

MIRTAZAPINA COMO OREXÍGENO EM CÃES: ESTUDO RANDOMIZADO DUPLO-CEGO DE EFICÁCIA

THAIS O. XIMENES, MARIA EDUARDA G. TOZATO¹, ARIEL DE CASTRO¹, BEATRIZ E. BOARINI¹, SUSAN REBECCA F. GOUVEA¹, AULUS C. CARCIOFI¹, STEPHANIE THEODORO

¹Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Unesp, Jaboticabal, SP. 2Universidade Brasil, departamento de produção animal, Fernandópolis, SP.

Contato: thais.ximenes@unesp.br / Apresentador: THAIS O. XIMENES

Resumo: Episódios de hiporexia ou anorexia são frequentes na prática clínica veterinária, especialmente em cães com doenças sistêmicas ou dor crônica, representando desafio terapêutico. A mirtazapina é um orexígeno promissor, mas pouco estudado em cães, com ausência de ensaios clínicos controlados com placebo. Este estudo avaliou a eficácia e o tempo de resposta da mirtazapina no estímulo do apetite em cães com hiporexia ou anorexia aguda. Foram incluídos cães atendidos em um hospital veterinário escola, com hiporexia ou anorexia por até três dias. Em delineamento randomizado crossover duplo-cego, cada animal recebeu, em dias consecutivos, uma cápsula de mirtazapina e outra de placebo, ou vice-versa, e alimento de alta palatabilidade. O tempo médio de resposta a mirtazapina variou entre 110-220 minutos, sem efeitos adversos. O interesse em se alimentar (ingestão ao menos de 25% do fornecido) foi significativamente maior com mirtazapina no primeiro dia ($p=0,03$), entretanto a diferença não se manteve no segundo dia, possivelmente devido a efeito residual da medicação e melhora clínica espontânea. Não houve diferença significativa no consumo calórico entre os tratamentos. A mirtazapina demonstrou-se promissora em estimular consumo em cães com hiporexia e anorexia agudas.

Palavras-Chaves: Anorexia; orexígeno; mirtazapina; placebo

MIRTAZAPINE AS AN APPETITE STIMULANT IN DOGS: A MASKED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Abstract: Episodes of hyporexia and anorexia are common in veterinary practice, posing a significant therapeutic challenge. Mirtazapine is a promising orexigenic agent; however, it has been minimally studied in dogs, and no placebo-controlled clinical trials have been localized. This study evaluated the efficacy and response time of mirtazapine in stimulating appetite in dogs with acute hyporexia or anorexia. Dogs presenting hyporexia or anorexia for up to three days at a veterinary teaching hospital were included. Using a randomized, double-blind, crossover design, each dog received a capsule of mirtazapine and a placebo on consecutive days, in either order, along with highly palatable food. The mean response time to mirtazapine ranged from 110 to 220 minutes, with no observed adverse effects. Interest in eating—consumption of at least 25% of the food provided—was significantly greater with mirtazapine on the first day ($p=0.03$). However, this difference was not maintained on the second day, possibly due to residual drug effects and spontaneous clinical improvement. No significant difference in total caloric intake was observed between treatments. These findings suggest that mirtazapine is an option to stimulate food intake in acute hyporexia and anorexia in dogs.

Keywords: Anorexia; orexigen; mirtazapine; placebo

Introdução: A hiporexia e anorexia em cães preocupam tutores e podem comprometer a recuperação clínica, especialmente em animais hospitalizados. A desnutrição nesses casos pode agravar o prognóstico e prolongar a internação. Estratégias como melhorar a palatabilidade do alimento ou uso de medicamentos orexígenos podem auxiliar na recuperação do apetite (DELANEY, 2006). A mirtazapina, antagonista dos receptores de serotonina e histamina, é utilizada na medicina veterinária por suas propriedades orexígenas e antieméticas, semelhantes às da ondansetrona (ALLEN, 2016). Embora muito empregada em felinos, há lacunas na literatura sobre sua farmacocinética, metabolização e eficácia em cães. Evidências sugerem um clearance mais rápido em cães do que gatos e humanos, influenciando sua ação e duração (GIORGI, 2012; QUIMBY, 2011). Este estudo objetivou avaliar o tempo de resposta e a efetividade da mirtazapina em cães com hiporexia ou anorexia aguda, por meio de um ensaio clínico duplo-cego randomizado.

Material e Métodos: Foram incluídos 25 cães atendidos pelo setor de nutrição clínica de um hospital escola, com hiporexia ou anorexia de até três dias. O estudo seguiu delineamento randomizado duplo-cego e crossover, no qual os cães foram sorteados entre dois grupos: um recebeu Mirtazapina e o outro placebo no primeiro dia, com inversão dos tratamentos no segundo dia. A dose da medicação foi ajustada conforme Plumb (2011) de acordo com o peso corporal: <7 kg receberam 3,75 mg/24h; entre 8 a 15 kg 7,5 mg/24h; de 16 a 30 kg, 15 mg/24 h e >30 kg até 30 mg/24 h. Todos os cães receberam a mesma dieta comercial de alta palatabilidade (4,2 kcal de EM/g, 32% proteína bruta, 20% gordura e 2,5% fibra bruta na matéria seca). O acompanhamento nutricional durou dois dias, sendo realizadas avaliações em que os tutores registraram o horário da administração da medicação, o tempo decorrido até o primeiro consumo de alimento e a porcentagem de ração não ingerida em relação à porção diária calculada. Todos os pacientes seguiram os tratamentos prescritos também pelo setor de Clínica Médica de Pequenos Animais. Os dados foram submetidos ao teste exato de Fisher e teste odds ratio para avaliar a associação entre o tratamento e a resposta alimentar, sendo posteriormente alocados em categorias de acordo com a porcentagem de ração que deixaram de consumir.

Resultado e Discussão: Dos 30 cães recrutados, cinco foram excluídos devido ao não cumprimento das orientações pelos tutores, resultando em 25 animais que concluíram o estudo. Destes, 14 iniciaram no grupo mirtazapina e 11 no placebo. O tempo de resposta entre a administração da medicação e a aceitação do alimento foi de $110 \pm x$ minutos no primeiro dia e

220±x minutos no segundo dia, valores compatíveis com os achados de Giogi & Yun (2012), que relataram pico de concentração plasmática da mirtazapina aos 120 minutos. Comparando os grupos, no primeiro dia houve diferença significativa para interesse por alimento, definido como consumo de ao menos 25% da quantidade estipulada ($p=0,003$) (Figura 1). No segundo dia não houve diferença significativa ($p=0,76$), possivelmente devido à melhora clínica dos pacientes e à recuperação nutricional após o primeiro dia de tratamento. Estudos em felinos indicam efeito residual prolongado da mirtazapina em pacientes doentes crônicos, com duração de 42-72 horas após a administração (QUIMBY, 2013). Isto pode ter influenciado os resultados, visto que 25% dos cães apresentavam doenças renais, 20% afecções hepáticas e 20% eram pacientes oncológicos. O consumo calórico total, no entanto, não variou entre os grupos ($P>0,05$). Nenhum dos cães apresentou efeitos adversos à administração da mirtazapina, sugerindo um perfil de segurança favorável, mesmo em pacientes com comorbidades. A ausência de diferença estatística ($p=0,83$) na quantidade de alimento consumido pode ser atribuída às limitações do estudo, incluindo introdução de uma nova dieta e curto período de acompanhamento.

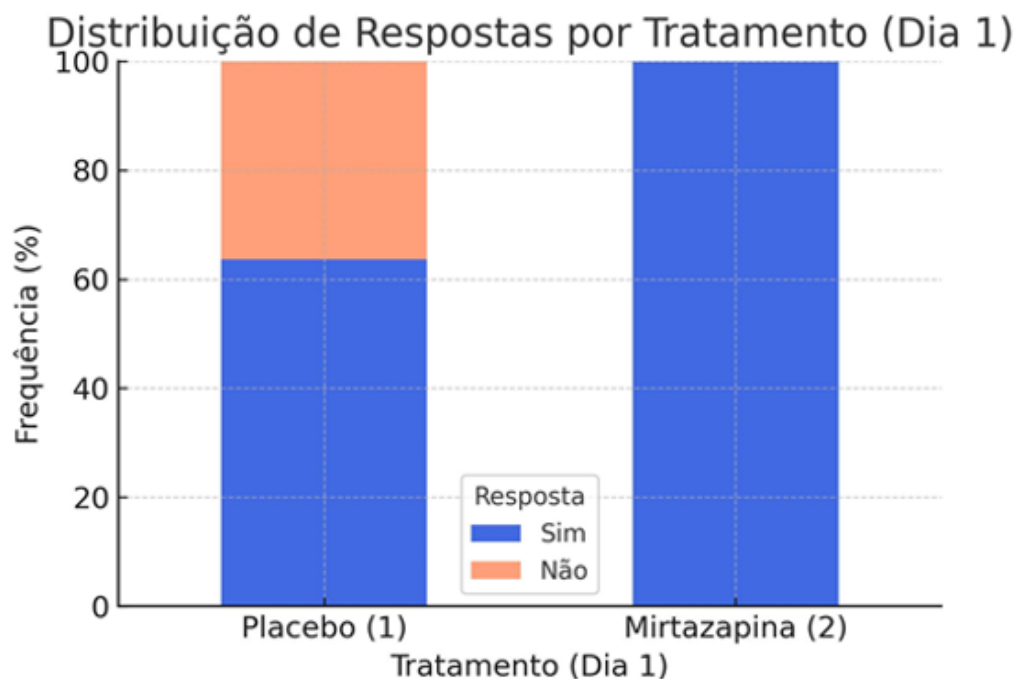


Figura 1: Frequência de aceitação da dieta (sim ou não) pelos pacientes do grupo 1 (placebo) e grupo 2 (mirtazapina) no primeiro dia de tratamento.

Conclusão: A mirtazapina demonstrou ser opção segura no manejo da hiporexia ou anorexia aguda em cães, promovendo resposta rápida quanto a interesse por alimento, sem efeitos adversos detectáveis. No entanto, mais estudos são necessários para se avaliar o efeito e o impacto da condição clínica subjacente na resposta ao tratamento, bem como de sua ação sobre o total de calorias consumidos.

Agradecimentos: Hospital Veterinário “GLN” da FCAV/Unesp, às empresas parceiras BRF Pet, Premier Pet e Royal Canin pelo suporte ao setor de Nutrição e Nutrição Clínica de Cães e Gatos..

Referências Bibliográficas: ALLEN, J. Inappetence in dogs and cats: what's new in its management?. 2016. Disponível em: <<https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.5555/20163321199>>. Acesso em: 26 de janeiro de 2025. DELANEY, S. J. Management of Anorexia in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v. 36, p. 1243-1249, 2006. GIORGI, Mario; YUN, Hyoin. Pharmacokinetics of mirtazapine and its main metabolites in Beagle dogs: a pilot study. *The Veterinary Journal*, v. 192, n. 2, p. 239-241, 2012. CASE, L. P.; DARISTOTLE, L. HAYEK, M.G., RAASCH, M.F. Canine and feline nutrition: A resource for companion animal professionals. 3ed. St. Louis: Mosby. 2010. BRUNETTO, M.A.; GOMES, M. O. S.; ANDRE, M. R.; TESHIMA, E.; GONÇALVES, K. N. V.; PEREIRA, G. T.; FERRAUDO, A. S.; CARCIOFI, A. C. Effects of nutritional support on hospital outcome in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. v. 20, p. 224-231, 2010. DELBRESSINE, L. P. C. et al. Pharmacokinetics and biotransformation of mirtazapine in human volunteers. *Clinical drug investigation*, v. 15, p. 45-55, 1998. 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. QUIMBY, J. M. et al. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 34, n. 4, p. 388-396, 2011.