua promoção uma tarefa complexa, mas de suma importância para assegurar o sucesso do tratamento desses animais.

O presente trabalho de conclusão de curso objetivou fazer uma revisão bibliográfica sobre os principais fármacos utilizados como orexígenos em cães e gatos, enfatizando os mecanismos de ação dos principais estimulantes de apetite bem como seus respectivos efeitos colaterais e interações medicamentosas.

2. ANOREXIA

Hiporexia ou anorexia são sinais clínicos frequentemente relatados na clínica de pequenos animais, os quais estão associados a diferentes fatores como estresse e doenças agudas ou crônicas. Apesar dessa condição ser, em sua maioria, secundária a outras enfermidades ela não deve ser negligenciada, pois agrava o prognóstico de tratamento desses animais. A ingestão de alimentos é fundamental para a manutenção da imunocompetência, reparação de tecidos e metabolismo intermediário de fármacos, portanto a hiporexia ou anorexia retarda a recuperação do paciente e agrava a doença (MELO; PITROWSKY, 2019).

Antigamente, a anorexia era considerada uma consequência da enfermidade e dado o início do tratamento o animal retomaria o interesse ao alimento, entretanto com o tempo foi constatado que um balanço energético negativo (BEN) acarreta a piora da condição clínica do paciente. Atualmente, sabe-se que quanto mais precoce for o início da alimentação, melhor o prognóstico de resolução da enfermidade, mas para estimular a alimentação desses animais é necessário identificar o tipo de anorexia e como solucioná-la (REMILLARD *et al.*, 2001)

Por ser um sinal clínico multifatorial, deve ser realizada uma anamnese minuciosa do paciente com quadro de anorexia para determinar alterações associadas, sendo importante atentar para mudanças de hábitos ou de ambiente e outros sinais associados como, por exemplo, náusea e vômitos. Alguns medicamentos podem gerar anorexia seja por provocar náuseas ou por interferir na regulação do apetite. Dentre eles temos o metronidazol, os opioides como a morfina, alguns quimioterápicos, os diuréticos, os antifúngicos, os antibióticos, entre outros (DANIEL, 2021).

A anorexia, por definição se caracteriza pela completa falta de interesse pelo alimento, podendo ser classificada em três apresentações: a anorexia primária, que consiste em alterações que inibam a fome do animal por redução do olfato, alterações primárias no sistema nervoso central ou questões comportamentais; A anorexia secundária, que ocorre secundariamente na presença de uma doença de base que tem ela como sinal clínico e a pseudoanorexia, que ocorre quando o animal sente fome, mas se encontra incapaz ou relutante em realizar a apreensão do alimento por dor ou impedimentos físico (DANIEL, 2021). Ao identificar o tipo de anorexia pode ser realizado o planejamento de tratamento, por exemplo, casos de anorexia por questões comportamentais, como ambientes novos ou ansiedade, podem ser rapidamente solucionados através de medidas de manejo, mas casos de pseudoanorexia por fraturas já se faz necessária a alimentação enteral nos animais até a resolução da fratura (MELO; PITROWSKY, 2019; DANIEL, 2021).

Durante o exame físico são aferidos quatro parâmetros vitais: batimentos cardíacos, frequência respiratória, temperatura e avaliação da dor, porém a avaliação nutricional é reconhecida pela Associação Mundial Veterinária de Pequenos Animais (WSAVA) como o quinto parâmetro vital demonstrando o quanto é essencial para o tratamento do animal ter consciência do estado nutricional do mesmo (FREEMAN et al., 2011). Para definir o estado nutricional do paciente, deve-se avaliá-lo visualmente e analisar possíveis fatores de risco ou estado nutricional deficiente. Animais que não apresentam riscos nutricionais não necessitam de uma avaliação mais profunda, entretanto se o animal apresentar histórico de alimentação irregular, doenças crônicas, idade avançada ou aparência de magreza é necessário aprofundar a avaliação (FREEMAN et al., 2011).

Uma avaliação nutricional compreende-se na análise de três fatores: peso, escore de condição corporal (ECC) e escore de condição muscular (ECM). O peso auxilia na avaliação geral do animal sendo o parâmetro inicial, entretanto é incapaz de avaliar completamente o estado nutricional. Ao aliarmos o peso com o ECC pode-se determinar se o animal está acima ou abaixo do peso e planejar o tratamento de suporte. Já o ECM informa o nível de musculatura do paciente, sendo capaz de informar se o déficit nutricional é de longo termo, pois nesses casos a perda muscular é maior ou se consiste um caso de estresse por falta de alimento, em que o animal prioritariamente perderá gordura ao invés de massa muscular (FREEMAN et al., 2011).

Animais em anorexia há mais de 72 h são candidatos para o uso de alimentação enteral ou parenteral (SILVA; LUIS; OLIVEIRA, 2021), mas apenas fornecer os nutrientes necessários não deve ser a única estratégia e não promove a alimentação voluntária. Além disso, após 24 h o paciente já se encontra em um balanço energético negativo, sendo base suficiente para o uso de orexígenos para promover uma nutrição voluntária (CARCIOFI; FRAGA; BRUNETTO, 2003).

O suporte terapêutico da alimentação é responsável pela manutenção e recuperação do animal, aprimorando a resposta ao tratamento e reduzindo o tempo de hospitalização (REMILLARD *et al*, 2001). A má nutrição afeta cada tecido de maneira única podendo se agravar, em casos de longa desnutrição pacientes chegam à internação com a resposta metabólica aumentada por apresentar processos inflamatórios, traumas e sepse, ou seja, a piora na deficiência nutricional é maior por advento da doença (CARCIOFI; FRAGA; BRUNETTO, 2003). Preferencialmente, deve-se realizar uma alimentação por via enteral, porém em casos em que o trato gastrointestinal esteja comprometido ou o paciente se encontre

em quadros incontroláveis de diarreias ou vômitos é indicado o uso de uma alimentação parenteral (CARCIOFI; FRAGA; BRUNETTO, 2003).

Reconhecer o momento de intervir nutricionalmente é fundamental para a correta recuperação do paciente e aumento da resposta do tratamento, porém atualmente existem muitos profissionais que não tem consciência da relevância do assunto para o prognóstico clínico. A formulação de protocolos nutricionais para cada necessidade energética e monitoramento do consumo dos animais internados deveria ser a base da clínica, entretanto existe pouca visibilidade nessa área (MELO; PITROWSKY, 2019).

3. CONTROLE NEUROENDÓCRINO DA SACIEDADE

O apetite é regulado por múltiplos mecanismos fisiológicos do sistema nervoso central e, por ser um sistema complexo, a presença de desordens metabólicas tende a causar sua redução (FANTINATI et al., 2020). Basicamente o organismo regula a fome por meio de neuropeptídeos, que enviam sinais orexigênicos, que estimulam a alimentação, ou anorexigênicos, que sinalizam saciedade. O controle da ingestão de alimentos ocorre para manter um balanço energético estável e, por consequência manter o peso do animal (SILVA; LUIS; OLIVEIRA, 2021).

Atualmente, os mecanismos de regulação de apetite não são totalmente esclarecidos devido a sua extensa complexidade. Em um animal saudável, temos maiores níveis de neuropeptídeos orexigênicos em comparação aos anorexigênicos gerando maiores estímulos de alimentação voluntária e ganho de peso. No entanto, é comum que em casos de patologias o equilíbrio entre esses sinais seja afetado ocasionando na perda de apetite (FANTINATI et al., 2020).

A ingestão de alimentos também pode ser afetada pelo sabor, odor e textura dos alimentos, não sendo totalmente restrita aos estímulos neuroendócrinos e sendo relevante para a promoção de apetite as experiências anteriores do paciente com o alimento (COSTA, 2019). Além disso, estímulos como dor, náusea e ambientes novos podem se sobrepor e inibir a fome. Apesar de ser desafiador regular o apetite devido a existência de diversos sítios de ação de neuropeptídeos, a diversidade de mecanismos para promovê-lo também é grande, podendo-se fazer uso de manejo ambiental, comportamental e farmacológico (AGNEW; KORMAN, 2014).

O sistema de desenvolvimento e controle do apetite pode ser separado didaticamente em três fases: eventos psicológicos, eventos metabólicos e neurotransmissores. Os eventos psicológicos se caracterizam pela percepção da fome, o desejo de se alimentar, odor e visualização do alimento e associações do alimento a sensação de prazer. Os eventos metabólicos ou fisiológicos ocorrem através da concentração dos metabólitos na corrente sanguínea, esses dados sinalizam ao cérebro a saciedade ou a necessidade da alimentação com a finalidade de manter uma homeostase corporal. Por último temos os neurotransmissores, que são liberados a fim de sinalizar a porção lateral e ventromedial do hipotálamo a saciedade ou a fome (BLUNDELL, 1991).

Como dito anteriormente, no hipotálamo são sinalizados alguns dos estímulos que regulam o balanço energético do organismo e existem dois grupos principais de

neuropeptídeos que funcionam como um sistema de “acelerador e freio” sendo fundamentais para a regulação do apetite. Compõem o primeiro grupo o Neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao gene de Agouti (AgRp) que irão agir como estimuladores de apetite. O segundo grupo é composto pelo pró-opiomelanocortina (POMC) e pela transcrição regulada pela cocaína e anfetamina (CART) que agem como inibidores de apetite. O sistema NPY/AgRP e POMC/CART possuem um fator regulatório relevante para esse estudo: o ácido gama aminobutírico (GABA), que é produzido pelo NPY tendo um importante papel ao inibir os neurônios POMC e, conseqüentemente promover o apetite. Apesar de não serem os únicos mecanismos de regulação, esse sistema tornou popular o uso de benzodiazepínicos como estimulantes de apetite (DAMIANI; DAMIANI, 2011).

Dentre os hormônios que regulam o apetite temos os gastrointestinais como a colecistoquinina (CCK), que é um peptídeo anorexígeno liberado por células enteroendócrinas presentes no jejuno e íleo, atingindo concentrações elevadas na presença de gordura e proteínas. O CCK vai atuar inibindo os neuropeptídeos orexígenos, estimulando a contração biliar e na secreção de enzimas pancreáticas, dessa maneira a presença do CCK após a alimentação é um dos responsáveis por gerar a sensação de saciedade (BARBOSA, 2006). Outro peptídeo gástrico relevante é a grelina, um potente orexígeno produzido pela mucosa gástrica e tem suas concentrações elevadas em períodos de jejum, possuindo a função de sinalizar a sensação de fome (BARBOSA, 2006). O reconhecimento da função fisiológica da grelina permitiu o desenvolvimento do capromorelin, um fármaco que se liga aos receptores de grelina e estimula o apetite do paciente.

Durante a mastigação do alimento ocorre a liberação de dopamina que atua fornecendo sensações de prazer, ou seja, ao mastigar é promovida uma sensação de recompensa e aumenta a motivação do animal em se alimentar. Esse mecanismo já foi utilizado para estimular o apetite através de agonistas dopaminérgicos como a metoclopramida (AGNEW; KORMAN, 2014). Atualmente os antagonistas serotoninérgicos têm sido mais utilizados como estimulantes de apetite, a serotonina é responsável por possuir dupla ação anorexígena ao ativar o neuropeptídeo inibidor de apetite POMC e impedir a ação dos neuropeptídeos estimulantes de apetite NPY e do AgRP, tornando o uso desses fármacos úteis para a promoção de apetite (FEIJÓ; BERTOLUCI; REIS, 2011).

A fisiologia natural do corpo se modifica perante as enfermidades e o mesmo ocorre com a modulação do apetite, em alguns casos de câncer ocorre a liberação de interleucina-1 (IL-1) e triptofano que estimulam a liberação de serotonina que acaba por inibir o apetite

(NASCIMENTO, 2009). Não é incomum animais apresentarem anorexia como sinal clínico, uma vez que o estímulo e inibição do apetite é regulado por muitos neurotransmissores, neuromodulações e rotas podem ser facilmente interferidas (BLUNDELL, 1991). Os fármacos utilizados atualmente poderão acionar diferentes mecanismos endócrinos tornando importante, para analisar a aplicabilidade desses estimulantes, reconhecer esses mecanismos assim como a fisiologia de cada animal e particularidades do próprio paciente que podem ser afetadas.

4. PARTICULARIDADES DE CÃES E GATOS

Ao comparar duas espécies evolutivamente diferentes, é imprescindível analisar as diferenças entre elas para melhor adaptar o tratamento medicamentoso e o manejo alimentar. A anorexia é muito complexa, envolvendo diversos fatores comportamentais. O ambiente hospitalar tende a ser extremamente estressante e deve ser organizado e manipulado para reduzir os efeitos adversos ao paciente, ao invés de priorizar a estética e praticidade humana (COSTA, 2019).

Deve-se considerar que cães e gatos percebem o ambiente por meio de estímulos sensoriais que afetam o seu bem-estar e estado emocional sendo extremamente sensíveis à odores fortes como de desinfetantes, barulhos altos, luzes e mesas de inox que refletem sua imagem e são escorregadias. Além disso, animais internados se encontram em um local que certamente provocará medo por associarem a injeções, dor e manipulação excessiva por estranhos. Todos esses gatilhos são acionados e impedem o paciente de expressar seu comportamento natural e tende a perpetuar a anorexia (SIQUEIRA; BASTOS, 2020).

Estímulos gerados por ambientes novos podem inibir a alimentação, portanto é relevante para o tratamento reconhecer os sinais de estresse dos animais, identificar suas causas e analisar medidas de manejo a serem tomadas. Cães em estado de medo apresentam vocalizações, tremores, gemidos, se escondem e podem se tornar agressivos (SIQUEIRA; BASTOS, 2020). Por outro lado, os gatos possuem uma tendência a evitar brigas e mesmo em extremo estresse eles sinalizam corporalmente a agressividade, além disso suprimem comportamentos naturais que os deixam vulneráveis como, por exemplo, se alimentar, urinar ou defecar e até se movimentar pela gaiola (COSTA, 2019).

O ideal para o tratamento é minimizar todos os fatores estressantes no ambiente. Não utilizar mesas de inox ou cobri-las, possuir material antiderrapante, reduzir ao máximo a contenção, abordar os pacientes lateralmente, ter um ambiente quieto e livre de odores fortes são algumas das medidas de manejo a serem tomadas para garantir o conforto dos animais (SIQUEIRA; BASTOS, 2020). Gatos são muito sensíveis a luzes e barulhos sendo indicado que o animal tenha momentos no escuro, sem pessoas e conversas altas para poder expressar seus comportamentos naturais e se alimentar (COSTA, 2019). Animais internados devem possuir momentos agradáveis com seus tutores para reduzir o estresse e, em alguns casos, o animal só se alimenta na presença de cheiros e pessoas conhecidas (SIQUEIRA; BASTOS, 2020).

Os comportamentos alimentares também se modificam entre espécies, cães têm o costume de comer grandes quantidades poucas vezes ao longo do dia, porém gatos têm o hábito de realizar diversas refeições em pequenas quantidades (RUIZ, 2013). Uma dieta de manutenção em cães é composta, aproximadamente, por 51% de carboidratos, 26% de proteínas, 17% de extrato etéreo, 2% de matéria mineral e 1,5% de fibra bruta. Porém em gatos seriam, aproximadamente, 45% de carboidratos, 32% de proteína, 17% de extrato etéreo, 4% de matéria mineral e 1% de fibra bruta e isso se deve ao fato de que gatos são carnívoros estritos possuindo limitações para metabolizar nutrientes de origem vegetal e produzir alguns ácidos graxos (NASCIMENTO, 2009; CARCIOFI, [2011?]; RUIZ, 2013).

A forma que o alimento é oferecido é relevante para obter o consumo da refeição, oferecer alimentos frescos, limpos e aquecidos estimula o olfato dos animais e isso também se aplica para a água fresca e renovada constantemente (RUIZ, 2013). Além disso, utilizar alimentos altamente palatáveis, que os animais já tiveram experiências positivas anteriores e estimular os tutores a oferecerem alimentos durante as visitas são alternativas para promover a alimentação e reduzir o estresse. Não é aconselhável fornecer alimentos a animais nauseados sem prévio tratamento, forçar alimentação ou introduzir dietas terapêuticas no período de internação, pois pode gerar o fenômeno de aversão ao alimento que pode se manter mesmo após o tratamento do animal (DANIEL, 2021).

5. ESTIMULANTES DE APETITE

Os orexígenos ou mais bem descritos como estimulantes de apetite são fármacos que são utilizados com o objetivo de estimular a alimentação voluntária dos animais, porém eles não devem servir como único tratamento e é necessário investigar a causa primária da anorexia (AGNEW; KORMAN, 2014). Animais com mais de 72 h sem comer já são candidatos para alimentação enteral, entretanto pacientes em anorexia nesse período não devem ser negligenciados e se tornam candidatos para o uso de estimulantes de apetite (SILVA; LUIS; OLIVEIRA, 2021).

Pacientes em casos críticos frequentemente não se alimentam, mas o uso de estimulantes de apetite nesses casos não é indicado e raramente dá resultados. O uso pode ser considerado após a alta do paciente, quando os animais já se encontram tratados para a doença base, com a finalidade de garantir a adequada alimentação e reduzir chances de aversão ao alimento (CHAN; FREEMAN, 2006). Além disso, existem outras situações em que o uso é indicado como: em pacientes sob cuidados paliativos ou doença crônica, de pacientes que apresentam anorexia moderada e persistente, alterações comportamentais que não foram solucionadas com a mudança de alimentação ou em períodos curtos antes de concluir o diagnóstico do animal. É importante também que o tratamento para náusea e dor seja realizado antes do uso de orexígenos para que não interfira na sua ação (AGNEW; KORMAN, 2014).

Historicamente, já foram utilizados diferentes fármacos para estimular o apetite como é o caso dos esteroides, benzodiazepínicos, corticosteroides, progestágenos, anestésicos, dentre outros (SILVA; LUIS; OLIVEIRA, 2021). Entretanto, a maioria dessas medicações não apresentam total indicação para o uso como estimulante de apetite, pois possuem esse efeito como secundário além de efeitos colaterais (ZOLLERS et al., 2016a).

Dentre os fármacos atuais que são mais utilizados como estimulantes de apetite na clínica de pequenos animais é possível citar a mirtazapina, a ciproeptadina, o diazepam e o dicloridrato de buclizina. Estudos recentes têm apresentado novas moléculas para uso como é o caso do capromorelin. A seguir, será avaliada a farmacologia dessas moléculas, as possibilidades de uso e os efeitos colaterais descritos na literatura.

5.1. Mirtazapina

A mirtazapina é um antidepressivo tetracíclico antagonista dos receptores pré-sinápticos α 2-adrenérgicos muito utilizado em humanos. Ela bloqueia os receptores pré-sinápticos inibitórios da noradrenalina, aumentando a sua concentração na fenda sináptica e, por consequência, aumentando a disponibilidade no organismo, contribuindo para o aumento de apetite. Além disso, mirtazapina atua como antagonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT₂, tem como função inibir o comportamento alimentar, e o receptor 5-HT₃, possui funções na motilidade gástrica e entérica. Ou seja, ao inibir a ativação desses receptores a mirtazapina atua promovendo o apetite e como antiemético e antinauseante (FERGUSON et al., 2016). Outro mecanismo de ação que ela possui é de bloquear os receptores histamínicos H₁ aumentando o apetite, porém esse mecanismo não é totalmente compreendido pela literatura (VANDERHOOF, 2022).

A metabolização da mirtazapina ocorre principalmente pelo fígado por desmetilação e oxidação e, após isso passa pelo processo de glucuronidação (FITZPATRICK et al., 2018). Estudos em humanos demonstraram que cerca de 75% da excreção é realizada pelo sistema renal e 25% pelo trato gastrointestinal. A utilização de fármacos em pacientes com doenças renais e hepatopatas devem ser cuidadosas e com ajustes de doses, além de tudo, pacientes com diabetes *mellitus* devem ser monitorados devido aos efeitos indiretos na glicemia. Em pacientes humanos que apresentam doença renal, é constatado uma redução cerca de 30-50% do tempo de excreção e, em hepatopatas, uma redução de 30% na metabolização. Apesar de existirem diferenças entre animais e humanos, essas informações esclarecem a necessidade de alterações nas doses fornecidas a portadores dessas doenças (AGNEW; KORMAN, 2014).

Mesmo com os cuidados que devem ser tomados em pacientes com doenças renais e hepatopatas, a mirtazapina é muito indicada para uso de cães e gatos. Cerca de 30% dos gatos desenvolvem doença renal crônica (DRC), e na maioria dos casos esses animais enfrentam quadros de hiporexia ou anorexia, desenvolvendo debilidades, sendo imprescindível abordagens que estimulem a alimentação (QUIMBY; LUNN, 2013). Em estudo realizado com pacientes renais crônicos avaliou o uso de mirtazapina em doses de 1,88 mg/gato a cada 48 h por três semanas e constatou que 91% dos gatos enfermos em tratamento apresentaram ganho de peso e 45% com aumento da condição corporal. Esses números se destacam ainda mais quando vemos que o mesmo estudo apresentou uma perda de peso por 85% dos animais no grupo de controle. Além disso, o mesmo estudo constatou uma redução de vômitos e

náusea e um aumento de atividade física entre os pacientes que receberam a mirtazapina (QUIMBY; LUNN, 2013).

Ao estudar farmacocinética da mirtazapina em gatos saudáveis, foi possível determinar que a administração oral de 1,88 mg de mirtazapina oral gera uma concentração sérica máxima de 55 ng/ml chegando ao pico de concentração em um tempo máximo de 1 h e possuindo um meia-vida de 11,7 h (WILLIAMS, 2019). Entretanto, esses números se alteram em estudos com animais portadores de DRC, segundo o estudo a meia-vida nesses casos é de 15 h, a área sobre a curva (ASC) nesses casos também é maior, indicando que o tempo de concentração do fármaco no plasma sanguíneo é maior, provavelmente devido a redução na excreção renal. A concentração máxima e o tempo de pico não se alteraram significativamente em casos de DRC (QUIMBY; GUSTAFSON; LUNN, 2011).

Em casos de hepatopatias, um estudo demonstrou um aumento de 185% da meia-vida estando acima das 18 h, a concentração máxima nesses casos se reduz e o tempo para o pico de concentração aumenta para 4 h. Os resultados *in vitro* desse estudo constataram que um dos motivos para essas alterações ocorrerem se deve à redução na metabolização hepática (FITZPATRICK et al., 2018). Outra explicação para a prolongação do tempo de pico seria que pacientes com hepatopatias possuem menor perfusão e absorção intestinal (WILLIAMS, 2019). A meia-vida em humanos varia de 20 a 40 h, já em gatos pequenos e jovens a meia-vida se mantém em torno de 9 h, entretanto gatos em idade avançada apresentam uma meia-vida em torno de 12,1 h, e isso demonstrando que a idade do animal também é um fator que altera a farmacocinética da mirtazapina. Em cães, a meia-vida é de 6 h com um tempo de pico de 1 hora, dessa maneira a dose varia de 0,6 a 2 mg/kg duas vezes ao dia (BID), porém não existem estudos para determinar as alterações em cães com DRC e hepatopatas (QUIMBY, 2018).

As doses de uso da mirtazapina foram historicamente extrapoladas de dosagens humanas obedecendo um intervalo de 1,88 a 3,75 mg/gato. Atualmente já se sabe que doses acima de 1,88 mg/gato têm maiores chances de desenvolver reações adversas (WILLIAMS, 2019), sendo indicado para gatos a administração de 1,88 mg uma vez ao dia (SID). Nos casos de DRC, o intervalo entre doses aumenta para cada 48 h e, em casos de hepatopatias, o intervalo passa a ser a cada 48h ou a cada 72h (QUIMBY, 2018). Apesar de alguns autores afirmarem que os sinais de efeito são visualizados já nas primeiras 8 h após a administração da primeira dosagem, existem divergências nesse assunto e autores que relatam que os sinais de ação do fármaco podem demorar até 36 h para se manifestar (AGNEW; KORMAN, 2014).

Além da apresentação oral da mirtazapina, existe atualmente, a pomada transdermal. Ela possui um meia-vida parecida com a apresentação oral, todavia possui uma concentração máxima e uma ASC menor e um tempo de pico maior. Essas características são desejáveis para pacientes que possuem DRC ou hepatopatias por minimizar os impactos no metabolismo e excreção reduzida desses animais (WILLIAMS, 2019). Entretanto, a formulação de uma pomada aumenta a variabilidade da concentração de fármaco aplicado e pode não possuir a estabilidade e a eficácia prometida. As reações adversas dessa apresentação são irritações na pele e alergias no local de aplicação, sendo este último principalmente a pele que recobre as orelhas do animal para evitar lambedura do produto (QUIMBY, 2018).

Um estudo avaliou a toxicidade da mirtazapina em gatos, foram analisados 84 casos de reações adversas e os principais sinais clínicos apresentados. Desses casos, 59 apresentaram sinais de intoxicação por ingerirem doses muito altas, períodos menores de intervalo ou ingestões acidentais, indicando que mais de 70% dos casos são por administração incorreta do fármaco. Nesse estudo foram relatados 25 casos de intoxicação no uso de uma dosagem de 3,75 mg/gato e somente um caso ao utilizar a dosagem de 1,88 mg/gato e ao considerar que os efeitos não aumentam com a dosagem, não é indicado o uso de dosagens maiores por apresentar maiores efeitos adversos.

Os efeitos adversos relatados com maior frequência foram vocalização, agitação, vômitos, sedação, ataxia, tremores, sialorreia, taquicardia e taquipneia. Esses sinais são compatíveis com a síndrome serotoninérgica secundária semelhante aos sinais relatados em casos de administração de tramadol em gatos. Esses sinais podem ser revertidos com a administração de ciproheptadina ou redução da dose de mirtazapina em 50% (TAYLOR *et al.*, 2022). Dessa forma, não é indicado o uso de tramadol ou inibidores de monoamina oxidase em conjunto com a mirtazapina para não induzir ou intensificar a síndrome serotoninérgica (FERGUSON *et al.*, 2016).

Em humanos, o uso de ondasetrona em conjunto com a mirtazapina não é aconselhável por ambas utilizarem os mesmos receptores induzindo a competição, porém faltam estudos para comprovar essa ocorrência em pequenos animais (QUIMBY, 2018). Um estudo observou um caso de aumento nos níveis de concentração sérica da enzima alanina aminotransferase (ALT) para 744 UI/L sendo que o intervalo de confiança de 25-120 UI/L, entretanto os níveis se normalizaram logo após a descontinuação do tratamento (QUIMBY; LUNN, 2013).

A mirtazapina em cães é mais indicada em tratamentos para ansiedade de separação, porém faltam estudos sobre seus efeitos e possíveis alterações entre raças (GIORGI; YUN, 2012b). Já em gatos o uso desse princípio ativo é amplo possuindo vários benefícios, porém as interações medicamentosas e efeitos adversos da superdosagem são pouco conhecidos entre os médicos veterinários e, como visto anteriormente, o uso concomitante de alguns fármacos podem agravar o quadro clínico do animal ou inutilizar a sua ação (QUIMBY, 2018).

5.2. Anti-histamínicos como estimulantes de apetite

A histamina é reconhecida por possuir efeitos inibitórios no apetite, por este motivo foram estudados o uso de anti-histamínicos como estimulantes de apetite. A buclizina e a ciproheptadina são os únicos anti-histamínicos que apresentam efeitos orexígenos, porém ainda não foram esclarecidos o mecanismo de atuação desses fármacos no estímulo de apetite (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006). Supõe-se que esses efeitos se baseiem na ação inibitória de apetite da histamina que atua em quatro subtipos de receptores HR1, HR2, HR3 e HR4, sendo que os receptores HR1 e HR3 são os receptores presentes no núcleo hipotalâmico envolvidos nos efeitos da histamina na regulação do apetite. A regulação se dá por meio da concentração de histamina nos receptores, após declínio da concentração de histamina no núcleo mesencefálico do nervo trigêmeo ocorre a redução da velocidade de consumo das refeições sendo um efeito anorexígeno. Além disso, o declínio de histamina no núcleo ventromedial hipotalâmico (VMN) gera um efeito orexígeno aumentando a quantidade e a duração da alimentação (PROVENSÍ; BLANDINA; PASSANI, 2016). Desta maneira, ao inibir os receptores HR1 e HR3 do VMN é inativado seu efeito anorexígeno e possibilita o aumento da concentração de histamina livre que atuará no núcleo mesencefálico do nervo trigêmeo aumentando o consumo alimentar (PROVENSÍ; BLANDINA; PASSANI, 2016).

A buclizina e ciproheptadina são classificados como anti-histamínicos de primeira geração antagonistas dos receptores H1. Eles são metabolizados e detoxificados no fígado por enzimas do citocromo P450 (CYP) e excretados pelo rim, sendo importante que em casos de doenças renais e hepáticas as doses sejam ajustadas para evitar efeitos adversos por acúmulo do princípio ativo. Esses fármacos apresentam uma absorção em até 3 h e boa lipossolubilidade permitindo uma rápida e fácil biodisponibilidade no organismo, esse efeito facilita principalmente o uso com a finalidade de reduzir processos alérgicos, porém a ação orexígena não possui a mesma característica (CRIADO *et al.*, 2010).

Grande parte dos anti-histamínicos antagonistas de H1 (anti-H1) são metabolizados pela enzima CYP2D6, e alguns também pela CYP3A4. Também é comprovado por estudos que eles inibem a via do citocromo P450 e isso deve ser levado em na análise das interações medicamentosas do tratamento previsto. Administrar benzodiazepínicos ou outros indutores de CYP3A4 em conjunto com anti-H1 reduz a sua eficácia e o contrário também ocorre ao utilizarmos macrolídeos, antifúngicos e antagonistas dos canais de cálcio, pois esses princípios ativos utilizam do mesmo sistema de metabolização, gerando por consequência disso um acúmulo de anti-H1 no organismo aumentando seus efeitos adversos. Outra

interação medicamentosa importante é o uso de medicamentos que utilizam a via citocromo P450 como, por exemplo, metoprolol, antidepressivos tricíclicos e tramadol, pois os anti-H1 inibem essa via (CRIADO *et al.*, 2010). Apesar da buclina e ciproheptadina possuírem efeitos orexígenos as interações medicamentosas tornam complicada a sua utilização em alguns casos e elucidada a importância de conhecer em que situações pode-se utilizar sem prejuízo para o tratamento.

Os efeitos adversos do uso da classe dos anti-histamínicos de primeira geração são consequências da depressão das funções cognitivas como sedação, redução do rendimento cognitivo, tontura, taquicardia reflexa, prolongamento do intervalo Q-T e arritmias ventriculares (CRIADO *et al.*, 2010). Efeitos cardiovasculares são relatados em humanos podendo levar o paciente a óbito, entretanto eles não são reconhecidos em animais. Por possuir ação anticolinérgica, o uso de anti-histamínicos deve ser feito com cautela em pacientes com obstrução urinária, insuficiência cardíaca grave, glaucoma e doença pulmonar obstrutiva, o uso de outros anticolinérgicos, barbitúricos, tranquilizantes e depressores do sistema nervoso central deve ser feito com cautela em conjunto no tratamento com anti-histamínicos (MURPHY, 2001).

Apesar da buclina e ciproheptadina integrarem a mesma classe de medicamentos, eles possuem particularidades próprias e que devem ser levadas em consideração. O histórico, usos, mecanismos de ação, dosagens e efeitos colaterais específicos serão abordados a seguir.

5.2.1. Ciproheptadina

A ciproheptadina é muito utilizada em tratamento a longo prazo em gatos, porém seus efeitos podem se deteriorar em uso contínuo (AGNEW; KORMAN, 2014). É classificada como um anti-histamínico, mas possui também ação antagonista serotoninérgica bloqueando os receptores 5-HT₂ no VMN (SILVA; LUIS; OLIVEIRA, 2021), ou seja, possui dupla ação orexígena. É um fármaco bem absorvido oralmente com um pico plasmático entre 6 e 9 h e uma meia-vida em torno de 12 h em gatos, porém pode levar alguns dias para atingir níveis terapêuticos (MURPHY, 2001).

Conforme estudos, a ciproheptadina prolongou significativamente o tempo e a quantidade das refeições em ratos (BAXTER; MILLER; SOROKO, 1970). As doses utilizadas atualmente em gatos variam de 1 a 2 mg/gato SID ou a cada 48 h, porém não existem avaliações científicas dessas doses. Isso vale para os estudos da sua ação em cães, entretanto o metabolismo e excreção nesses animais é mais rápido sugerindo que a ação desse

fármaco seja reduzida em cães (SILVA; LUIS; OLIVEIRA, 2021). O uso dessa medicação deve ser cuidadoso em casos de obstrução intestinal, condições severas de insuficiência cardíaca congestiva e não é recomendada a utilização em gatos que apresentem lipidose hepática devido ao comprometimento da metabolização do fármaco (AGNEW; KORMAN, 2014).

Além de suas propriedades anti-histamínicas e orexígenas, a ciproeptadina pode ser utilizada em humanos e animais que apresentam sinais da síndrome serotoninérgica. Tomografias feitas em humanos demonstraram que a ciproeptadina possui alta afinidade e um bloqueio dose-dependente dos receptores serotoninérgicos, ocupando mais de 85% dos receptores. Essa ação é capaz de bloquear os mecanismos patofisiológicos da síndrome serotoninérgica reduzindo os sinais clínicos. Apesar de ter comprovação dessa ação, os estudos comprovando sua efetividade clínica são escassos por muitas razões como a inexistência de um critério de diagnóstico aceito para determinar paciente com a síndrome, muitas vezes os casos são subdiagnosticados por terem sinais leves ou se solucionarem sozinhos e as doses recomendadas de uso da ciproeptadina nesses casos variam muito, sendo complicado estabelecer um protocolo de uso (JACOBS et al., 2020).

Já é comprovado que a ciproeptadina produz alterações na estrutura e no funcionamento das células β pancreáticas, que é atribuída à sua capacidade de inibir a síntese de insulina e o estímulo da glicose em liberar insulina, sendo necessária a avaliação do seu uso em animais diabéticos (CHOW; FISCHER, 1986). Um estudo analisou se o uso desse princípio ativo em ratas gestantes poderia afetar o desenvolvimento do feto, concluindo que doses de 5 a 11 mg/kg até 8 dias antes do parto reduziram significativamente a concentração de insulina nos filhotes, porém não afetaram a mãe. Entretanto, essa redução não diminuiu a glicose disponível no filhote. o que teoricamente se deve ao fato de que as respostas dos tecidos à insulina em recém-nascidos são baixas e a fisiologia da insulina nesses animais ainda é desconhecida. Outro estudo utilizou doses mais altas (10 a 50 mg/kg) nas ratas gestantes e identificou efeitos teratogênicos nos fetos como, por exemplo, morte fetal, aumento da taxa de reabsorção e anormalidades viscerais e esqueléticas (CHOW; FISCHER, 1986).

As ações da ciproeptadina são mais amplas que somente o estímulo de apetite podendo ser utilizada no tratamento de síndromes serotoninérgicas induzidas por intoxicações por mirtazapina ou reações ao tramadol. Entretanto suas dosagens e usos devem ser melhor estudadas, principalmente em cães. Apesar dessa molécula ser utilizada como estimulante de

apetite, nessa espécie ainda é escassa a literatura comprovando a sua eficácia. O uso em gestantes, hepatopatas, nefropatas, diabéticos e cardiopatas deve ser melhor analisado para definir as dosagens corretas e as possivelmente tóxicas.

5.2.2. Buclizina

A buclizina é um anti-histamínico de primeira geração do grupo das piperazinas, utilizado também por suas funções antieméticas, antimuscarínicas, propriedades sedativas e como estimulante de apetite em cães. Ela possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e bloqueia receptores H1 periféricos e centrais, por esse motivo apresenta um efeito sedativo. Apresenta rápida absorção com um pico de concentração em menos de 2 h. Estudos em cobaias foram capazes de verificar os efeitos orexígenos da buclizina, o consumo, o ganho de peso e o peso final dos animais que receberam o fármaco foram significativamente superiores e a análise verificou um alto custo-benefício de seu uso (NARANJO, 2015).

Há muito tempo foi estabelecido que a insulina e o glucagon têm a habilidade de retardar o crescimento de tumores malignos e, para analisar esses achados, foram então realizados estudos verificando se o uso de glicemiantes poderia auxiliar no tratamento de tumores malignos. Os resultados desses estudos demonstraram esta possibilidade, porém ao utilizarem a buclizina foi verificado que ela não possuía esse efeito e, além disso, acelerou em 33% o crescimento de tumores malignos (ALTMAN; SPOLADORE, 1970). Levando esse estudo em consideração, foi feita outra análise em ratos e camundongos que utilizou a buclizina em doses subletais agudas e constatou a formação de adenomas e carcinomas cerca de 8 a 12 meses após uso do fármaco (SPOLADORE; ALTMAN; COTIAS, 1973). Apesar desta constatação, deve-se levar em conta que as doses utilizadas nesse estudo são muito maiores que doses terapêuticas não sendo possível afirmar se doses terapêuticas possuem esse mesmo efeito em camundongos ou outros animais (SPOLADORE; ALTMAN; COTIAS, 1973).

Apesar da possibilidade de uso da buclizina como estimulante de apetite, há poucos estudos sobre sua eficácia e seus efeitos colaterais. A buclizina é altamente estudada na área da farmacologia humana, mas na medicina veterinária há poucas evidências. Em humanos, ela é utilizada principalmente em crianças possuindo efeito orexígeno favorável (NARANJO, 2015). Além disso, a maioria das informações utilizadas para realizar o tratamento é proveniente do bulário de empresas farmacêuticas que possuem pouca informação como, por

exemplo, o uso de buclizina em gestantes é contraindicado em bula com a explicação de não existirem estudos suficientes para comprovar a sua segurança. O desconhecimento do efeito farmacológico da buclizina em animais pode ser um dos principais fatores para o seu pouco uso na rotina clínica e demonstra a necessidade de realizar novos estudos (BUCLIZINA, 2021)

5.3. Diazepam

O diazepam pertence a classe dos benzodiazepínicos que é do grupo de psicotrópicos mais utilizados na veterinária. Essa classe possui ação espécie-específica, ou seja, a reação e a duração de ação do fármaco no animal vai variar conforme a espécie analisada, porém em suma eles são responsáveis por modular o mecanismo de acoplamento entre os receptores GABA e a ativação dos canais de cloreto, estimulando a condução de cloreto pelos neurônios-alvo tornando-os hiperpolarizados (REHM; SCHATZMANN, 1985).

Em cães e gatos, os benzodiazepínicos promovem relaxamento muscular com ataxia nos membros posteriores e sedação leve, porém não produzem uma anestesia completa (REHM; SCHATZMANN, 1985). São utilizados como ansiolítico, anticonvulsivo, miorrelaxante, no tratamento de obstruções em gatos, ansiedade de separação em cães e orexígeno (ANDRADE, 2017). O diazepam possui como efeitos colaterais sinais como sedação, excitação paradoxal, vômito e ataxia, não deve ser administrado em hepatopatas e nefropatas por ser seu principal local de biotransformação e excreção respectivamente. Em felinos, que estejam em estresse, o uso não é recomendado, pois nesse caso podem aumentar a excitação do animal piorando o quadro (REHM; SCHATZMANN, 1985; ANDRADE, 2017).

O diazepam possui rápida absorção e rápida atuação nos tecidos altamente vascularizados, como o cérebro, porém sua meia-vida em aplicações via intravenosa é curta, em média menos de 1 h em cães e 5 h em gatos, tornando o seu efeito limitado (ANDRADE, 2017). Sua biotransformação ocorre no fígado principalmente por N-desmetilação e hidroxilação com a maioria de seus metabólitos excretados pela urina, tendo como principais metabólitos o nordiazepam e o oxazepam. Esses metabólitos são responsáveis pelos efeitos prolongados do diazepam. (GEHLEM, 2003)

Apesar de possuir efeitos orexígenos, os mecanismos de ação ainda são desconhecidos. É possível que sua ação ocorra por antagonismo do neuropeptídeo CCK estimulando a alimentação por efeito inibitório, porém a explicação mais aceita é por estimular apetite de forma direta ao aumentar os neurotransmissores inibitórios mediados pelo neurotransmissor GABA (REHM; SCHATZMANN, 1985). O efeito de estimular o apetite é mais observado em aplicações intravenosas do que via oral, sendo uma opção de uso hospitalar ao invés de uso domiciliar, porém seu uso não é efetivo em gatos internados em estado crítico. Se analisar a administração oral até pode ser observado um aumento de apetite imediato, porém o impacto na alimentação diária do animal é menor que outras opções farmacológicas (AGNEW; KORMAN, 2014).

Um estudo realizado em ratas durante a gestação buscou avaliar o nível de teratogenicidade do uso de diazepam, pois ele possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e placentária. Constatou-se um aumento em quase oito vezes nos números de abortos em relação ao grupo controle em doses de 10 mg/kg. Além disso, os neonatos que se desenvolveram apresentaram ossificação de metatarsos em 33,1% dos casos contra 7,14% no grupo controle. Outras alterações apresentadas foram a redução do número de filhotes por ninhadas, do peso ao nascer e um retardo no desenvolvimento esquelético. Apesar das alterações apresentadas nos fetos, as fêmeas não desenvolveram nenhuma anormalidade durante a gestação e o tratamento (GEHLEN, 2003).

Estudo com ratos comprovaram que o uso de diazepam promove a alimentação, porém os animais estavam adaptados ao seu ambiente e não apresentavam sinais de estresse demonstrando que o estímulo de apetite nos animais não se deve ao fato deste fármaco reduzir ansiedade. Ao analisar o efeito orexígeno do mesmo em gatos, foi verificado um consumo de 80% do alimento ofertado em 15 minutos em comparação ao grupo controle que comeu a mesma quantidade em 90 minutos. As doses utilizadas no estudo que demonstraram o efeito orexígeno foram de 0,3 a 1 mg/kg, sendo que quanto maior a dose dentro desse intervalo maior é o efeito estimulante (MEREU et al., 1976).

A dose intravenosa recomendada para cães e gatos no uso de diazepam varia de 0,5 a 1,0 mg/kg (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006). Apesar do uso de diazepam ser efetivo para a estimulação de apetite, os seus efeitos colaterais e rápida ação o tornam uma opção inadequada para uso contínuo. O uso de benzodiazepínicos em gatos é pouco seguro devido a muitos relatos de hepatotoxicidade por intolerância, podendo ser fatal (AGNEW; KORMAN, 2014). Os efeitos colaterais incluem sedação ou hiperexcitação, apesar de existirem evidências de outros efeitos colaterais na medicina humana (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006).

5.4. Capromorelin

O capromorelin é um fármaco novo aprovado pelo órgão regulatório norteamericano *Federal Drug Administration* (FDA) para uso como estimulante de apetite nos Estados Unidos, porém ainda não está disponível no Brasil (ZOLLERS *et al.*, 2016b). É classificado como um agonista da grelina e atua se ligando aos receptores de grelina, também conhecidos como receptor secretagogo do hormônio do crescimento (GHS-R) (ZOLLERS; RHODES; HEINEN, 2016; ZOLLERS; RHODES; SMITH, 2016; RHODES *et al.*, 2017).

O mecanismo de ação da grelina ocorre pela ligação dela aos GHS-R das células endócrinas do estômago e da porção ventromedial do hipotálamo, que são responsáveis por ativar a proteína quinase C e estimular a liberação de GH no hipotálamo e na glândula pituitária (ZOLLERS; RHODES; SMITH, 2016; ZOLLERS *et al.*, 2016b; RHODES *et al.*, 2017). A grelina e seus agonistas possuem várias funções fisiológicas como estimular apetite, secreção de ácido gástrico, aumento de massa magra, estimulação de formação óssea e ação anti-inflamatória (YOKOYAMA *et al.*, 2005; RHODES *et al.*, 2017). O estímulo de apetite ocorre tanto por estímulo do nervo vago aferente quanto por estímulo hipotalâmico levando a liberação do NPY e da AgRp (YOKOYAMA *et al.*, 2005).

A liberação de GH pelos GHS-R estimula a produção do fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1) pelo fígado, que juntos auxiliam a modulação do apetite e, além disso, o IGF-1 estimula a diferenciação das células musculares aumentando peso e massa magra e exerce *feedback* negativo na liberação de GH regulando o seu estímulo (ZOLLERS; RHODES; SMITH, 2016; ZOLLERS *et al.*, 2016a; WOFFORD *et al.*, 2017). Os secretagogos do hormônio do crescimento (GHS), como o capromorelin, foram criados para o tratamento de perda de massa muscular em idosos, além de caquexia e anorexia em pacientes oncológicos, porém sua ação também foi comprovada em ratos, cães e gatos (YOKOYAMA *et al.*, 2005; WOFFORD *et al.*, 2017).

A administração em cães, por meio de injeções intravenosas de grelina retirada de ratos, é capaz de promover os mesmos efeitos que a grelina endógena, entretanto sua via de aplicação deve ser exclusivamente intravenosa e sua meia-vida é reduzida (RHODES *et al.*, 2017). Uma das vantagens do uso do capromorelin é sua capacidade de ser administrada via oral e, por ser absorvida no intestino, apresenta menores efeitos adversos e apresenta uma meia-vida maior tornando-o mais aplicável como uso contínuo em animais (ZOLLERS; RHODES; SMITH, 2016; ZOLLERS *et al.*, 2016a).

Estudos avaliaram a forma de ação do capromorelin a curto e longo prazos. Foi relatado por resultados de exames que as primeiras doses produzem um pico de GH maior, que vai reduzindo ao longo do tratamento, em contrapartida as doses de IGF-1 aumentam após alguns dias e sua concentração aumenta a cada aplicação (ZOLLERS; RHODES; SMITH, 2016; ZOLLERS *et al.*, 2016a; WOFFORD; HEINEN, 2017). O aumento de IGF-1 é responsável por reduzir os picos de GH após cada aplicação de capromorelin, por possuir um *feedback* negativo nos níveis de GH (ZOLLERS *et al.*, 2016a). A concentração máxima do capromorelin foi medida em diferentes momentos durante 12 meses de administração em cães, comprovando que o uso contínuo deste fármaco não produz acúmulo no organismo do paciente e não apresenta risco de intoxicações (ZOLLERS *et al.*, 2016a).

O tempo de contração máxima do capromorelin foi definido com 0,83 h e sua meia-vida de 1,19 h, sendo que em oito h após a administração não é detectado o princípio ativo na circulação, sendo metabolizado pelo fígado e sua excreção ocorre principalmente nas fezes e urina em 72 h (ZOLLERS; RHODES; SMITH, 2016; RHODES *et al.*, 2017). O uso de diferentes dosagens e frequências foi avaliado em beagles, e foi demonstrado que dosagens de 3 mg/kg SID, BID e dosagens de 4,5 mg/kg SID não apresentaram diferenças significativas de eficácia sendo preferível o uso de doses de 3 mg/kg SID por produzir o mesmo efeito com menor dose efetiva (ZOLLERS; RHODES; SMITH, 2016).

Em cães, estudos avaliaram o uso de capromorelin em 244 pacientes e comprovaram que o uso de doses de 3 mg/kg por quatro dias aumentou o apetite, o consumo de alimento e o peso deles e poucos efeitos adversos foram relatados mesmo que tenham sido utilizados em pacientes com doenças crônicas (ZOLLERS *et al.*, 2016b). Outro estudo, avaliou o uso de capromorelin em beagles por um ano em altas dosagens para determinar sua segurança, os autores concluíram que mesmo doses 17,5 vezes maiores que o recomendado são seguras e produzem poucos efeitos colaterais como, vômito e sialorreia e sem produzir alterações significativas em necropsia (ZOLLERS *et al.*, 2016a; RHODES *et al.*, 2017).

Os efeitos colaterais mais relatados em estudos foram sialorreia, vômito, polidipsia, diarreia ou fezes amolecidas e letargia, porém eles foram relatados como efeitos esporádicos e transitórios nos animais. Além disso os estudos falharam em determinar se esses efeitos foram causados pela ação do medicamento ou pelo estresse da manipulação e as condições de vida nos laboratórios (ZOLLERS *et al.*, 2016a; ZOLLERS *et al.*, 2016b; WOFFORD *et al.*, 2017). Em gatos um estudo avaliou dois cenários, o efeito do uso de altas dosagens em vários grupos com diversas concentrações (9, 15, 30 e 60 mg/kg) por 14 dias consecutivos e o uso de 6

mg/kg por 91 dias consecutivos. Esse estudo concluiu que em gatos se teve a mesma ação e os mesmos efeitos colaterais observados em cães, apresentando resolução espontânea em pouco tempo. Diferente do observado em cães, foi relatado aumento esporádico da glicose sérica e urinária, bradicardia transitória e hipotensão em gatos, porém não houve um aumento de frutossamina sendo possível afirmar que foi um aumento transitório ou consequência do estresse da manipulação dos animais (WOFFORD *et al.*, 2017; TAYLOR *et al.*, 2022).

Apesar de ainda não ser comercializado no Brasil e ser aprovado somente para o uso em cães. O capromorelin tem alta eficácia como estimulante de apetite e apresenta muita segurança possuindo poucos efeitos colaterais também em gatos (ZOLLERS *et al.*, 2016a; ZOLLERS *et al.*, 2016b; WOFFORD *et al.*, 2017). Seu uso em outros animais pode ser uma opção viável, porém ainda é necessário o desenvolvimento de outros estudos para determinar sua real eficácia.

6. CONCLUSÃO

Existem diferentes fármacos orexígenos, porém é necessária uma avaliação da necessidade individual de cada paciente, de acordo com a causa de base da anorexia e espécie, sendo importante o conhecimento dos efeitos colaterais de cada um dos fármacos. A escolha do orexígeno deve levar em consideração fatores individuais de cada animal, associados ao manejo do ambiente e da alimentação. Além disso, o conhecimento das interações medicamentosas, bem como da margem de segurança de uso de cada um deles, devem ser analisadas simultaneamente, a fim de evitar o desenvolvimento de síndromes que podem agravar o quadro clínico do animal como, no caso do uso da mirtazapina e do tramadol em conjunto que podem desenvolver uma síndrome serotoninérgica.

São escassas as informações sobre o uso de orexígenos em pacientes idosos ou doentes crônicos e, considerando que a maioria destes pacientes apresenta anorexia ou hiporexia, para prolongar a vida e aumentar a sua qualidade é necessário que a área da nutrição voltada ao uso de orexígenos seja melhor analisada.

REFERÊNCIAS

- AGNEW, W.; KORMAN, R. Pharmacological appetite stimulation. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, [s. l], v. 16, n. 9, p. 749-756, 21 aug. 2014.
- ALTMAN, R. F. A.; SPOLADORE, L. G. Glycemin agents associated with phospholipids (PL) and Cholesterol (Chol) as growth inhibitors of implanted tumours. **Arch Geschwulstforsch**, [s. l], v. 35, n. 3, p. 207-216. 1970
- ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica Veterinária**: consulta rápida. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 569 p.
- BARBOSA, P. R. **Controle neuroendócrino da saciedade**, 2006, 37 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2006.
- BAXTER, M. G.; MILLER, A. A.; SOROKO, F. E. The effect of cyproheptadine on food consumption in the fasted rat. **British Journal of Pharmacology**, [s. l], v. 39, n. 1, p. 229-230, may. 1970.
- BUCLIZINA: comprimidos. Farmacêutico Responsável: Antonia A. Oliveira. São Paulo: Sanofi Aventis Farmacêutica Ltda 2021. 1 bula de remédio. 5 p. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/buclina.pdf> Acesso em: 26/09/2022
- BLUNDELL, J. Pharmacological approaches to appetite suppression. **Trends In Pharmacological Sciences**, [s. l], v. 12, p. 147-157, jan. 1991.
- BORGES, F. M. O. **ASPECTOS NUTRICIONAIS DE CÃES E GATOS EM VÁRIAS FASES FISIOLÓGICAS**: animais em crescimento x manutenção x gestante x idoso. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia USP, 2009. 34 p.
- CARCIOFI, A. C. **Dietas Caseiras para Cães e Gatos**: Fórmulas Práticas e Princípios de Utilização. São Paulo. Faculdade de ciências agrárias e veterinárias Unesp, [2011?]. 17 p.
- CARCIOFI, A. C.; FRAGA, V. O.; BRUNETTO, M. A. Ingestão calórica e alta hospitalar em cães e gatos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 6, n. 1/3, p. 16-27, jan. 2003.
- CHAN, D. L. The Inappetent Hospitalised Cat: clinical approach to maximising nutritional support. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, [s. l], v. 11, n. 11, p. 925-933, nov. 2009.
- CHAN, D. L.; FREEMAN, L. M. Nutrition in Critical Illness. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [s. l], v. 36, n. 6, p. 1225-1241, nov. 2006.
- CHOW, S. A.; FISCHER, L. J.. Susceptibility of Fetal Rat Endocrine Pancreas to the Diabetogenic Action of Cyproheptadine. **Toxicology And Applied Pharmacology**, [s. l], v. 84, p. 264-277, jan. 1986.
- COSTA, M. C. **Fatores comportamentais relacionados a consultas clínicas e hospitalização de gatos**. 2019, 46 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em

Medicina Veterinária) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

CRIADO, P. R. *et al.* Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s. l], v. 85, n. 2, p. 195-210, abr. 2010.

ÇALKA, Ömer *et al.* Effect of cyproheptadine on serum leptin levels. **Advances In Therapy**, [s. l], v. 22, n. 5, p. 424-428, sept. 2005.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Sinalização cerebral do apetite. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 138-145, mar. 2011.

DANIEL, A. G. T. Anorexia em gatos: Abordagem diferencial e terapêutica. [s.l.: s.n.] 29 jul. 2021.

FANTINATI, M. *et al.* Appetite-stimulating effect of gabapentin vs mirtazapine in healthy cats post-ovariectomy. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, [s. l], v. 22, n. 12, p. 1176-1183, mar 2020.

FEIJÓ, F. M.; BERTOLUCI, M. C.; REIS, C. Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l], v. 57, n. 1, p. 74-77, jan. 2011.

FERGUSON, L. E. *et al.* Mirtazapine toxicity in cats: retrospective study of 84 cases (2006-2011). **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, [s. l], v. 18, n. 11, p. 868-874, 10 jul. 2016.

FITZPATRICK, R. L. *et al.* In vivo and in vitro assessment of mirtazapine pharmacokinetics in cats with liver disease. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s. l], v. 32, n. 6, p. 1951-1957, 11 oct. 2018.

FREEMAN, L. *et al.* WSAVA nutritional assessment guidelines. **Journal of Small Animal Practice**, [s. l], v. 52, n. 7, p. 385-396, jun. 2011.

GEHLEM, K. A. **Avaliação toxicológica dos benzodiazepínicos diazepam e maleato de midazolam sobre o desenvolvimento de ratos Wistar**. 2003, 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

GIORGI, M.; OWEN, H. Mirtazapine in Veterinary Medicine a Pharmacological Rationale for its Application in Chronic Pain. **American Journal Of Animal And Veterinary Sciences**, [s. l], v. 7, n. 1, p. 42-47, jan. 2012.

GIORGI, M.; YUN, H. Pharmacokinetics of mirtazapine and its main metabolites in Beagle dogs: a pilot study. **The Veterinary Journal**, [S.L.], v. 192, n. 2, p. 239-241, mar. 2012.

IWAKI, M. *et al.* Pharmacokinetics of Cyproheptadine and Its Metabolites in Rats. **Biological And Pharmaceutical Bulletin**, [s. l], v. 16, n. 12, p. 1276-1281, may. 1993.

JACOBS, E. T. *et al.* Cyproheptadine for Serotonin Toxicity: an updated systematic review and grading of evidence. **Current Emergency And Hospital Medicine Reports**, [s. l], v. 8, n. 4, p. 151-159, oct. 2020.

JOHANNES, C.M.; MUSSER, M. L. The use of Capromorelin for the clinical problem of inappetence. **Today's Veterinary Practice**. [s. l], v. 9, n. 4, p. 70-74, jun. 2019.

MELO, A. L. T.; PITROWSKY, A. K. A Importância da Nutrição em Animais Hospitalizados. **Uniciências**, Cuiabá, v. 23, n. 1, p. 16-20, jun. 2019.

MEREU, G. P. *et al.* Voraciousness induced in cats by benzodiazepines. **Psychopharmacology**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 101-103, may. 1976.

MORLEY, J. E. The neuroendocrine control of appetite: the role of the endogenous opiates, cholecystinin, trh, gamma-amino-butyric-acid and the diazepam receptor. **Life Sciences**, [s. l], v. 27, n. 5, p. 355-368, aug. 1980.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l], v. 21, n. 1, p. 24-40, maio. 1999.

MURPHY, L. Antihistamine toxicosis. **Veterinary Medicine**. [s.l.: s.n.] v. 96, 9 f. oct. 2001.

NARANJO, D. C. B. **Evaluación de buclizina em la alimentación de cuyes durante la etapa de engorde em el centro experimental uyumbicho**. 2015, 97 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Central do Equador, Quito. 2015.

NASCIMENTO, C. S. A. **Aspectos gerais da síndrome anorexia caquexia do câncer em pequenos animais**. 2009, 19 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação de médico veterinário) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu. 2009.

PROVENSI, G.; BLANDINA, P.; PASSANI, M. B. Histamine and Appetite. In: BLANDINA, P.; PASSANI, M. B. **Histamine Receptors: preclinical and clinical aspects**. 28. ed. Switzerland: Humana Press, 2016. Cap. 15. p. 341-360. (The Receptors).

QUIMBY, J. M. Mirtazapine. **Plumb's Therapeutics Brief**, [s. l], v. 16, n. 5, p. 51-52, may. 2018.

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, 30 aug. 2011.

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, sept. 2013.

REHM, W. F.; SCHATZMANN, U. Pharmacological properties of benzodiazepines in animals. In: CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR VETERINARY PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, 3, 1985, Ghent. **Proceedings**, Comparative Veterinary Pharmacology, Toxicology and Therapy, MTP Press Limited, 1985. p. 13-23.

REMILLARD, R. L. *et al.* An investigation of the relationship between caloric intake and outcome in hospital. **Veterinary Therapeutics**, [s. l], v. 2, n. 4, p. 301-310, sept. 2001.

RHODES, L. *et al.* Capromorelin: a ghrelin receptor agonist and novel therapy for stimulation of appetite in dogs. **Veterinary Medicine And Science**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 3-16, nov. 2017.

RUIZ, D.C. **A importância da nutrição do cão e do gato na senilidade**. 2013, 58 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2013.

SCHWARTZ, M. W. *et al.* Central nervous system control of food intake. **Nature**, [s. l], v. 404, n. 6778, p. 661-671, apr. 2000.

SILVA, C. B.; LUIS, L. W.; OLIVEIRA, L. D. Estimulantes de apetite: qual e quando usar?. **Cães & Gatos Vet Food**, [s. l], v. 37, n. 267, p. 50-51, nov. 2021.

SIQUEIRA, V. C.; BASTOS, P. A. S. Bem-estar animal para clínicos veterinários. **Brazilian Journal Of Health Review**, [s. l], v. 3, n. 2, p. 1713-1746, 2020.

SPOLADORE, L. G.; ALTMAN, R. F. A.; COTIAS, P. M. T. BUSP: um fibrosarcoma experimental de crescimento lento. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l], v. 71, n. 4, p. 485-492, 1973.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006. 897 p.

TAYLOR, S. *et al.* 2022 ISFM consensus guidelines on management of the inappetent hospitalised cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [s. l], v. 24, n. 7, p. 614-640, jul. 2022.

VANDERHOOF, C. Mirtazapine for cats: overview, dosage & side effects. **All About Cats**, [s. l], 8 sept. 2022. Disponível em: <https://allaboutcats.com/mirtazapine-for-cats>. Acesso em: 25/09/2022.

WILLIAMS, V. S. Mirtazapine pharmacokinetic data and daily dosing. **KindredBio**, [s. l], 6 f, sept. 2019.

WOFFORD, J. A. *et al.* Evaluation of the safety of daily administration of capromorelin in cats. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [s. l], v. 41, n. 2, p. 324-333, oct. 2017.

YOKOYAMA, Masayuki *et al.* Influencing the between-feeding and endocrine responses of plasma ghrelin in healthy dogs. **European Journal Of Endocrinology**, [s. l], v. 152, n. 1, p. 155-160, jan. 2005.

ZOLLERS, B.; RHODES, L.; HEINEN, E. Capromorelin oral solution (ENTYCE®) increases food consumption and body weight when administered for 4 consecutive days to healthy adult Beagle dogs in a randomized, masked, placebo controlled study. **BMC Veterinary Research**, [s. l], v. 13, n. 1, dec. 2016.

ZOLLERS, B.; RHODES, L.; SMITH, R. G.. Capromorelin increases food consumption, body weight, growth hormone, and sustained insulin-like growth factor 1 concentrations when administered to healthy adult Beagle dogs. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [s. l], v. 40, n. 2, p. 140-147, sept. 2016.

ZOLLERS, B. *et al.* Evaluation of the safety in dogs of long-term, daily oral administration of capromorelin, a novel drug for stimulation of appetite. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [s. l], v. 40, n. 3, p. 248-255, 25 sept. 2016a.

ZOLLERS, B. *et al.* A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Clinical Study of Capromorelin in Dogs with Reduced Appetite. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, [s. l], v. 30, n. 6, p. 1851-1857, nov. 2016b.