

**Cristiane de Abreu Estanislau**

*Tratamento farmacológico da  
epilepsia em cães*

Trabalho de Conclusão de Curso de  
Graduação apresentado à Faculdade de  
Medicina Veterinária e Zootecnia da  
Universidade “Júlio Mesquita Filho”,  
Campus Botucatu, SP. Para a obtenção  
do grau de Médico Veterinário.

Preceptor: Prof. Ass. Dr. José Joaquim Tilton Ranzani

Botucatu

2009

**Cristiane de Abreu Estanislau**

*Tratamento farmacológico da  
epilepsia em cães*

Trabalho de Conclusão de Curso de  
Graduação apresentado à Faculdade de  
Medicina Veterinária e Zootecnia da  
Universidade “Júlio Mesquita Filho”,  
Campus Botucatu, SP. Para a obtenção  
do grau de Médico Veterinário.

Área de concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

Preceptor: Prof. Ass. Dr. José Joaquim Tilton Ranzani

Coordenador: Prof. Ass. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA  
INFORMAÇÃO  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
*BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS*

Estanislau, Cristiane de Abreu.

Tratamento farmacológico da epilepsia em cães / Cristiane de Abreu  
Estanislau. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Trabalho de conclusão (bacharelado – Medicina Veterinária) –  
Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e  
Zootecnia, Botucatu, 2009

Preceptor: José Joaquim Titton Ranzani

1. Cão - Doenças 2. Epilepsia

Palavras-chave: cães; epilepsia; convulsão; neurologia.

**ESTANISLAU, CRISTIANE DE ABREU.** *Tratamento farmacológico da epilepsia em cães.* Botucatu, 2009. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

### **Resumo**

A convulsão trata-se de uma manifestação clínica da hiperatividade neuronal anormal do córtex cerebral que varia sua apresentação de acordo com a localização e extensão no cérebro. Uma convulsão típica é caracterizada por um período inicial, o pródrômo, seguido pela aura, *ictus* e, finalmente, pela fase pós-*ictus*. As convulsões podem ser generalizadas ou focais/parciais sendo, as convulsões focais com generalização secundária, o tipo mais comum nos cães. A convulsão é dividida etiologicamente em intracranianas (epilepsia idiopática; secundária/sintomática; criptogênica) e alterações extracranianas. Após a determinação da etiologia das crises convulsivas e análise crítica da frequência, gravidade e da preocupação que estas causam ao proprietário, deve-se tomar a decisão por iniciar ou não a terapia farmacológica anticonvulsivante. Embora o ideal seja a eliminação completa das crises, o objetivo real será a diminuição da frequência e intensidade das crises, sem afetar a qualidade de vida do paciente, tendo os fármacos utilizados efeitos secundários aceitáveis. Desse modo, deve-se considerar a biodisponibilidade do fármaco, as contra-indicações, a toxicidade, a interação medicamentosa, a quantidade de administração diária, a disponibilidade do proprietário e o custo da terapia. As convulsões ficam controladas em cerca de 70 a 80% dos cães tratados apenas com fenobarbital; a adição de um segundo fármaco (geralmente o brometo de potássio) conduz a uma redução em mais de 50% do número de convulsões em 20 a 30% dos cães não controlados. Contudo, aos cães que não respondem a esta terapia, será necessário pensar em alternativas farmacológicas, como a felbamato, gabapentina, levetiracetam, entre outros. Conclui-se então que a terapia de escolha para convulsão em pequenos animais continua sendo o fenobarbital seguido da adição ou não do brometo de potássio.

**Palavras chave:** cães, convulsão, epilepsia, neurologia.

**ESTANISLAU, CRISTIANE DE ABREU. *Epilepsy's medicine treatment in dogs.* Botucatu, 2009. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.**

**Abstract**

Seizure is a clinical manifestation of abnormal neuronal hyperactivity of the cerebral cortex, presentation clinical varies according to the location and extent of the brain. The classic seizure begins with an initial period, named prodrome, followed by the aura, the ictus and finally the post-ictus phase. Seizures can be generalized or focal/partial types. Focal seizures with secondary generalization are the most common type in dogs. The seizure can be divided etiologically in intracranial (idiopathic epilepsy; sintomatic; probably sintomatic epilepsy) and extracranial disorders. After determining the etiology of seizures and critical analysis of the frequency, severity, and worry they cause to the owner, you should make the decision whether to launch an anticonvulsant drug therapy. Although the ideal is the elimination of seizures, the real goal should be to decrease the frequency and intensity of crises, without affecting the quality of life of patients taking the drugs used side effects acceptable. The veterinary should consider the bioavailability of the drug, contraindications, toxicity, drug interactions, the amount of daily administration, the availability of the owner and the cost of therapy. Seizures can be controlled in about 70- 80% of the dogs and in the majority of the cats when treated with Phenobarbital alone. Addition of a second drug (usually potassium bromide), decreases the number of seizures in more that 50% in about 70-80% of dogs. However, approximately 20-30% of dogs are refractory to this treatment. In these cases, it will be necessary to think in other pharmacological alternatives, like felbamate, gabapentin, levetiracetam, zonisamid, among others. It has been concluded that Phenobarbital is the drug of choice for seizures in small animals in addition or not of potassium bromide.

**Keys words:** dogs, seizure, epilepsy, neurology.

# SUMÁRIO

	<b>Página</b>
1. INTRODUÇÃO.....	07
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	07
2.1. Em busca do diagnostico	
2.2. Tratamento	
2.3. Fármacos Anticonvulsionantes	
2.3.1. Fenobarbital	
2.3.2. Brometo de Potássio	
2.3.3. Benzodiazepínicos	
2.3.4. Gabapentina	
2.3.5. Primidona	
2.3.6. Fenitoína	
2.3.7. Levetiracetam	
2.3.8. Zonisamida	
2.3.9. Topiramato	
2.3.10. Felbamato	
3. CONCLUSÃO.....	24
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Causas mais comum de convulsões em cães.....	11
---	----

## **1. INTRODUÇÃO:**

O ataque convulsivo trata-se de uma manifestação clínica da hiperatividade neuronal anormal do córtex cerebral, tálamo ou núcleos da base que varia sua apresentação de acordo com a localização e extensão no cérebro (NELSON & COUTO, 2005, CHRISMAN et.al., 1985). Essas descargas neuronais excessivas que resultam na convulsão podem ser isoladas ou acompanhadas de outras alterações, sendo os diagnósticos diferenciados divididos em intracranianos (epilepsia idiopática; secundária; criptogênica) ou extracraniana (PODELL, 2004).

Uma convulsão clássica se apresenta em quatro fases, o período inicial denominado pródomo, seguido pela aura, *ictus* (convulsão propriamente dita) e finalmente, pela fase pós-*ictus*. Essas convulsões podem ser generalizadas, focais, ou focais com generalização secundária sendo essa última a apresentação mais comum em pequenos animais (CHRISMAN et.al., 1985).

Por meio de um bom exame clínico e dos corretos exames complementares, determina-se a etiologia das crises eliminando os possíveis diagnósticos diferenciados. Com o exato diagnóstico e análise crítica da frequência, gravidade e da preocupação que estas crises causam ao proprietário, deve-se tomar a decisão por iniciar ou não a terapia farmacológica anticonvulsivante. Existem no mercado diversas medicações anticonvulsivantes, com diferentes mecanismos de ação e diferentes protocolos a seguir, portanto, é importante estudar cada caso para então estabelecer um tratamento (PODELL, 2004).

Sendo assim, a presente revisão tem por objetivo apontar os diagnósticos diferenciais que apresentem como sinal clínico a convulsão e discutir as principais terapias anticonvulsivantes na medicina veterinária.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA:**

Ataque, crise, crise epilética, convulsão, etc, são termos usados para definir transtornos de aparecimento súbito que tem como origem a disfunção cerebral. No entanto, é importante definir cada um deles e diferenciá-los

cl clinicamente de uma manifestaão única ou um sinal clínico de uma síndrome (PELEGRINO, 2003).

- Convulsão (manifestao clínica) por definio  toda contrao involuntária da musculatura corporal. Trata-se de contrao es musculares intercaladas com relaxamento muscular. Essas contrao es podem ser tnicas, clínicas, tnico – clínicas ou atnicas; contínuas ou descontínuas (PELEGRINO, 2003). Segundo NELSON & COUTO (2005)  a manifestao clínica da hiperatividade neuronal anormal do córtex cerebral resultando em perda / perturbao da consciência, alterao do tnus muscular, e, freqüentemente mico e defecao involuntária.

- Epilepsia (doena)  uma afeco crnica de etiologia diversa, caracterizada por crises epiléticas recorrentes, eventualmente associadas com diversas manifestao es clínicas (CHRISMAN et. al., 2003).

- *Status epilepticus* caracteriza-se por uma convulsão com durao superior a dez minutos, sem recuperao da consciência ou, quadro de convulsão es múltiplas sem recuperao total da funo neurológica entre esses episódios. É considerada emergência devido à disfuno metabólica que pode por em risco a vida do animal (CHRISMAN et. al., 2003).

É importante estar ciente de todos os conceitos que envolvem a convulsão para então definir o quadro clínico que o paciente apresenta.

Uma convulsão típica é caracterizada por quatro fases, um período inicial, o pródromo, seguido pela aura, *ictus* e, finalmente, pela fase pós-*ictus* (CHRISMAN et al., 1985). O pródromo caracteriza-se por uma alterao comportamental que precede o início de uma convulsão em horas ou dias, como se esconder, permanecer inquieto ou assustado (CHRISMAN et al., 2003). Esses eventos pr-ictais não fazem parte da convulsão propriamente dita já que não estão relacionados com a atividade elétrica anormal observada na eletroencefalografia (THOMAS, 2000).

A aura é o verdadeiro início da convulsão. Neste período, que pode demorar de minutos a horas, o animal demonstra alterao es de comportamento como um comportamento sensitivo ou motor estereotipado (andar, lambar, latir,

etc), padrões autonômicos (salivação, micção, vômito), ou o aumento/diminuição da procura por seu dono. Em animais é bastante difícil diferenciar estas duas primeiras fases, sendo muitas vezes considerada uma única etapa, chamada pré-ictal (PODELL, 2004).

O *ictus* ou período ictal, é a convulsão propriamente dita, manifestada por tônus muscular ou movimento muscular involuntário, comportamentos ou sensações anormais, tendo como duração geralmente de alguns segundos a minutos podendo chegar a dez minutos de duração (PODELL, 2004).

A fase de pós-*ictus* caracteriza-se por um comportamento atípico (devido à exaustão cerebral) e ocorre imediatamente após a convulsão, como inquietação, letargia, cegueira, sede, fome, micção ou defecação de forma inadequada; esta fase pode durar de alguns segundos a várias horas (CHRISMAN et al., 2003).

As crises convulsivas podem apresentar-se isoladas (auto-limitantes), em salva/ grupos ou *cluster* (duas ou mais num espaço de 24 horas) ou contínuas (*status epilepticus*) (THOMAS, 2000); e podem ser divididas em três grandes grupos: as generalizadas, as focais/parciais e, as focais/parciais com generalização secundária; sendo essa última a clínica mais comum encontrada em cães. (PODELL, 2004).

A convulsão generalizada é aquela em que, desde o início, as descargas elétricas afetam bilateralmente os hemisférios cerebrais causando, geralmente, sinais simétricos; e o paciente encontra-se inconsciente. Estes ataques convulsivos podem ser subdivididos em leves ou graves; os generalizados leves (pequeno mal ou crises de ausência) caracterizam-se pelo comprometimento da consciência com atividade motora ausente ou mínima, são dificilmente reconhecidas nos animais (CHRISMAN et. al., 2003). Já nos ataques generalizados graves (grande mal) o paciente apresenta a fase de aura e em seguida torna-se inconsciente, com membros estendidos rigidamente (fase tônica), acompanhados por movimentos clônicos dos membros na forma de corrida ou pedalagem; essas fases podem alternar-se. Pode apresentar também, atividade autônoma durante o icto, incluindo sinais como midríase, sialorréia, micção e defecação. Possui duração total de um a dois minutos podendo chegar a dez minutos (KORNEGAY, 2006).

A convulsão focal/parcial reflete a atividade de um foco convulsivo local em uma área geradora de atividade motora, envolvendo apenas uma porção tálamo-cortical, neste caso o paciente encontra-se consciente (CHRISMAN et. al., 2003). Os movimentos são restritos a uma parte do corpo, como membro ou face, sendo o acometimento da face o mais comum em cães. Frequentemente as crises parciais se propagam, ou seja, tornam-se generalizadas (crise focal/parcial com generalização secundária). As crises focais são invariavelmente adquiridas, secundárias a infecções, traumas, alterações metabólicas ou neoplasias, sendo, o componente focal inicial de extrema importância para o diagnóstico diferencial (BERENDT, 2004).

A hiperatividade neuronal anormal que resulta no ataque convulsivo pode ser isolada ou acompanhada de diversas alterações, tornando fundamental a avaliação geral do paciente (completa anamnese e exame clínico) para listar os prováveis diagnósticos diferenciados sendo eles etiologicamente divididos em intracranianas (epilepsia idiopática; secundária/sintomática; criptogênicas) ou extra cranianas (PODELL, 2004).

#### **Intracranianas:**

- Epilepsia idiopática: manifestação espontânea sem causa aparente que desencadeie. O único sinal da doença são as crises. Pode ter caráter genético (PODELL, 2004).

- Epilepsia secundária/sintomática: como expressão de uma doença cerebral subjacente, as crises estão associadas a outros sinais e o diagnóstico é relativamente simples. Pode ser ocasional, seqüelar ou concomitante a afecção (PODELL, 2004).

- Epilepsia criptogênica: sem aparente relação com um agente causal conhecido, mas com evolução e resposta ao tratamento, com a firme presunção de um dano ou uma causa presente (PODELL, 2004).

#### **Extra cranianas:**

- Síndromes especiais: podem ter as mais diferentes etiologias sendo os mais comuns distúrbios metabólicos e intoxicações sistêmicas (PODELL, 2004).

Tabela 1- Causas mais comum de convulsões em cães (Adaptado de PELEGRINO, 2003):

Intracranianas	Epilepsia Idiopática	
	Epilepsia Sintomática	Desordens hereditárias ou congênitas: - Hidrocefalia - Lisencefalia - Enfermidades metabólicas do armazenamento
		Neoplasia: - Primária ou Secundária
		Inflamatória/Infecciosa: - Raiva, cinomose, meningoencefalite granulomatosa, meningoencefalite eosinofílica, toxoplasmose, etc.
		Traumatismo: - Trauma cranioencefálico
		Vasculopatias: - Isquemia, AVC
		Nutricionais: - Deficiência de tiamina
Epilepsia Criptogênica		
Extracranianas	Síndromes Especiais	Metabólicas: - Hipoglicemia (diabética ou insulinoma) - Hipocalcemia - Encefalopatia hepática - Anastomose porto-cava congênito - Hiperlipoproteinemia - Hipercolesterolemia - Crise urêmica
		Tóxicas: - Chumbo, fosforados, etilenoglicol, clorados, carbamatos, estriçnina, metaldeído, etc.

### 2.1 Em busca do diagnóstico:

A anamnese constitui o aspecto mais importante da avaliação, pois, geralmente, apenas o proprietário observa os eventos convulsivos e, freqüentemente o animal apresenta exame neurológico normal. O clínico precisará apoiar-se na descrição do proprietário para a diferenciação entre convulsões e outras síndromes episódicas, como síncope, narcolepsia, vestibulopatia aguda, entre outros. Uma vez que foi estabelecida a real ocorrência da convulsão, será

dada atenção aos elementos da história que possam contribuir para o plano diagnóstico e terapêutico apropriado (CHRISMAN et. al., 2003).

A idade do paciente é um aspecto valioso, visto que as crises convulsivas hereditárias ou congênitas usualmente têm início antes dos três anos de idade. Pacientes geriátricos com convulsões iniciadas tardiamente têm maior probabilidade de sofrer de uma lesão no sistema nervoso central. A raça também é uma informação útil devido à predisposição racial para certas doenças neurológicas. A história geral deverá ser complementada pelas vacinações recebidas, antecedentes mórbidos, traumatismos, evidência de doença infecciosa, informações relacionadas ao estado de saúde dos contactantes e sobre condições ambientais (suspeita de intoxicação) (PODELL, 2004).

Um cuidadoso exame físico pode revelar a presença de infecção sistêmica, irregularidades cardíacas/respiratórias, traumatismo, nefropatias/hepatopatias e até tumores. O exame oftálmico também é relevante, pois alterações oculares podem ser associadas a diversas desordens sistêmicas e intracranianas, como exemplo o teste de Schirmer para avaliação de ceratoconjuntivite seca em animais positivos para cinomose (PODELL, 2004).

Um completo exame neurológico deve ser realizado no período interictal, atentando-se para o estado mental, reações posturais e de ameaça e para lesões assimétricas, pois podem indicar doença ativa na região tálamo-cortical (PODELL, 2004).

É importante também classificar o tipo de crise convulsiva, em generalizada ou focal, duração da crise, frequência da apresentação e comportamentos interictais, sendo de extrema importância a filmagem desses acontecimentos (PELEGRINO, 2003).

Segundo NELSON & COUTO (2005), quando se trata de alterações intracranianas, deve-se ter em mente os seguintes exames complementares: análise do líquido cefalorraquidiano (neoplasia, meningoencefalite, doença inflamatória); raios-X (traumatismo craniano, neoplasia primária/ metastática); tomografia computadorizada e a ressonância magnética (neoplasia, infarto, edema, hidrocefalia, alterações estruturais). Já quando a alteração é extracraniana deve-se

pensar em exames como: exames sanguíneos (glicemia, sais biliares, colesterol, uréia, etc), exames toxicológicos, entre outros.

Após a determinação da etiologia das crises convulsivas e análise crítica da frequência, gravidade e da preocupação que estas causam ao proprietário, deve-se tomar a decisão por iniciar ou não a terapia farmacológica anticonvulsivante.

## **2.2 Tratamento**

A terapia anticonvulsivante deve ser indicada em animais que apresentem epilepsia sintomática, *status epilepticus*, duas ou mais convulsões isoladas num período de seis meses, duas ou mais convulsões em salva num período de 12 meses, quando a primeira convulsão ocorreu uma semana após um trauma craniano ou se os efeitos pós-*ictus* são severos, tais como cegueira prolongada ou agressividade (PODELL, 2004). As crises resultantes de desordens cerebrais estruturais requerem terapia adicional, que variará dependendo da causa da doença. (NELSON & COUTO, 2005). Em crises de origem extracraniana o uso de anticonvulsivantes deve ser evitado e a terapia deve ser direcionada para a causa primária (PODELL, 1998).

Embora o ideal seja a eliminação completa das crises, o objetivo real deve ser a diminuição da frequência e intensidade das crises, sem afetar a qualidade de vida do paciente, tendo os fármacos utilizados efeitos secundários aceitáveis (THOMAS, 2000).

Sempre que possível, deve ser instituída a monoterapia, de modo a diminuir a prevalência dos efeitos adversos, otimizar o comprometimento do dono, assim como reduzir os custos dos fármacos e da monitoração do paciente. Entre as vantagens da monoterapia está à inexistência de interações medicamentosas, maior previsibilidade das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco, redução dos efeitos adversos e, obviamente, ser mais barata (PODELL, 2004). A resposta ao tratamento e as concentrações terapêuticas dos fármacos devem ser monitorizadas para determinação da dose ideal para cada indivíduo. Se o fármaco inicial revela ser ineficaz mesmo que o nível sérico seja considerado ótimo, então outro fármaco deve ser adicionado ou substituído, ou deve ser considerada a falta de comprometimento do proprietário

ou interações farmacológicas que estejam alterando a biodisponibilidade da droga em questão (NELSON & COUTO, 2005).

Os fatores que influenciam a escolha do fármaco incluem o estado geral do paciente, os custos, tipo de vida do proprietário e a sua disponibilidade, frequência de administração, toxicidade e o tipo e padrão convulsivo exibido pelo paciente (THOMAS, 2000). Apesar de a monoterapia ser preferível, cerca de 20-50% dos pacientes irão necessitar de uma terapia anti-convulsiva múltipla (COCHRANE, 2007).

## **2.3 Fármacos Anti-convulsivos**

### **2.3.1 Fenobarbital:**

Trata-se de um anti-convulsivo de elevada eficácia, bem tolerado tanto em cães como em gatos, eficaz se usado em monoterapia ou em combinação com outros fármacos anti-convulsivos e com uma longa meia-vida (de 48 a 72 horas), podendo ser administrado BID ou TID (BERENDT, 2004). Outra vantagem da utilização do fenobarbital é o seu preço ser relativamente baixo (PODELL, 2004).

O fenobarbital apresenta elevada biodisponibilidade, sendo rapidamente absorvido (2 horas após administração oral) e a concentração plasmática máxima é atingida 4 a 8 horas depois da administração. A ligação às proteínas plasmáticas é de quase 50% e sua metabolização é feita majoritariamente no fígado e aproximadamente um terço é excretado inalterado pela urina (PODELL, 2004). Os efeitos adversos da terapia incluem poliúria/polidipsia, polifagia e incontinência (BERENDT, 2004); depressão, sedação e/ou ataxia nos primeiros 7 a 10 dias de tratamento, mas são solucionados dentro de 10 a 21 dias (Nelson & Couto, 2005); hepatotoxicidade, pancreatite e raramente supressão severa da medula óssea. Deste modo, deve efetuar-se um hemograma controle no primeiro e terceiro mês após início do tratamento para avaliar possíveis alterações que são normalmente reversíveis (COCHRANE, 2007).

A administração por via oral controla freqüentemente os ataques convulsivos dentro de 72 horas, caso não controle no prazo de 7-14 dias deve-se aumentar a dosagem. A dose inicial para cão é de 2 a 2.5 mg/kg VO BID (NELSON & COUTO, 2005; PODELL, 2004), podendo chegar até 5 mg/kg a

cada 12 horas (CHRISMAN et al., 2003), alguns pequenos cães necessitam de até 8mg/kg para atingir níveis terapêuticos séricos. Se for necessário um rápido controle das convulsões (caso de *cluster*) pode-se administrar uma dose de até 12 mg/kg num espaço de 24 a 48 horas atingindo rapidamente os níveis séricos, mas isto leva a uma sedação transitória (OLBY, 2005).

Devido à longa meia-vida, são necessárias cerca de duas semanas até a estabilização dos níveis séricos, sendo este o momento ideal para se proceder à sua primeira monitoração. A concentração sérica ótima do fenobarbital é de 15-40 µg/ml (geralmente conseguido com 7-10 dias de tratamento), porém níveis abaixo dos 23 µg/ml são muitas vezes insuficientes para obter e manter um controle adequado. Por outro lado, níveis acima dos 32 µg/ml podem levar alterações comportamentais, efeitos adversos excessivos e aumentar o risco de hepatotoxicidade (QUESNEL, 2005). Há ainda pacientes que não apresentam convulsões mesmo com valores séricos abaixo dos ideais. Nestes casos, a dosagem do fenobarbital só deve ser ajustada se a atividade convulsiva for reiniciada (BERENDT, 2004).

As potenciais interações farmacológicas em pacientes tratados com fenobarbital devem ser previstas pelo médico veterinário (CHRISMAN et al., 2003). Medicamentos que possuem elevada ligação às proteínas plasmáticas (digoxina, antiinflamatórios não esteroidais, etc) irão competir com o anticonvulsivante resultando em maior fração livre da droga no sangue e, conseqüentemente, a possível sedação excessiva do animal (PODELL, 1998). Os fármacos metabolizados por via hepática tem sua biotransformação acelerada, podendo deste modo, diminuir os seus efeitos sistêmicos quando administrados concomitantemente. Fármacos que inibam as enzimas microsossomal (cimetidina, ranitidina, etc) podem inibir de forma drástica o metabolismo do fenobarbital, resultando num aumento de suas concentrações séricas e potencializando sua toxicidade (NELSON & COUTO, 2005).

Freqüentemente, o único sinal de toxicidade iminente é uma diminuição constante da concentração de albumina, apesar dos valores se manterem entre os limites de referência. Como grande parte do fenobarbital se encontra ligado a

proteínas, à medida que a albumina diminui devido ao baixo metabolismo protéico, os níveis de fenobarbital irão conseqüentemente aumentar sem que haja aumento concomitante da dose por via oral, ou seja, a hipoalbuminemia leva ao aumento dos níveis de fenobarbital, e, conseqüentemente sua hepatotoxicidade (PARENT, 2004).

Em alguns casos, a disfunção hepática é significativa sendo necessária a redução ou suspensão do fenobarbital da terapia anti-convulsiva. Na maioria das vezes, a disfunção hepática é reversível quando detectada precocemente e suspenso o medicamento, mas também pode ser irreversível e mesmo fatal (THOMAS, 2000).

É importante ressaltar que a interrupção abrupta do tratamento anti-convulsivo, pode resultar em *status epilepticus* fatal ou em recorrência de convulsões mais difíceis de controlar (OLBY, 2005). Na necessidade da interrupção da terapia com fenobarbital, deve-se efetuá-la se lentamente, com duração total de cerca de 16 semanas. Apenas nos casos de supressão da medula óssea ou doença hepática severa a interrupção deve ser rápida (COCHRANE, 2007).

A capacidade individual de metabolização do fenobarbital é bastante variável, por isso sua dosagem não deve ser diretamente relacionada com a eficácia, assim, a concentração sérica deve ser mensurada e a dose ajustada de acordo com os níveis séricos e com a frequência das convulsões observadas (BERENDT, 2004).

As concentrações séricas do fenobarbital devem ser avaliadas, preferencialmente pela manhã, em jejum (evitando flutuações de absorção diurnas ou induzidas pela dieta), nos dias 14, 45, 90, 180 e 360 após o início da terapia, e, posteriormente, a cada seis meses. A monitoração deve ser repetida em caso de convulsão ou alteração na dosagem do medicamento (PODELL, 2004).

As convulsões são controladas em 70 a 80% dos cães. No entanto, caso continuem a ocorrer numa frequência e severidade inaceitáveis, apesar das concentrações séricas serem adequadas, deve-se considerar uma terapia combinada com outros fármacos. A adição de um segundo fármaco (geralmente o

brometo de potássio) resulta no controle de mais de 50% desses cães (NELSON & COUTO, 2005).

### **2.3.2 Brometo de Potássio:**

O brometo de potássio tem vindo a substituir o fenobarbital como fármaco anti-convulsivo de primeira escolha em cães (QUESNEL, 2005), uma vez que não provoca toxicidade hepática e os seus efeitos adversos são completamente reversíveis com a interrupção da sua administração (PLATT, 2005).

O efeito anti-convulsivo para as convulsões generalizadas é tão eficaz como o fenobarbital. Contudo, desde cedo, o brometo de potássio tem sido associado ao fenobarbital, e pode ser que seja desta combinação de ambos os fármacos que a torne tão eficaz (PARENT, 2004). O brometo de potássio controla aproximadamente 80% dos cães epiléticos, sendo muitas vezes eficaz em cães refratários a terapia com fenobarbital. Quando altas doses de brometo de potássio são associadas a doses baixas de fenobarbital, aproximadamente 95% dos cães convulsivos conseguem ser controlados (PLATT, 2005).

O mecanismo de ação não está ainda bem esclarecido, possui rápida absorção quando administrado oralmente e não se liga às proteínas plasmáticas, podendo deste modo difundir-se livremente pelas membranas (BERENDT, 2004). A meia-vida é prolongada, sendo aproximadamente 25 dias nos cães e 11 dias nos gatos (Nelson & COUTO, 2005). Conseqüentemente, são necessários cerca de quatro meses para que se atinjam níveis séricos constantes após o início da terapia. O brometo de potássio é excretado por via renal e é dependente da ingestão de cloro na dieta, já que este compete com a excreção dos brometos (BERENDT, 2004). À medida que a percentagem de cloro na dieta aumenta, a absorção do brometo diminui e sua excreção renal aumenta, resultando numa redução dos níveis séricos de brometo de potássio (CHANDLER, 2006). Sendo assim, a meia-vida do brometo de potássio pode ser variável, pois é dependente do conteúdo de sal na dieta e da função renal do paciente, torna-se fundamental a regularidade da ingestão de sal na dieta desse paciente (OLBY, 2005).

Pode ser administrado numa única dose diária e a sua terapia não é dispendiosa para o proprietário (QUESNEL, 2005). Outra vantagem é a

possibilidade da redução do uso de fármacos metabolizados no fígado, reduzindo a incidência de hepatotoxicidade (PODELL, 1998).

Os efeitos adversos no cão são polidipsia, polifagia (com hiperlipidemia secundária), sedação, ataxia e sinais gastrointestinais, como vômito (CHANDLER, 2006). A irritabilidade gastrointestinal pode ser diminuída se o brometo de potássio for administrado juntamente com a comida ou dividindo a dose diária em duas doses (QUESNEL, 2005; CHANDLER, 2006). Pode ainda ocorrer uma sedação dramática em cães tratados concomitantemente com fenobarbital, mas que pode ser diminuída se a dose de fenobarbital for reduzida em 25% (NELSON & COUTO, 2005).

Os sinais de intoxicação por brometo podem ser vistos em cães com insuficiência renal e incluem ataxia, depressão, estupor, anisocoria, fraqueza dos membros posteriores, sinais dermatológicos e sinais gastrointestinais como anorexia, vômito e constipação (BERENDT, 2004; PLATT, 2005). Se ocorrer uma neurotoxicidade mais severa, pode-se administrar uma solução salina intravenosa de modo a aumentar a excreção renal de brometo (NELSON & COUTO, 2005).

Deve-se atentar a associação da terapia do brometo de potássio a fármacos que alterem a excreção renal (diuréticos, fluidos contendo cloreto de sódio), pois podem alterar a biodisponibilidade dos brometos (BOOTHE, 2004).

A dose inicial de brometo de potássio para cão é de 40 mg/kg/dia se usado em monoterapia e 30 mg/kg/dia se usado como adjuvante na terapia com fenobarbital (CHANDLER, 2006). Nos casos em que o brometo de potássio é o único anti-convulsivo usado (convulsões severas/progressivas, ou hepatotoxicidade grave com necessidade de troca medicamentosa imediata) a dose inicial de brometo de potássio deve ser de 60 a 80 mg/kg VO BID juntamente com a comida durante 5 dias, atingindo rapidamente as concentrações séricas terapêuticas. As doses são então reduzidas para dose de manutenção de 15 mg/kg VO BID (adjuvante na terapia com fenobarbital) ou 20mg/kg VO BID (monoterapia) administrada juntamente a comida (NELSON & COUTO, 2005).

A desvantagem do fármaco é sua longa meia-vida (3 a 4 semanas) levando a um período de tempo prolongado (4 a 5 meses) para atingir níveis séricos constantes e o efeito anti-convulsivo máximo seja obtido para a dose administrada (QUESNEL, 2005). Sendo assim, as concentrações séricas do brometo de potássio devem ser avaliadas após o primeiro mês de tratamento e as 8-12 semanas, quando a concentração sérica atinge o seu máximo (PODELL, 2004). O objetivo é obter um nível sérico entre 1200-2000 µg/ml, idealmente 1500 µg/ml, se o brometo de potássio for usado como adjuvante na terapia com fenobarbital. Se usado em monoterapia o ideal é obter níveis séricos entre 2500-3000 µg/ml (BERENDT, 2004). Se o nível de brometo de potássio for superior a 3000µg/ml, pode desenvolver-se toxicidade (PODELL, 2004).

A decisão de iniciar um tratamento com fenobarbital ou brometo de potássio ou ainda com uma combinação dos dois fármacos, deve considerar determinados fatores. Por exemplo, em cães jovens, a terapia com brometo de potássio seria ideal, adicionando fenobarbital somente se necessário, de modo a minimizar o tempo de administração de um fármaco hepatotóxico. Por outro lado, em animais que apresentam convulsões severas ou em *cluster*, é geralmente preferível iniciar um tratamento com fenobarbital, uma vez que os níveis séricos podem ser atingidos rapidamente. Nos casos de indisponibilidade de administração a cada 12 horas o brometo de potássio será o fármaco de eleição, já que pode ser administrada uma única vez por dia. Animais com doença hepática não devem ser tratados com fenobarbital, tal como se deve evitar administrar brometo de potássio em cães com histórico de pancreatite (OLBY, 2005).

A maioria dos casos tem sucesso no tratamento com os anti-convulsivos de primeira escolha (fenobarbital e/ou brometo de potássio), no entanto em cerca de 20-30% não respondem a esta terapia. Pode-se optar então por aumentar a dosagem, porém nem sempre é possível devido aos efeitos adversos e à toxicidade que provocam, sendo então necessário pensar em alternativas farmacológicas (VOLK ET AL., 2007).

### **2.3.3 Benzodiazepínicos:**

Os benzodiazepínicos não são muito utilizados como anti-convulsivos de manutenção no cão. Apesar de possuírem excelentes propriedades anti-convulsivas, o seu uso em longo prazo, não é eficaz, devido à meia-vida curta e ao rápido desenvolvimento de tolerância (5-7 dias) ao seu efeito. Este grupo de fármacos está indicado no manejo de convulsões agudas e no *status epilepticus* (BERENDT, 2004).

O diazepam é o benzodiazepínico mais usado em Medicina Veterinária sendo ótimo no tratamento de emergência de convulsões quando administrada por via endovenosa ou retal (PODELL, 2004). A interrupção súbita de diazepam, após um tratamento prolongado, pode por sua vez provocar convulsões com sinais de abstinência como tremores, anorexia e perda de peso (CHRISMAN et al., 2003).

Para o tratamento do *status epilepticus*, o diazepam é administrado na dose de 0.5 mg/kg IV ou via retal, podendo repetir-se de 10 em 10 minutos, até perfazer 3 administrações. No tratamento pré-ictal a dose é de 2 a 15 mg VO TID com início após a primeira convulsão (TENNANT, 2005). Outros benzodiazepínicos que podem ser utilizados são o clonazepam e o clorazepate, fármacos muito similares ao diazepam: apresentam alta eficácia, curta duração, são dispendiosos, e, comumente é desenvolvida tolerância (NELSON & COUTO, 2005).

Tem com efeito adverso mais comum a sedação, além limitar a eficácia num tratamento emergencial (NELSON & COUTO, 2005).

#### **2.3.4 Gabapentina**

A gabapentina é um fármaco anti-convulsivo utilizado primariamente como adjuvante na terapia de convulsões parciais com ou sem generalização secundária em pacientes humanos (THOMAS, 2000). Em cães com epilepsia idiopática refratária tem se mostrado eficiente como adjuvante na terapia com fenobarbital e/ou brometo de potássio, diminuindo a freqüência das convulsões em aproximadamente 50% dos casos (PODELL, 2004). Trata-se também de um fármaco alternativo para pacientes sensíveis aos efeitos do fenobarbital e/ou do brometo de potássio, e pode ter benefícios adicionais devidos a sua curta meia-

vida (3-4 horas), como possuir uma rápida ação terapêutica e prevenir possíveis ataques em salva/grupo (GOVENDIR et al., 2005).

No cão é bem absorvida oralmente, atingindo os valores séricos máximos 2 horas após a administração oral (GOVENDIR et al., 2005), possui uma biodisponibilidade de aproximadamente 80%, com excreção exclusiva por via renal (CHANDLER, 2006), não induzindo interações farmacológicas com drogas de metabolismo hepático, o que se torna vantajoso em cães com doença hepática subjacente (PODELL, 1998). A meia-vida curta torna difícil a manutenção da concentração sérica sem que haja administração freqüente (GOVENDIR et al., 2005).

A dose inicial é de 10 mg/kg SID, aumentando depois para 10 mg/kg TID após vários dias (CHANDLER, 2006). É preciso ter atenção com os pacientes insuficientes renais, pois podem necessitar de doses reduzidas de gabapentina (PODELL, 2004). As principais desvantagens são a sedação, elevada freqüência de administração e o custo dispendioso (GOVENDIR et al., 2005). GAVENDIR (2005) relatou uma paniculite estéril num cão após tratamento com gabapentina por 18 meses, que foi resolvida após suspensão do fármaco.

### **2.3.5 Primidona**

A primidona é uma droga anti-convulsivante metabolizada no fígado em ácido feniletilmalônico e fenobarbital (PODELL, 2004). A taxa de conversão da primidona em fenobarbital é de 4 para 1, sendo mais de 85% do seu efeito anti-convulsivo atribuído ao fenobarbital (BERENDT, 2004). No cão a dose de primidona é de 15-22 mg/kg VO BID. O uso de primidona em cães resultou em lesões hepáticas progressivas sendo mais comuns do que as descritas para o fenobarbital (PLATT, 2005), e aliado ao fato deste fármaco ser mais caro do que o fenobarbital faz com que o fenobarbital seja preferível à primidona (BERENDT, 2004).

### **2.3.6 Fenitoína**

A fenitoína, ou difenilhidantoína, possui um potente efeito anti-convulsivo, sem provocar sedação. No entanto, devido sua propriedade farmacocinética, como curta meia-vida e a baixa absorção pelo trato

gastrointestinal canino, faz com que não seja um anti-convulsivo eficaz, pois é difícil manter as concentrações terapêuticas nesta espécie. Pode ser usada no tratamento de *status epilepticus* na dose de 2 a 5 mg/kg administrada lentamente por via endovenosa (BERENDT, 2004).

### **2.3.7 Levetiracetam**

O levetiracetam é o anti-convulsivo melhor tolerado nos humanos em estudos clínicos efetuados. Foi classificado como sendo altamente eficaz como fármaco adjuvante no tratamento de pacientes humanos com convulsões parciais refratárias (PODELL, 2004). No cão, tem demonstrado ser eficaz como adjuvante no controle de convulsões generalizadas (PODELL, 2004). Pode ser utilizado associado ao fenobarbital e/ou brometo de potássio ou como único agente anti-convulsivo (RUSBRIDGE, 2005).

O perfil farmacocinético do levetiracetam demonstra estar próximo de ser um anti-convulsivo “ideal”. Possui boa biodisponibilidade quando administrado oralmente (100%), adquirindo rapidamente níveis terapêuticos, além de possuir baixa ligação às proteínas plasmáticas e metabolismo não indutor/inibidor de enzimas hepáticas. A meia vida no cão é de cerca de 3 a 5 horas, o que requer uma administração freqüente (VOLK et al., 2007). A dose para o cão é de 5-30 mg/kg VO TID. Os níveis séricos terapêuticos ainda não foram estabelecidos. Como a maioria dos novos fármacos anti-convulsivos, o principal fator limitante do seu uso é o preço elevado (CHANDLER, 2006).

### **2.3.8 Zonisamida**

Trata-se de um fármaco eficaz e bem tolerado nos cães com convulsões generalizadas recorrentes e refratárias à terapia com fenobarbital ou brometo de potássio (PODELL, 2004). Possui uma farmacocinética favorável, uma vez que sofre uma absorção rápida e completa após a administração oral (KORTZ, 2005). Possui meia-vida de cerca de 15 horas no cão, permitindo uma administração oral de 12 em 12 horas (VON KLOPMAN et al., 2007). Aproximadamente 80% do fármaco é excretado na urina, sofre metabolismo hepático mínimo e possui um reduzido potencial para interações farmacológicas (COCHRANE, 2007). A dose recomendada no cão é de 10 mg/kg VO BID, quando como fármaco adjuvante. As

concentrações séricas no cão devem obedecer ao intervalo de referência de 10-40 µg/mL (VON KLOPMAN et al., 2007).

Estudos revelam ser um fármaco seguro quando administrado de forma crônica (KORTZ, 2005), sendo os efeitos adversos descritos de ligeira sedação, ataxia e inapetência. O preço é um fator limitante deste fármaco (PODELL, 2004).

### **2.3.9 Topiramato**

Fármaco eficaz contra as convulsões parciais e generalizadas, tanto em estudos humanos como em animais. O topiramato é bem absorvido após a administração oral (PODELL, 2004), a meia-vida varia entre 2 a 4 horas após múltiplas doses e a sua farmacocinética sugere que mais de 90% é excretado inalterado pelos rins. A dose recomendada é de 5-10 mg/kg VO BID. Deve iniciar-se a terapêutica com doses mais baixas para prevenir possíveis efeitos adversos tais como distúrbios gastrointestinais, irritabilidade ou ataxia (KORTZ, 2005). Contudo, ainda não foram efetuados estudos no cão para avaliar sua toxicidade. Tal como os outros novos anti-convulsivos tem como inconveniente o seu preço elevado.

### **2.3.10 Felbamato**

Tem sido utilizado com sucesso no tratamento de convulsões parciais no cão (OLBY, 2005). Geralmente é administrado em combinação com o fenobarbital e/ou brometo de potássio com tudo, já foram documentados casos em que foi utilizado como monoterapia em cães com convulsões parciais (KORTZ, 2005).

No cão é excretado por via renal, sofrendo algum grau de metabolismo hepático (COCHRANE, 2007; PODELL, 1998), sua meia-vida é de cerca de 6 horas (PODELL, 1998). A dose inicial recomendada é de 15-20 mg/kg VO TID, e pode aumentar em 15 mg/kg a cada duas semanas até que as convulsões estejam controladas adequadamente, podendo atingir-se doses até 70 mg/kg TID (OLBY, 2005). Em pacientes humanos tratados com felbamato, foram descritos casos de anemia aplástica e hepatotoxicidade (KORTZ, 2005), nos cães observa-se hepatotoxicidade sendo contra-indicado em hepatopatas (OLBY, 2005), sendo recomendada a monitoração dos perfis bioquímicos a cada 4 a 6 meses de

tratamento (KORTZ, 2005). O intervalo terapêutico corresponde a 25-100 mg/L podendo ser aferido 1-2 semanas após o início do tratamento. Tem como principais benefícios o fato de não causar sedação e o mecanismo de ação ser diferente do fenobarbital e do brometo de potássio, conseqüentemente, poderá ser eficaz quando ambos falharem na terapia anti-convulsiva (OLBY, 2005). Por outro lado, as grandes desvantagens são a necessidade de administração três vezes por dia e o seu custo ser elevado (KORTZ, 2005).

### **3. CONCLUSÃO:**

A terapia de primeira escolha em pequenos animais ainda é o fenobarbital. Caso não consiga estabelecer um bom controle das convulsões ou se o animal começar a apresentar efeitos colaterais a esse fármaco, deve-se associar brometo de potássio reduzindo assim a dose de fenobarbital, sendo essa associação altamente eficaz. Se mesmo assim não for possível atingir um controle satisfatório das crises convulsivas, deve-se tentar terapias alternativas associando-se outros fármacos, como a gabapentina, felbamato, levetiracetam ou a zonisamida.

O diazepam é um fármaco anti-convulsivo extremamente eficaz em terapias emergências, sendo utilizado no período ictal ou no *status epilepticus*.

Seria interessante, portanto, estabelecer a eficácia, efeitos adversos e vantagens das novas drogas de escolha quando usada em monoterapia ou associada a outros fármacos anti-convulsivos.

### **4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

BERENDT, M. Epilepsy. In: VITE, C.H. (Ed.). *Braund's clinical neurology in small animals: localization, diagnosis and treatment*. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2004.

BOOTHE, D.M. Bromide: the "old" new anticonvulsant. In: WORLD CONGRESS OF THE WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 29., 2004., Rhodes. *Proceedings...* Rhodes: WSAVA, 2004.

CHANDLER, K. Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *The Veterinary Journal*, v.172, p.207-217. 2006.

CHRISMAN, C.; MARIANI, C.; PLATT, S.; CLEMMONS, R. Crisis. In: GIANDOMENICO, N. (Ed.). *Manual de neurologia pratica*. Barcelona: Multimédica, 2003. p. 84-111.

CHRISMAN, C.L. *Neurologia dos pequenos animais*. São Paulo: Roca, 1985.

COCHRANE, SM. Update on seizures in the dog and cat. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 32., 2007, Sydney. *Proceedings...* Sydney: WSAVA, 2007.

GOVENDIR, M.; PERKINS, M.; MALIK, R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Australian Veterinary Journal*, v.83, p.602-608, 2005.

KORTZ, G. From gold beads to keppra: an update on anticonvulsant therapy. In: ANNUAL VETERINARY NEUROLOGY SYMPOSIUM, 2., 2005, Davis. *Proceedings...* Davis, USA, 2005.

LECOUTEUR, RA. Approach to the seizure patient. In: ANNUAL VETERINARY NEUROLOGY SYMPOSIUM, 2., 2005, Davis. *Proceedings...* Davis, USA, 2007.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Seizures. In: \_\_\_\_\_. *Manual of small animal internal medicine*. 2ed. St. Louis: Elsevier Mosby, 2005. p. 991-1004.

OLBY, N. Seizure management: diagnostic and therapeutic principles In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2005, Orlando. *Proceedings...* Orlando, Florida, 2005. p.567-570.

PARENT, J. RECURRENT Seizures in the dog. In: WORLD CONGRESS OF THE WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 30., 2004, Cidade do México. *Proceedings...* Cidade do México: WSAVA, 2005.

PELLEGRINO, F. Epilepsia e síndromes epiléticas. In: PELLEGRINO, F.; SURANITI, A.; GARIBALDI, L. *Síndromes neurológicas em cães e gatos*. St. Louis: Mosby, 2003. p.192-215.

PLATT, S.R.; HAAG, M. Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases. *Journal of Small Animal Practice*, v.43, p.151-153, 2002.

PODELL, M. Antiepileptic drug therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v.13, p.185-192. 1998.

PODELL, M. Seizures. In: PLATT, S.R.; OLBY, N.J. (Eds.). *BSAVA Manual of canine and feline neurology*. 3.ed. Oxford: Blackwell Publishers, 2004. p.97-112.

QUESNEL, A.D. Seizures. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat*. 5.ed. St. Louis: Missouri, 2003. p.164-170.

RUSBRIDGE, C. Diagnosis and control of epilepsy in the cat. *In Practice*, v.27, p.208-214, 2005.

TENNANT, B. *BSAVA small animal formulary*. 5.ed. Dorset: British Small Animal Veterinary Association, 2005. p. 86-87.

THOMAS, W.B. Idiopathic epilepsy in dogs. In: THOMAS, W.B.(Ed.). *The veterinary clinics of north america small animal practice: common neurological problems*. Philadelphia: Saunders Company, 2000. p.183- 203.

VOLK, H.A.; MATIASEK, L.A.; FELIU-PASCUAL, A.L.; PLATT, S.R.; CHANDLER, K.E. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *The Veterinary Journal*, v.176, p.310-319, 2007.

VON KLOPMANN, T.; RAMBECK, B.; TIPOLD, A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, v.48, p.134-138, 2007.