

# **ANOREXIA E HIPOREXIA EM CÃES E GATOS DOENTES E O USO DE MIRTAZAPINA COMO OREXÍGENO**

## **ANOREXIA AND HYPHOREXIA IN DISEASED DOGS AND CATS AND THE USE OF MIRTAZAPINE LIKE AS OREXYGEN**

### **RESUMO**

Anorexia e hiporexia são condições frequentes em animais doentes, exigindo suporte nutricional específico. Os orexígenos podem ser administrados para induzir consumo alimentar durante curto período de tempo, mas não estão suficientemente avaliados para cães e gatos. Estudos recentes sobre mirtazapina sugerem efeito orexigênico, especialmente em felinos. Desta forma, foi objetivo deste estudo analisar retrospectivamente os efeitos orexigênicos da mirtazapina para cães e gatos, empregada na rotina clínica de um hospital veterinário, verificando sua ação sobre o comportamento alimentar, peso corporal e possíveis efeitos colaterais. Foram avaliados pacientes atendidos em um período de 12 meses, sendo os resultados avaliados pelo teste de Qui-quadrado ( $P < 0,05$ ). Anorexia e hiporexia acometeu 23,9% dos cães e gatos encaminhados ao Serviço de Nutrição Clínica. A mirtazapina se associou ao consumo de alimentos em 67,3% dos pacientes que receberam este medicamento. O delineamento do presente estudo, no entanto, que não incluiu tratamento placebo não permite se chegar a conclusões definitivas, devendo o uso do medicamento ficar reservado à pacientes nos quais a colocação de sonda não for possível. Não se verificaram efeitos colaterais após fornecimento de mirtazapina para cães, mas gatos com doença renal crônica exibiram sinais neurológicos sugestivos de intoxicação.

**PALAVRAS-CHAVE:** estimulante de apetite, ingestão alimentar, nutrição

## **ABSTRACT**

Anorexia are a frequent condition on diseased animals requiring specific nutritional intervention. Orexigenic drugs can be used to stimulate food intake during short period of time, but are not adequately studied for dogs and cats. Recent studies suggested mirtazapine have orexigenic effects, especially on felines. The present study did a retrospective analysis of the effects of mirtazapine administration on food intake of dogs and cats. Animals managed by a Clinical Nutrition Service was evaluated, and mirtazapine effects on food intake, body weight and also possible side effects evaluated. Dogs and cats managed from a period of 12 months were included, and the results evaluated by the Qui-square method ( $P < 0.05$ ). Anorexia affected 23,9% of the dogs and cats consulted by the Clinical Nutrition Services. Mirtazapine administration were associated with food intake on 67,3% of the patients. The study design, however, did not included a control placebo group and due this did not allow for definitive conclusions. This way mirtazapine might be used only when enteral nutrition support with feeding tubes are not possible. No side effects was verified for dogs, but cats with chronic renal disease shown neurological signs described for mirtazapine intoxication.

**KEYWORDS:** appetite stimulation, food intake, nutrition

## **INTRODUÇÃO**

Prevenir ou reverter a desnutrição deve ser um dos principais objetivos de clínicos veterinários ao manejar animais doentes. Anorexia e hiporexia levam diretamente os pacientes a quadros de desnutrição, esta é classificada como a redução do consumo alimentar abaixo 50% do normal em mais de três dias ou a não ingestão de nenhum alimento em pelo menos 48 horas (SAKER;

REMILLARD, 2010). Na rotina clínica, anorexia é uma das principais queixas que leva o proprietário ao veterinário. Diversas alterações clínicas, incluindo doenças metabólicas, inflamação e trauma podem causar este distúrbio. Frente a este cenário, um conjunto de técnicas de realimentação podem ser consideradas para auxiliar no manejo nutricional (DELANEY, 2006).

Uma estratégia comum para tentar realimentar animais anoréticos é oferecer alimento mais palatável ou aumentar seu teor de umidade, gordura e/ou proteína (CASE et al., 2011). O uso de medicamentos que diminuem ou eliminam a dor também pode ser necessário (DELANEY, 2006). A colocação de sondas enterais também deve ser considerada, para evitar que o animal apresente balanço energético negativo (DELANEY, 2006; CASE et al., 2011). A intervenção nutricional com uso de sonda é indicada quando o animal encontra-se há mais de três dias sem se alimentar ou quando apresenta apetite reduzido há mais de cinco dias, ou, ainda, quando se espera que o animal não vá comer nos próximos dois a três dias devido à algum procedimento cirúrgico ou condição clínica, por exemplo (LARSEN, 2012).

O fornecimento de alimento via seringa não deve ser recomendado, pelo fato de aumentar os riscos de aspiração alimentar e ainda causar aversão do animal ao alimento. Nestes casos, o uso de orexígenos podem ser indicado (SAKER; REMILLARD, 2010). Estes podem ser administrados para induzir o consumo alimentar durante curto período de tempo (LARSEN, 2012). Estimulante de apetite que vêm sendo utilizado na medicina veterinária é a mirtazapina (DELANEY, 2006; LARSEN, 2012;).

A mirtazapina é um antagonista pré-sináptico do receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico. Seu uso resulta em aumento das concentrações de norepinefrina, o que

provavelmente contribui para o seu efeito orexigênico, já que a norepinefrina atua em outros receptores  $\alpha$  para estimular o apetite (PLUMB, 2011). Embora usado principalmente como antidepressivo em seres humanos, ela apresenta efeito adicional benéfico de anti-náusea e anti-emético, mediado principalmente pela ação antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> (QUIMBY et al., 2011a).

Em estudo controlado com grupo placebo foi observado aumento significativo no apetite e ganho de peso ( $P=0,02$ ) e diminuição significativa do vômito ( $P=0,047$ ) em gatos doente renal crônicos estáveis que receberam a mirtazapina, sendo esta administrada na dose de 1,88 mg/gato a cada 48 horas durante três semanas (QUIMBY; LUNN, 2013). Seu efeito anti-emético também o torna interessante no manejo nutricional em gatos com doença renal crônica (QUIMBY, 2015).

Apesar de seu mecanismo de ação ainda não ser totalmente conhecido em cães, o fármaco é normalmente administrado em animais que apresentam doença gástrica, insuficiência renal ou em enfermidades que têm tratamentos com efeitos secundários de inapetência e náuseas. Por esta razão, é comumente recomendada em cães tratados com quimioterápicos (GIORGI; YUN, 2012). Foi realizado estudo com mirtazapina em cães saudáveis na dose de 1,17-1,33 mg/kg/dia por via oral com o objetivo de estudar farmacologicamente seus efeitos. Não foram apresentados efeitos adversos, nem se encontraram em situação de angústia ou ansiedade (GIORGI; YUN, 2012), mesmo sendo utilizado dose superior à dose máxima administrada em gatos (QUIMBY, 2011b). De acordo com estes resultados, a mirtazapina pode ser útil não só para o tratamento da anorexia, mas também em uma ampla gama de condições relacionadas com a ansiedade, como a ansiedade de separação canina (OVERALL, 2000).

Na literatura humana está relatado que a eliminação da mirtazapina ocorre pela da urina (75%) e fezes (25%) (DELBRESSINE et al., 1998). O comprometimento renal pode reduzir a eliminação em 30-50% e o hepático em até 30%, o que indica a necessidade de ajustar a dosagem nos casos destas afecções (PLUMB, 2011).

A mirtazapina não deve ser utilizada em pacientes em tratamento com inibidores da monoamina oxidase (por exemplo, selegilina) ou tramadol. Isso porque existe risco maior de se desenvolver a síndrome de serotonina, caracterizada por três tipos de sintomas neuro-excitatórios: hiperatividade neuromuscular, hiperatividade autonômica e estado neurológico alterado (INDRAWIRAWAN; MCALEES, 2014). Em caso de ocorrência da síndrome serotoninérgica, a ciproeptadina (antagonista não seletivo da serotonina) tem sido proposta como antídoto (PLUMB, 2011; INDRAWIRAWAN; MCALEES, 2014). Devido a isto, não se recomenda que a ciproeptadina e a mirtazapina sejam administradas em conjunto como estimulantes do apetite, uma vez que seus efeitos podem ser anulados entre si.

Em razão da falta de dados a respeito da eficácia da mirtazapina, especialmente em cães acometidos por diferentes enfermidades, se propôs este estudo que teve como objetivo analisar os efeitos orexigênicos da mirtazapina em cães e gatos na rotina clínica de um hospital veterinário, mediante análise retrospectiva de sua ação sobre o comportamento alimentar, variação de peso corporal e possíveis efeitos adversos.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foram analisados, de forma retrospectiva, os prontuários de cães e gatos atendidos pelo serviço de Nutrição Clínica do Hospital Veterinário “Governador

Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) – câmpus Jaboticabal, de março de 2016 a fevereiro de 2017. Do total foram selecionados apenas animais que apresentaram anorexia há pelo menos um dia ou hiporexia há dois dias, associado à diversas enfermidades.

Após a realização da anamnese e exame físico foi oferecido alimento aos pacientes para avaliar o interesse e ingestão alimentar. Em bandeja padronizada dispunha-se ração comercial seca misturada à diversos palatilizantes, incluindo creme de leite e ração úmida nas formas de patê e pedaços ao molho. Caso o animal aceitasse pelo menos 50% do oferecido, optava-se por alimentação voluntária.

Nos casos em que o animal consumiu menos de 50% da quantidade oferecida ou não se interessou por alimento, a primeira opção de manejo alimentar foi sempre a colocação da sonda nasoesofágica ou nasogástrica. Como segunda opção de manejo alimentar, empregada exclusivamente quando por qualquer razão a decisão do proprietário foi pelo não emprego de sonda, foi prescrito mirtazapina na tentativa de se promover aumento da ingestão alimentar.

A dose proposta para cães teve por base estudo realizado com cães saudáveis que empregou de 1,17-1,33 mg/kg a cada 24 horas (GIORGI; YUN, 2012). No entanto, como os pacientes apresentavam enfermidades associadas, optou-se por utilizar dose de 0,45 a 0,74mg/kg a cada 24 horas. Para gatos foi utilizada dose proposta por QUIMBY (2011a), que testou em pacientes com doença renal crônica entre 1,88 e 3,75 mg de mirtazapina por gato a cada 48 horas. No entanto, para o presente estudo a dose foi padronizada em 3

mg/animal a cada 72 horas.

Sempre que uma prescrição de dieta foi realizada, tanto comercial quanto caseira, calculou-se a necessidade energética recomendada pelo *Nutrient Requirements of Dogs and Cats* (National Research Council, 2006) para cães adultos inativos ou para gatos adultos com Escore de Condição Corporal (ECC) até 5 ou acima de 5 (Tabela 1). O ECC adotado foi o de escala de 9 pontos (LaFlamme, 1997).

Table 1: Fórmulas para o cálculo da necessidade energética para cães e gatos de acordo com o NRC.

ESPÉCIE ANIMAIS	CÁLCULO DA NECESSIDADE ENERGÉTICA
Cão inativo	$(\text{peso corporal})^{0,75} \times 95$
Gato com ECC até 5	$(\text{peso corporal})^{0,67} \times 100$
Gato com ECC maior do que 5	$(\text{peso corporal})^{0,4} \times 130$

Para análise dos dados foram selecionados apenas os animais que tiveram prescrição de mirtazapina e tiveram ao menos um atendimento de retorno no Hospital Veterinário. Estes foram divididos em três subgrupos: animais que receberam mirtazapina e apresentaram ingestão alimentar; animais que receberam mirtazapina mas não tiveram ingestão alimentar; animais que tiveram recomendação de mirtazapina mas por decisão do proprietário não foi administrado o medicamento. Estes animais foram classificados de acordo com o diagnóstico da enfermidade que apresentavam e as variações em seu peso corporal classificadas em: ganharam mais do que 0,5% de peso corporal; mantiveram peso corporal na faixa entre 0,49 e -0,49%; perderam mais do que 0,5% de peso corporal. Estes dados foram analisado estatisticamente pelo teste de Qui Quadrado ( $P < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Durante o período de um ano foram encaminhados para o setor de Nutrição Clínica 2738 pacientes. Destes, 671 (23,9%) apresentavam sinal clínico

de hiporexia ou anorexia há pelo menos um dia associado a diversas enfermidades. A colocação de sonda enteral para o suporte alimentar foi realizada em 455 (67,8%) pacientes e para 216 animais (32,2%) foi prescrito o uso de mirtazapina.

Destas 216 prescrições, 27/216 (12,5%) eram da espécie felina e 189/216 (87,5%) da canina. Deste total, 86/216 (39,8%) foram excluídos por inconsistência de informações. Totalizaram-se, então, 130/216 (60,2%) indicações de mirtazapina com suficiente acompanhamento do animal.

Dos 130 animais, 113/130 (86,9%) eram cães e 17/130 (13,1%) da gatos. Os cães apresentaram idade media de  $9,55 \pm 4,54$  anos (valores entre três meses e 17 anos), 58/130 (44,6%) eram fêmeas e 55/130 (42,3%) eram machos, com peso corporal médio de  $14,98 \pm 11,71$  kg. Já os gatos tinham idade media de  $10,95 \pm 6,04$  anos (valores entre um e 18 anos), 12/130 (9,2%) eram fêmeas e 5/130 (3,8%) machos, com peso coporal médio de  $3,9 \pm 1,42$  kg em média.

O grupo para o qual mirtazapina foi prescrita, mas esta não foi administrada pelo proprietário totalizou 75/130 (57,7%), sendo 62/75 cães (82,6%) e 13/75 gatos (17,3%). Dentre estes, 24/75 (32%) voltaram a comer em menos de três dias por conta própria e 11/75 (14,7%) proprietários autorizaram a colocação de sonda de alimentação enteral em seus animais. O restante dos animais deste grupo permaneceu recebendo alimentação forçada por opção do proprietário.

Após estas atitudes dos proprietários, permaneceram no estudo 79/216 (36,6%) animais. Destes, 24/79 (30,4%) não receberam a medicação, porém voltaram a se alimentar em menos de três dias e 55/79 (69,6%) receberam a



medicação. Quando as variações de peso corporal foram avaliadas, não se verificou diferenças entre os grupos que recebeu ou não mirtazapina ( $p>0,05$ ), como pode ser observado na Tabela 2.

**Table 2: Classificação dos animais que receberam ou não mirtazapina quanto a variação de peso corporal.**

Variação do peso animal	MIRTAZAPINA		NÃO MIRTAZAPINA	
	Nº de animais	Porcentagem de animais	Nº de animais	Porcentagem de animais
<b>Maior do que 0,5%</b>	22	27,8%	11	13,9%
<b>Entre 0,49 e - 0,49%</b>	10	12,7%	5	6,3%
<b>Maior do que - 0,5%</b>	23	29,1%	8	10,1%

Os animais que receberam a mirtazapina foram, posteriormente divididos em dois grupos, um no qual se verificou ingestão de alimentos, composto por 37/55 (67,3%) pacientes, e outro no qual mesmo com o medicamento não se verificou ingestão de alimentos, integrado por 37/55 (67,3%) pacientes. Pelo Teste de Qui Quadrado ( $p<0,05$ ) foi observado diferença significativa entre estes dois grupos que receberam o medicamento nas variações do peso corporal, com maior ganho e menor perda no grupo que voltou a apresentar ingestão de alimentos ( $P<0,05$ ).

**Table 3: Relação dos animais que apresentaram um efeito positivo para o consumo da mirtazapina, apresentando um aumento no apetite e os animais que não apresentaram um aumento do apetite de acordo com as variações de peso.**

Variação do peso animal	MIRTAZAPINA POSITIVO		MIRTAZAPINA NEGATIVO	
	Nº de animais	Porcentagem de animais	Nº de animais	Porcentagem de animais
<b>Maior do que 0,5%</b>	19	34,5%	3	5,5%
<b>Entre 0,49 e - 0,49%</b>	6	10,9%	4	7,3%
<b>Maior do que - 0,5%</b>	12	21,8%	11	20%

No grupo de animais que apresentou aumento no consumo alimentar após medicação com mirtazapina, 35/37 (94,6%) eram cães e 2/37 (5,4%) gatos. Destes, 5/37 (13,5%) voltaram a apresentar baixa ingestão alimentar quando se suspendeu o medicamento e 1/37 felino (2,7%) apresentou episódio de hiperexcitabilidade, porém com aumento subsequente do apetite. Dos animais que não apresentaram aumento no apetite, mesmo ingerindo o

medicamento, 16/18 (88,9%) eram cães e 2/18 (11,1%) gatos. Ainda sobre estes animais, 7/18 (38,9%) de seus proprietários retornaram para colocação de sonda nasoenteral após a falha do medicamento. Destes, 1/18 (5,6%) felino apresentou um episódio de êmese, seguida de hiperexcitabilidade e sem alteração no apetite.

Os cães e gatos que entraram no estudo apresentaram diversas condições médicas diagnosticadas, incluindo: afecções multissistêmicas, 24/79 (30,4%); doença renal crônica, 12/79 (15,2%); enfermidades hemolinfáticas, 7/79 (8,9%); doenças infecciosas, 5/79 (6,3%); doença não infecciosa do trato gastrointestinal, 5/79 (6,3%); hemoparasitose, 5/79 (6,3%); doença endócrina, 4/79 (5,1%); neoplasia, 4/79 (5,1%); doença em trato respiratório, 2/79 (2,5%); doença em trato reprodutor 2/79 (2,5%); doença cardiovascular, neurológico e hepático com um caso (1/79, 1,3%) em cada. Os dois felinos que apresentaram alteração no comportamento após a administração da mirtazapina foram diagnosticados com doença renal crônica, e o medicamento interrompido.

## **DISCUSSÃO**

De acordo com os resultados, a mirtazapina, quando utilizada na rotina clínica associada a diversas enfermidades, esteve associada ao aumento do apetite em dois terços dos animais que utilizaram o medicamento. Os animais que voltaram a comer por conta própria espontaneamente e o grupo que recebeu mirtazapina e apresentou ingestão de alimentos teve o mesmo padrão de variação do peso corporal, com boa parte dos pacientes mantendo ou ganhando peso. O grupo que recebeu mirtazapina e não apresentou, mesmo assim, consumo de alimentos perdeu peso com maior intensidade, o que retrata sua deficiência nutricional. Uma limitação do estudo, no entanto, é a ausência

de grupo placebo, medicado com substância inerte de modo que o presente delineamento não permite conclusões definitivas. Dentre os animais que receberam mirtazapina e voltaram a se alimentar, não se pode quantificar em qual porcentagem isto foi efeito da mirtazapina ou da resolução da causa de anorexia e retorno espontâneo do apetite. Para isto, seria necessário se estabelecer o grupo controle placebo. A baixa casuística de felinos no estudo pode ser justificada pelo baixo número de atendimento desta espécie no Hospital Veterinário e devido ao fato de que muitos proprietários de gato são bem cuidadosos quanto a condição e qualidade de vida do seu animal, qualquer alteração na ingestão alimentar já é motivo de preocupação (MICHEL, 2001).

Muitas vezes durante os atendimentos algumas barreiras para a colocação de sondas enterais são encontradas. O principal obstáculo na maior parte das vezes é o proprietário, especialmente do cão que não aceita o procedimento. Por vezes, este relaciona a colocação de sondas com estágios terminais da doença, com sofrimento do animal durante e após o procedimento, a algum parente próximo que precisou deste tipo de suporte ou, ainda, aos cuidados de manejo trabalhosos da alimentação e cuidados com o animal (LARSEN, 2012).

Dos animais receberam a medicação e apresentaram aumento do apetite, 12/55 (21,8%) apresentaram perda de peso, isso pode ser justificado pois estes animais poderiam estar em fase de hipermetabolismo, já que seus diagnósticos envolviam principalmente alterações multissistêmicas e processos agudos, nos quais ocorrem mudanças endócrinas expressivas, febre, liberação de citocinas e síntese de tecidos, fazendo com que aumente de forma exacerbada o gasto energético. Como consequência, aumenta-se a

necessidade energética e mesmo que este se alimente de forma regular poderá perder peso corporal (CARCIOFI; FRAGA; BRUNETTO, 2003).

A mirtazapina foi geralmente bem tolerada, especialmente pelos cães que não demonstraram nenhum efeito adverso evidente. Apenas dois gatos apresentaram efeitos adversos como hiperexcitabilidade e êmese; efeitos estes já descritos por FERGUNSON (2016). Ambos os animais foram diagnosticados com doença renal crônica, o que pode ter diminuído a eliminação da mirtazapina (PLUMB, 2011; QUIMBY, 2011a). Estes efeitos não foram associados ao uso de inibidores da monoamina oxidase ou tramadol (INDRAWIRAWAN; MCALEES, 2014).

Dentre os animais nos quais a mirtazapina não induziu aumento do apetite, enfermidades multissistêmicas (44,4%) e afecções crônicas, como doença renal, cardiovascular e do trato gastrointestinal foram as mais significativas. Desta forma, é possível que condição clínica adversa, com doença mais grave tenha influenciado a manutenção da anorexia ou hiporexia, sendo esta limitante para o emprego de orexígenos (ZOLLERS et al., 2016). Frente a doença mais grave, o emprego de sondas enterais parece ser a opção mais relevante de manejo alimentar.

Outra limitação deste estudo é que dado ao reduzido tamanho da população estudada, é pouco provável que acontecimentos adversos raros tivessem sido observados. É necessário uso clínico mais amplo para se avaliar se período prolongado com o medicamento, doses mais elevadas ou seu uso em doenças específicas possa apresentar efeito colateral ou intoxicação (ZOLLERS et al., 2016). Ainda, devido à elevada concentração de mirtazapina na apresentação do medicamento para o homem, este tem que ser manipulado

especificamente para o animal, sendo inconveniente para alguns proprietários.

## **CONCLUSÃO**

Anorexia e hiporexia são condições frequentes na clínica de cães e gatos, podendo acometer mais de 20% dos pacientes. A mirtazapina, quando utilizada na rotina clínica associada a diversas enfermidades pode apresentar resultado orexigênico positivo, favorecendo o consumo de alimentos e a redução da perda de peso. O delineamento do presente estudo, no entanto, não permite se chegar a conclusões definitivas, devendo o uso do medicamento ficar reservado à pacientes nos quais a colocação de sonda não for possível. Se um paciente não retornar a ingerir alimentos satisfatoriamente nos primeiros dias de administração de mirtazapina, a instituição de alimentação enteral por meio de sonda deve ser considerada como método de alimentação preferencial. Não se verificaram efeitos colaterais após fornecimento de mirtazapina para cães, mas gatos com doença renal crônica exibiram sinais neurológicos sugestivos de intoxicação.

## **REFERÊNCIAS**

CARCIOFI, A. C., FRAGA, V. O., BRUNETTO, M. A. Ingestão Calórica e Alta Hospitalar em Cães e Gatos. Revista Educação Continuada. CRMV-SP – São Paulo, v.6, n.1/3. p.16-27, 2003.

CASE, L. P.; DARISTOTLE, L. D.; HAYEK, M. G.; RAASCH, M. F. Canine and Feline Nutrition – A Resource for Companion Animal Professionals. 3 ed. St. Louis: Mosby Elsevier, p. 7, 11, 17, 20, 23 e 25. 2011.

DELANEY, S. J. Management of Anorexia in Dogs and Cats. Veterinary Clinics Small Animal Practice, v. 36, p. 1243-1249, 2006.

DELBRESSINE, L. P. C.; MOONEN, M. E.; KASPERSEN, F. M.; WAGENAARS,

G. N.; JACOBS, P. L.; TIMMER, C.J.; PAANAKKER, J. E.; VAN HAL, H. J.; VOORTMAN, G. Pharmacokinetics and biotransformation of mirtazapine in human volunteers. *Clinical Drug Investigation*, v. 15, p. 45–55, 1998.

FERGUSON, L. E.; MCLEAN, M. K.; BATES, J. A.; QUIMBY, J. M. Mirtazapine toxicity in cats: retrospective study of 84 cases (2006-2011). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 18, n. 11, p. 868-874, 2016.

GIORGI, M.; YUAN, H. Pharmacokinetics of mirtazapine and its main metabolites in Beagle dogs: A pilot study. *The Veterinary Journal*, v. 192, p. 239–241, 2012.

INDRAWIRAWAN, Y; MCALEES, T. Tramadol toxicity in a cat: case report and literature review of serotonin syndrome. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 16, p. 572–578, 2014.

LARSEN, J. A. Enteral nutrition and tube feeding. In: FASCETTI, A. J.; DELANEY, S. J. (Ed.). *Applied Veterinary Clinical Nutrition*. 1. ed. California: Wiley-Blackwell, 2012. p. 329-352.

MICHEL, K. E. Management of anorexia in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 3, p. 3–8, 2001.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (Washington DC, EUA). *Nutrient Requirements of Dogs and Cats*. Washington DC, EUA, p. 28-48, 2006.

OVERALL, K.L., 2000. Natural animal models of human psychiatric conditions: Assessment of mechanism and validity. *Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 24, 727–776.

PLUMB, D. C. *Plumb's veterinary drug handbook*. 7th ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2011.

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, n. 25, p. 985–989, 2011a.

QUIMBY, J. M.; GUSTAFSON, D. L.; SAMBER, B. J.; LUNN, K. F. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats.

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v. 34, p. 388–396, 2011b.

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, v. 197, p. 651–655, 2013.

QUIMBY, J. M. Inappetence in feline chronic kidney disease: exploring etiology and management options. In: Proceedings of the Southern European Veterinary Conference and Congreso Nacional AVEPA , 2015, Barcelona. Disponível em: <  
<https://vetfolio.s3.amazonaws.com/b4/0f/5054b26246648e6011d1ca936239/inapp-etence-in-feline-chronic-kidney-disease-exploring-etiology-and-management-pdf.pdf>>. Acesso em: 18 de março de 2017.

SAKER, K.; REMILLARD, R. L. Critical care nutrition and enteral-assisted feeding. In: HAND, M.S.; THATCHER, C.D.; REMILLARD, R. L.; ROUDENBUSH, P; NOVOTNY, B. J. Small Animal Clinical Nutrition. 5 ed. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute, 2010. p. 439-471.

ZOLLERS, B.; WOFFORD, J. A.; HEINEN, E.; HUEBNER, M.; RHODES, L. A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Clinical Study of Capromorelin in Dogs with Reduced Appetite. The Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 30, p. 1851–1857, 2016.