

Laiz Farnezi da Rocha

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Araçatuba

2013

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de
Medicina Veterinária da Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de
Araçatuba, para obtenção do grau de Médico
Veterinário.

Aluna: Laiz Farnezi da Rocha
Supervisor: Professor Ass. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos

Araçatuba
2013

ENCAMINHAMENTO

“Encaminhamos o presente Trabalho de Conclusão de Curso para que o Conselho de Estágios Curriculares tome as providências cabíveis às bancas examinadoras do mesmo”

Laiz Farnezi da Rocha

Professor Ass. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos

Araçatuba
2013

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus e a São Judas Tadeu, por todas as vezes em que tive minhas preces atendidas e pelas bênçãos concedidas, agradeço pelas vitórias que me engrandeceram e pelas derrotas que me fizeram crescer.

Agradeço a minha mãe Miriam, que também sempre foi meu pai, minha melhor amiga e conselheira, agradeço à guerreira que abdicou dos seus próprios sonhos para tornar reais os meus. Obrigada mãe, pela mulher, amiga, heroína e mestra que é, pois ao seu lado tive forças para chegar onde cheguei, a senhora é minha “mulher maravilha”, meu maior exemplo e minha vida.

Agradeço à minha família que sempre esteve ao meu lado em todas as minhas decisões, me fortalecendo a cada dia.

Agradeço aos tesouros que Deus colocou em minha vida: meu gordo Marley, que me ensinou a arte do amor incondicional, e que nenhuma dificuldade é maior do que podemos suportar; minha princesa Sasha, que me ensinou que nem todo melhor amigo precisa, necessariamente, falar para dar os melhores conselhos, hoje você é a estrelinha mais brilhante do céu; meus pequenos Dudu e Gabi que alegram os meus dias sem exigir nada em troca. Vocês me dão a certeza de que fiz a escolha certa.

Agradeço aos meus amigos, mais do que isso, meus melhores amigos: Lígia, Ana Cláudia, Caroline, William, Gustavo e Wilson. Vocês são a prova de que as pessoas entram em nossas vidas por acaso, mas não é por acaso que elas permanecem. Agradeço aos amigos que (re)encontrei durante a faculdade (Camilla, Adriana, Nathália, Heitor, Daniela e Leandro), obrigada pelos risos, pela luta diária, pelo apoio, por dividirem comigo a suas histórias e me ajudarem a construir a minha.

Agradeço ao meu amigo e companheiro Roberto, por me guiar e lutar pela minha felicidade, por me dar a certeza de nunca estar só. Obrigada por estar comigo nas alegrias e tristezas, você é minha paz.

Por fim, agradeço ao meu orientador Prof^o Paulo Patto pela paciência e dedicação todos esses meses, e aos meus mestres de toda uma vida que foram e são minha base: Miriam Farnezi, Celso Oliveira, Maria Cecília Luvizotto, Daniela Rozza, Guilherme Nogueira, Roberto Carvalhal, Dr Wilson, Luciana Ciarlini, Flávia Eugênio, Alexandre Andrade, Alício Martins, Fabiano Cadioli, Mary Marcondes e Wagner Luis.

SUMÁRIO

REVISÃO SISTEMÁTICA	06
RESUMO	07
INTRODUÇÃO	08
MATERIAL E MÉTODOS	11
RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
CONCLUSÃO	19
ANEXOS	20
REFERÊNCIAS	22

REVISÃO SISTEMÁTICA

**GABAPENTINA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE CÃES COM
EPILEPSIA IDIOPÁTICA REFRACTÁRIOS AO FENOBARBITAL OU
FENOBARBITAL ASSOCIADO AO BROMETO DE POTÁSSIO: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

RESUMO

A epilepsia é a doença neurológica mais comum em seres humanos e cães, possui diversas etiologias e é classificada em epilepsia primária, idiopática ou hereditária e epilepsia secundária ou adquirida. A maioria dos cães epiléticos é tratada com fármacos antiepiléticos padrões, fenobarbital e/ou brometo de potássio, com os quais obtém-se sucesso; porém, cerca de 20-30% dos cães tratados necessitam de terapia adicional, pois não respondem a terapia padrão. Os medicamentos utilizados como anticonvulsivantes levam a efeitos de toxicidade e menos de 50% dos cães com epilepsia permanecem livres de convulsões sem efeitos secundários das medicações. Novas alternativas terapêuticas têm sido utilizadas. Dentre elas, a Gabapentina que é um medicamento análogo ao GABA e possui diferentes mecanismos de ação, tem efeito dose-dependente, absorção saturada, não tem ligação às proteínas plasmáticas e, ao contrário da maioria das medicações anticonvulsivas, possui eliminação renal. Quando sua eficácia é comprovada em associação às drogas anticonvulsivas padrões, é possível a redução da dose das mesmas evitando ou minimizando assim os desagradáveis efeitos secundários destas medicações. Por esses motivos, o objetivo desse trabalho é averiguar a eficácia da Gabapentina quando associada aos fármacos padrões utilizados na terapia antiepilética. Para tanto, foi realizado um levantamento bibliográfico em cinco bases de dados eletrônicos. Foram obtidos 13 artigos, os quais, após serem analisados, permitiram concluir que a Gabapentina apresenta resultados significativamente satisfatórios no tratamento da epilepsia idiopática em cães refratários ao tratamento padrão; porém, mais estudos em cães não devem ser descartados de modo a melhor elucidar esses efeitos.

Palavras chave: eficácia; AED (antiepileptic drug); epilepsia; terapia.

1. INTRODUÇÃO

O termo “epilepsia” é proveniente do grego “epilambaneim”, que significa ser levado, apoderado ou atacado.

Os termos epilepsia e convulsão não são sinônimos (ENGEL, 2006). A convulsão é a manifestação clínica da atividade elétrica anormal do cérebro, é qualquer evento não específico, súbito, paroxístico, transitório (MATIJATKO et al., 2007) e frequentemente catastrófico da função cerebral que cessa espontaneamente e tem tendência a recorrer e pode ter uma etiologia neurológica ou não (BAGLEY, 2005; COCHRANE, 2007; GRUENENFELDER, 2008). A epilepsia refere-se a múltiplas convulsões que ocorrem durante um longo período de tempo. Ainda não há consenso em relação ao número mínimo de convulsões ou período de tempo, mas, uma referência clínica útil é de duas ou mais convulsões ao longo de um mês ou mais, embora, nem todas as convulsões são associados com epilepsia (ENGEL, 2006).

A epilepsia idiopática também é designada por epilepsia primária, aplica-se à clínica reconhecida de síndromes com características clínicas típicas, tais como a idade de início e exames físico, neurológico e complementares normais, sendo que a origem das convulsões não pode ser identificada. O termo idiopática significa “doença por si só” e não “causa desconhecida” e a denominação *epilepsia idiopática* não é aplicada a qualquer doente em que a causa das convulsões é desconhecida (PATTERSON et al., 2005). É a síndrome convulsiva mais comum em cães e suspeita-se ter origem genética (PARENT, 2004; PODELL, 2004; CASAL et al., 2006; CHANDLER et al., 2008; DE LAHUNTA, 2008; DEWEY et al., 2008).

A maioria dos cães com epilepsia idiopática sofreu sua primeira convulsão entre 1 e 5 anos de idade; porém, as convulsões podem ter início antes dos 6 meses de idade ou tardiamente, após os 10 anos de idade (POODEL et al., 1995; BERENDT et al., 1999; HEYNOLD et al., 1997; JAGGY et al., 1998).

O limiar epiléptico varia de animal para animal e é o resultado da combinação de fatores estruturais e bioquímicos dos neurônios com o ambiente que controla a sua atividade. Os fatores genéticos regulam o desenvolvimento dos mecanismos que estabelecem esse limiar epiléptico. (PODELL, 2004; DE LAHUNTA, 2008). Os cães com epilepsia idiopática possuem um baixo limiar epiléptico devido a pequenas alterações desses fatores genéticos. Nestes animais as convulsões podem ser

desencadeadas por estímulos ambientais, estresse, fadiga, febre, estro, alterações da atividade neurológica ou transmissão neuroquímica intrínseca, que não são detectáveis e não desencadeiam convulsões em animais com cérebros normais. Há, ainda, animais que possuem grupos de neurônios com tendência a despolarizar espontaneamente e os ataques epiléticos ocorrem sem qualquer estímulo. Em indivíduos normais são necessários fármacos convulsivos potentes para exceder o limiar epilético (QUESNEL, 2005; DE LAHUNTA, 2008).

O mecanismo comum das convulsões envolve alterações no equilíbrio entre o principal neurotransmissor inibitório (ácido gama-aminobutírico -GABA), e o principal neurotransmissor excitatório (glutamato), normalmente como consequência de uma falha do último, isto é, elevadas concentrações de glutamato (PODELL, 2004; CHANDLER et al., 2008; DEWEY et al., 2008; GRUENENFELDER, 2008). O glutamato atua em mais de metade das sinapses neuronais do cérebro, desempenhando papel principal na difusão da atividade convulsiva (BERENDT, 2004).

A convulsão desenvolve-se pela descarga elétrica transitória, incontrolada e sincronizada de neurônios e surge quando este desequilíbrio segue um padrão de excessiva excitação neuronal (BERENDT, 2004; PODELL, 2004; GANDINI et al., 2005; COX et al., 2008; DEWEY et al., 2008; GRUENENFELDER, 2008).

As convulsões podem resultar em várias consequências intracranianas secundárias. O acúmulo de neurotransmissores excitatórios (glutamato) pode levar a neurotoxicidade e morte das células neuronais e interrupção da função e integridade neuronal que pode levar a edema cerebral com aumento da pressão intracraniana (PIC) e da pressão arterial (PA), reduzindo a perfusão sanguínea cerebral. Os neurônios precisam de uma maior demanda de energia durante a convulsão, levando a uma glicólise anaeróbia, acidose cerebral, disfunção neuronal (FUJIKAWA, 2005; PODELL, 2004; GRUENENFELDER, 2008), alterações fisiológicas sistêmicas, como a hipertermia, hipoventilação e hipertensão arterial sistêmica, que podem levar a morte do animal (PODELL, 2004).

A maioria das doenças convulsivas causam crises recorrentes que são naturalmente progressivas devido ao recrutamento ao longo prazo de neurônios adicionais do foco convulsivo; este processo é conhecido como fenômeno "*kindling*" (OLBY, 2005a). As convulsões aumentam a incidência de novas convulsões, na medida em que ocorrem sem tratamento, independentemente da causa subjacente

(QUESNEL, 2005). Ainda pode haver o desenvolvimento do fenômeno de propagação em espelho nos neurônios ativamente epiléticos numa região homóloga no hemisfério cerebral oposto. Se isto acontecer, o número de focos epiléticos pode multiplicar-se em grande quantidade e velocidade. Essas alterações têm suma importância, uma vez que, à medida que o paciente manifesta ataques epiléticos, haverá um número cada vez maior de áreas do cérebro que aleatória e espontaneamente têm capacidade de iniciar uma convulsão (PODELL, 2004).

Se o foco epilético ativar um número crítico de áreas, ocorre a generalização da convulsão. Teoricamente, quanto mais focos novos de convulsões forem recrutados, mais difícil é o controle farmacológico destas (PODELL, 2004; FUJIKAWA, 2005; QUESNEL, 2005; GRUENENFELDER, 2008). Devido à esses fenômenos, recomenda-se terapia anticonvulsiva mesmo em animais que apresentem uma frequência relativamente baixa (uma convulsão a cada três meses) de convulsões (OLBY, 2005b).

No *status epilepticus* as alterações verificadas podem colocar o animal em risco de morte. Durante os primeiros 30 minutos (fase compensatória), o cérebro tenta compensar as exigências em oxigênio e glicose, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral. A ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) leva a um aumento da temperatura corporal, secreções brônquicas e salivação. À medida que o *status epilepticus* progride, pode-se desenvolver acidose láctica secundária ao aumento do metabolismo anaeróbio, hipoglicemia e desequilíbrio eletrolítico. Após os 30 minutos iniciais, o paciente entra numa fase descompensatória, nesta altura, os mecanismos reguladores cerebrais começam a falhar, resultando na ruptura da barreira hemato-encefálica, levando ao edema cerebral. O fluxo sanguíneo cerebral começa então a diminuir resultando finalmente em morte celular neuronal. Decorridos aproximadamente 60 minutos, a PIC aumentada e a falha orgânica multissistêmica levam à morte do animal (COCHRANE, 2007b).

Na maioria das vezes, as convulsões são do tipo generalizadas, mas podem ser parciais e ocorrem espontaneamente, comumente durante o sono. Inicialmente, ocorrem com um intervalo de 4-6 semanas, mas há uma tendência para o aumento desta frequência, caso não sejam tratadas (DE LAHUNTA, 2008; DEWEY et al., 2008; GRUENENFELDER, 2008); daí a importância de um tratamento eficaz nesses animais.

O fenobarbital (PB) e o brometo de potássio (KBr), também chamados de fármacos padrões são, atualmente, os principais fármacos da terapia anticonvulsiva em cães com epilepsia. Embora o KBr esteja disponível antes do PB, seu uso foi ignorado até ser redescoberto por Schwartz- Porsche no final de 1980 (SCHWARTZ-PORSCHÉ et al., 1991; GOVENDIR et al., 2005).

A maioria dos cães epiléticos é tratada e se obtém sucesso com medicamentos antiepiléticos padrões, fenobarbital (PB) e/ou brometo de potássio (KBr); porém, em cerca de 20-30% desses cães, as convulsões são pouco sensíveis ao tratamento padrão e necessitam de terapia adicional (SCHWARTZ-PORSCHÉ et al., 1985; PODELL and FENNER, 1993; TREPANIER et al., 1998; RIEK et al., 2002). A Gabapentina é uma das novas drogas antiepiléticas utilizada em seres humanos, e recém-utilizada em cães; substância análoga ao ácido γ -aminobutírico (GABA) com uma boa penetração na barreira hemato-encefálica. Sua composição química é ácido acético (aminometil)-cicloexano. Foi aprovada para uso nos EUA, no final de 1993, para tratamento aditivo em crises epiléticas e em crises secundariamente generalizadas (MARCOLIN et al., 2000).

Esse fármaco promove aumento do GABA no sistema nervoso central, redução do glutamato e bloqueio dos canais de sódio e de cálcio nos neurônios (HAYS H & WOODROFFE MA, 1999; HERNANDEZ JL, 2000), é absorvido pelo intestino delgado com disponibilidade dose dependente, ocorrendo de forma linear em pequenas doses (até 1800mg) e não linear em grandes doses (até 3600mg), com variações nas concentrações séricas (NISOLCHO B, 2001). Até o momento, não foram descritas complicações hematológicas, hepáticas e dermatológicas significantes e seus efeitos adversos tem relação direta com a dose, sendo os mais comuns sonolência, que ocorre em 20% dos pacientes; ataxia, em 17% e nistagmo em 15% (SEGAL AZ & RORDORF G, 1996).

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática que objetivou avaliar a eficácia da gabapentina como alternativa terapêutica em cães com epilepsia idiopática refratários ao tratamento com fenobarbital ou fenobarbital associado ao brometo de potássio (drogas anti convulsivas consideradas padrões), a partir da premissa que: *“a gabapentina é eficaz no tratamento da epilepsia idiopática em cães refratários ao*

tratamento padrão?. O levantamento bibliográfico foi realizado entre janeiro e maio de 2013 e abrangeu a base PubMed, Medline, Lilacs, Cochrane e Periódicos CAPES. Foi incluída na pesquisa artigos experimentais em humanos, devido aos poucos estudos relatados em animais. Essa pesquisa gerou a seguinte estratégia de busca em bases de dados informatizados: ("gabapentin"[Supplementary Concept] OR "gabapentin"[All Fields]) AND idiopathic[All Fields] AND ("epilepsy"[MeSH Terms] OR "epilepsy"[All Fields]). Em duas fontes de pesquisas, foram incluídas ainda, as seguintes estratégias de busca: gabapentin AND idiopathic AND epilepsy e gabapentin AND epilepsy. Foram encontrados 294 estudos. Pela análise do resumo e título, foram escolhidos os que apresentavam o delineamento do tipo revisão literária, randomizado controlado e ensaio clínico; que atendiam aos critérios do estudo em questão, pacientes/animais refratários a drogas antiepiléticas padrões que utilizaram a gabapentina como adjuvante no tratamento; e finalmente, não foram selecionadas línguas específicas. Desses, resultaram 13 artigos, publicados entre 1990 e 2006. Estudos do tipo revisão de literatura foram utilizados para enriquecer a introdução e discussão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o levantamento bibliográfico observou-se um número limitado de publicações a respeito do tema tratamento adjuvante na epilepsia idiopática canina, a maioria dos estudos foi realizada em humanos. Existem poucos trabalhos abordando estudos em cães, principalmente testando a eficácia dos novos fármacos antiepiléticos, como a gabapentina, que essa revisão se propôs a avaliar.

Até o ano de 2005, apenas um trabalho (*Gabapentin as adjunctive therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs*. 16th Annual European College of Veterinary Neurologists Symposium, Prague, 2003) havia sido publicado com relação à eficácia da gabapentina como agente adjuvante na redução da atividade epilética em cães (GOVENDIR et al., 2005).

A escolha pela avaliação da eficácia terapêutica, na epilepsia idiopática canina, da gabapentina foi feita com base em estudos prévios realizados em humanos e, dois estudos realizados em cães, que relataram o bom desempenho desse fármaco como adjuvante no tratamento antiepilético. Foram considerados 13 estudos (Tabela 1), que mostram a melhoria dos pacientes em relação à frequência

das crises e, alguns deles, inclusive, com remissão total de crises ao final dos estudos (Tabela 2). Nenhuma das pesquisas citadas foi realizada no Brasil.

A eficácia da terapia em cada estudo foi avaliada antes e após o tratamento com a gabapentina, os efeitos adversos também foram avaliados e descritos na Tabela 2, de acordo com os autores.

O cão é a única espécie conhecida que biotransforma parcialmente a gabapentina a N-metil-gabapentin. A grande vantagem do fármaco é que sua excreção é realizada pela via renal, portanto, não irá induzir interações medicamentosas com outros fármacos antiepiléticos de metabolismo hepático, como o fenobarbital (PODELL, 1998; HONMOU et al., 1995).

Segundo Podell (1998), em cães, recomenda-se administrar a gabapentina a cada 6 ou 8 horas devido a sua rápida meia vida e eliminação; o tratamento deve ser iniciado com doses mais baixas, para evitar uma sedação elevada e, em pacientes com insuficiência renal ou qualquer tipo de problema renal, a dose será efetivamente baixa. Nos estudos de Platt e colaboradores (2006), 11 cães foram avaliados e as doses de gabapentina foram realizadas três vezes ao dia e dentro dos valores mínimos (10 mg/kg); os resultados obtidos foram satisfatórios e sem efeitos adversos significantes, porém, foi realizada uma estratégia de pesquisa a curto prazo e, não há como afirmar a eficiência do fármaco a longo prazo.

Torna-se aceitável que ocorra um episódio isolado de convulsão leve a cada 6-8 semanas em cães epiléticos, para concluir a eficácia de um medicamento (KNOWLES K, 1998; GOVENDIR et al., 2005); o objetivo de se utilizar uma droga antiepilética para o controle de convulsões é que ocorra um aumento de 100% no período interictal ou uma diminuição de pelo menos 50% na frequência das crises, sem toxicidade relevante pelo uso do fármaco (FARNBACH GC, 1984; FENNER WR, 1986; GOVENDIR et al., 2005).

Nos dois trabalhos avaliados realizados em cães (PLATT et al., 2006 e GOVENDIR et al., 2005) houve redução maior ou igual a 50% das crises, ausência de crises e/ou aumento do período interictal e, em ambos os trabalhos, os efeitos adversos não foram significantes. No estudo de Govendir e colaboradores (2005), foram utilizados 17 cães durante um período de quatro meses; optou-se por uma dosagem entre 35-50 mg/kg administrada duas ou três vezes ao dia. Houve aumento significativo no período interictal dos cães e, cinco deles apresentaram remissão total das crises ao final dos estudos. Foram relatados efeitos secundários à

gabapentina, porém, houve remissão espontânea dentro de alguns dias. A adição da gabapentina também auxiliou na recuperação mais rápida dos animais após as crises.

Ocorre uma redução significativa na frequência de crises por meio da adição de gabapentina ao fenobarbital e brometo de potássio no tratamento de um cão, sendo assim, pode ser possível a redução da dose de um ou de ambos os fármacos e assim diminuir o risco de efeitos secundários, tais como ataxia e sedação (PLAT et al, 2006). Embora tenha uma margem de segurança significativa em seres humanos, ainda não há estudos, a longo prazo, em cães portanto, ainda não podemos considerar a mesma margem de segurança de uso em humanos, nos cães.

Sivenius e colaboradores (1994) realizaram um estudo a longo prazo em seres humanos testando a eficácia da gabapentina. Ao longo dos 54 meses de tratamento os pacientes sofriam reavaliação a cada três meses e, ao final do estudo houve redução significativa das crises em aproximadamente 20% dos pacientes tratados e foi possível concluir que o fármaco é bem tolerado mesmo em tratamentos prolongados. Da mesma forma, em 1994, o “The US Gabapentin Study Group” realizou um estudo, também avaliando a eficácia da gabapentina a longo prazo. A pesquisa foi desenvolvida num tempo médio de 342 dias e ao final dos estudos, foi possível concluir que o fármaco testado obtinha resultados satisfatórios em relação à eficácia e segurança nas doses de até 2400 mg/dia nos tratamentos a longo prazo. Pouco mais de 10% dos pacientes relataram nistagmo, sonolência, ataxia e vertigens como efeitos secundários à medicação; devido a esses efeitos, no decorrer dos estudos 4% dos pacientes desistiram do tratamento, porém, não houve quaisquer alterações laboratoriais associadas à gabapentina.

Em 1990, o “UK Gabapentin Group”, realizou estudo com 127 pacientes que eram refratários ao tratamento convencional antiepilético. Ao longo das 12 semanas de estudo, foi observada significativa redução das crises no grupo que utilizou a gabapentina como adjuvante, em comparação com o grupo placebo. Além disso, não foram observadas interações entre a gabapentina e os antiepiléticos padrões, ressaltando as afirmações de Podell (1998) e Honmou e colaboradores (1995). Os efeitos adversos foram classificados como médios a moderados pelos pacientes do grupo gabapentina, e não foram considerados significativos; o grupo placebo, no entanto, teve um percentual menor de pacientes com efeitos indesejáveis. Segundo os autores, a gabapentina pode ser considerada um fármaco bem tolerado e

satisfatório no que diz respeito à redução das crises, baixa toxicidade e interação com fármacos antiepiléticos padrões e efeitos adversos.

O “US Gabapentin Study Group”, em 1993 realizou um estudo duplo cego controlado por placebo. Foram avaliados 306 pacientes durante 12 semanas, sendo as doses e os grupos divididos em 600, 1200 ou 1800 mg/dia. A resposta positiva foi significativamente maior em cada grupo de tratamento com gabapentina do que no grupo placebo, com uma redução de pelo menos 50% nas crises. Os efeitos adversos foram classificados como leves e transitórios pelos pacientes e foram relativamente maiores no grupo gabapentina comparado ao grupo placebo. O fármaco testado não afetou as concentrações séricas dos medicamentos antiepiléticos concomitantes e não foi associado a quaisquer desvios nos valores laboratoriais clínicos. Ao final dos estudos, a gabapentina foi considerada como ideal na terapia adjuvante em pacientes com epilepsia refratária por sua falta de interações medicamentosas e baixa toxicidade. Nada foi relatado com relação ao curto tempo de estudo.

Em 1994, Anhut e colaboradores avaliaram a eficácia e segurança da gabapentina como adjuvante através de um estudo multicêntrico, duplo cego randomizado controlado por placebo. Foram avaliados 272 pacientes, que recebiam até dois antiepiléticos padrões. Os pacientes que receberam 900 mg/dia de gabapentina foram comparados ao grupo placebo e, ainda havia um grupo que recebeu 1200 mg/dia de gabapentina para fornecerem os dados de dose resposta. Ao longo da fase de tratamento, 12 semanas, foi observada redução média das crises de pelo menos 50% em 21,8% dos pacientes do grupo que receberam 900 mg/dia e, em 17,8% dos pacientes que receberam 1200 mg/dia. Já no grupo que recebeu 1200 mg/dia a resposta mostrou-se significativamente maior do que o grupo de 900 mg/dia. Foram observados efeitos adversos em mais pacientes nos grupos que receberam a gabapentina comparados ao grupo placebo. Foram relatadas sonolência, tontura e fadiga; porém, não se mostraram significantes. Nos estudos laboratoriais, não foram relatadas evidências de alterações associadas ao uso da gabapentina.

Em 1999, Tomović e colaboradores, avaliaram a eficácia clínica e a tolerabilidade da gabapentina como terapia adjuvante; para tanto foi realizado um estudo aberto, randomizado, com uma duração de 12 semanas de tratamento. Foram estudados 18 pacientes que, mesmo com o uso de um ou dois medicamentos

padrões antiepiléticos, não obtinham sucesso no tratamento. Com doses diárias de 900-1200 mg houve redução de mais de 50% na frequência das crises num total de 72,2% dos pacientes, atendendo aos critérios estipulados sobre a eficácia de um fármaco antiepilético (FARNBACH GC, 1984; FENNER WR, 1986; GOVENDIR et al., 2005). Da mesma forma que nos estudos de “US Gabapentin Group”, em 1994, foram relatados vertigens e ataxias como efeitos secundários à medicação. Embora o estudo tenha sido realizado em um curto período, os autores não se manifestaram quanto a eficácia a longo prazo, e indicam o uso da gabapentina.

Na China foi realizado um estudo por Zhu GX e colaboradores, em 2005, avaliando a segurança e eficácia da gabapentina no tratamento da epilepsia refratária. Foram utilizados 138 pacientes, sendo 66 tratados com gabapentina a uma dose de 200 mg/dia e 72 pacientes receberam placebo, completando um estudo duplo cego. Ao decorrer de 20 semanas, os pesquisadores avaliavam os pacientes a cada quatro semanas; a avaliação incluiu dados de exame mental e atividades rotineiras, além da coleta de dados com relação às crises. Os episódios convulsivos diminuíram em 75% no grupo tratado com gabapentina, as avaliações de estado mental e atividades rotineiras não surtiram resultados negativos, onde não se observou interferência do fármaco na vida dos pacientes. Nenhum efeito colateral grave foi observado e, devido a esses resultados, os autores concluíram que a gabapentina é um fármaco eficaz no controle das epilepsias refratárias.

Chadwick e colaboradores (1996) testaram a eficácia da gabapentina através de um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado. Um total de 129 pacientes com crises generalizadas refratárias foram randomizados para receber placebo ou 1200 mg/dia de gabapentina como terapia adjuvante. Antes do início do tratamento, durante 12 semanas, os pacientes receberam um ou dois antiepiléticos para compor a terapia padrão; após esse período, realizou-se o tratamento com gabapentina durante duas semanas para titulação da mesma e o tratamento teve continuidade nas 14 semanas subsequentes. Os resultados mostraram maior redução na frequência das crises generalizadas tônico clônicas naqueles pacientes que receberam gabapentina, porém, estatisticamente, as diferenças entre os tratamentos não foi relevante. Esses resultados podem ser atribuídos ao baixo número de pacientes testados ou por terem sido inclusos pacientes que aparentemente tinham epilepsia generalizada secundária, ao qual, geralmente são altamente resistentes ao tratamento. Ainda não houve resultados positivos quanto a

redução das crises mioclônicas nos pacientes. Foram observados efeitos secundários à medicação em 67% dos pacientes tratados em comparação aos 56% do grupo placebo, sendo eles, tontura, fadiga e sonolência. Pelos resultados obtidos a gabapentina mostrou-se tolerante nos pacientes com crises generalizadas, porém, os autores recomendam mais estudos com relação ao fármaco e a dose utilizada pelos pacientes devido às limitações do estudo (curto período de tratamento, número baixo de pacientes testados e inclusão de pacientes com epilepsia generalizada secundária).

Baulac e colaboradores (1998) realizaram estudo avaliando a eficácia da gabapentina com 610 pacientes, dos quais, 213 utilizavam o fenobarbital como terapia padrão antiepilética. A adição da gabapentina foi feita em doses que variavam de 900-2400 mg/dia durante os 6 meses de estudo. Houve uma redução na frequência das crises de 40,7% em 40,6% dos pacientes que utilizavam apenas um fármaco como terapia padrão; cerca de 79 pacientes ficaram livres das crises, porém, não é informado quais as terapias padrões que estes pacientes utilizavam, portanto, não se pode concluir se essa remissão de crises ocorreu exclusivamente nos pacientes que utilizaram o fenobarbital como terapia concomitante. Os pacientes relataram alguns efeitos adversos ao uso da gabapentina, como sonolência, astenia, ataxia e vertigem, porém, todos esses efeitos foram transitórios. Devido ao número elevado de pacientes testados e um período significativamente alto, os autores concluíram que este é um passo grande com relação a uma maior utilização da gabapentina como terapia adicional.

Foi realizado outro estudo duplo cego, placebo controlado, no Japão por Yamauchi e colaboradores (2006) testando a eficácia da gabapentina como adjuvante no tratamento da epilepsia refratária. Ao todo, foram testados 209 pacientes que foram divididos em grupos (86 pacientes receberam 1200 mg/dia de gabapentina, 41 receberam 1800 mg/dia, sendo estas doses divididas três vezes ao dia e, os 82 restantes receberam placebo). O tratamento teve duração de 12 semanas. O estudo demonstrou que as doses de 1200 e 1800 mg/dia de gabapentina reduziram significativamente a frequência das crises em comparação ao grupo placebo. Foram relatados efeitos adversos nos grupos que utilizaram a gabapentina como tratamento, sendo eles, náusea dor de cabeça, mal estar e tontura. De acordo com os autores, a gabapentina foi bem tolerada nas dosagens

testadas e obtiveram uma eficácia significativa como adjuvante no tratamento da epilepsia refratária.

Ainda em 2006, na Hungria, Rajna e Szijártó realizaram um estudo que tinha por objetivo avaliar a gabapentina em pacientes com epilepsia idiopática refratários ao tratamento padrão. Foram incluídos na pesquisa somente os pacientes que utilizavam até dois fármacos padrões no controle das crises, totalizando 63 pacientes dos quais, 57 completaram o estudo. A gabapentina foi adicionada a uma dose de 1500-1600 mg/dia e o período de acompanhamento foi de três meses. Ao final dos estudos, os autores puderam concluir que a adição da gabapentina resultou em uma diminuição superior a 50% das crises em mais de 70% dos pacientes e, entre eles, três tiveram remissão total das crises. Os pacientes receberam um questionário durante os estudos e, segundo os mesmos, houve uma melhora significativa na qualidade de vida e na gravidade das crises. A gabapentina foi bem tolerada, não houve necessidade de redução das doses e, os efeitos colaterais foram de natureza leve a transitória. Os autores concluíram a eficácia do fármaco como adjuvante na terapia antiepilética, porém, recomendam estudos com um roll maior de pacientes.

Além dos efeitos secundários mais comuns relacionados ao uso da gabapentina, ainda há dúvidas quanto à relação do uso desse fármaco e o ganho de peso. Nos estudos realizados em cães, essa relação não foi citada; porém, Baulac e colaboradores (1998) citam o ganho de peso como um dos efeitos adversos da terapia em 8,8% dos 610 pacientes que entraram no estudo, associado ao uso da gabapentina. Ainda faltam estudos em animais para que essa teoria seja confirmada ou descartada.

Alguns fatores tornam o uso da gabapentina limitado no ramo da medicina veterinária em cães. O preço do fármaco no mercado ainda é elevado e não existe

Tabela 3. Média de preço do Neurontin®600mg em farmácias de São Paulo - Brasil

Farmácia	Preço do Neurontin® em reais (R\$)
Drogasil	168,25
Drogaria SP	168,25
Droga Raia	170

formulação específica para a área veterinária. Um pequeno levantamento em três grandes farmácias na cidade de São Paulo-Brasil revela uma média de R\$168,00 a caixa de Neurontin® (gabapentina) com 27 comprimidos na

formulação de 600mg (Tabela 3). Não existem estudos com relação a eficácia dos medicamentos genéricos em cães (ANDRADE, comunicação verbal); além disso, a

formulação do Neurontin® 600mg dificulta a administração do fármaco em cães de pequeno porte e, devido ao preço elevado, mesmo utilizando o medicamento na forma manipulada, também inviabiliza o uso em cães de grande porte. Govendir e colaboradores (2005) citam em seu trabalho o custo alto a longo prazo da gabapentina, que pode ser um limitante para o tratamento dos animais; porém, alguns proprietários decidiram continuar o tratamento mesmo com conhecimento dos custos, mostrando que cada vez mais a qualidade de vida dos animais tem importância na vida de seus proprietários.

4. CONCLUSÃO

Por meio desta revisão sistemática, na qual foram avaliados 13 artigos científicos, foi possível concluir que a gabapentina propicia resultado satisfatório quanto a sua utilização como terapia adjuvante na epilepsia idiopática canina refratária ao tratamento padrão. Embora somente dois estudos tenham sido realizados em cães, obteve-se resultado satisfatório em ambos. Ainda há poucos estudos em cães e no que diz respeito a período de estudo; em seres humanos, trabalhos em longo prazo comprovam a eficiência do fármaco, porém, neste ponto, ainda não há garantias em cães. O tratamento com a gabapentina é efetivo, leva ao aumento do período interictal, diminuição de pelo menos 50% das crises e, em alguns casos, remissão completa das crises. Os efeitos adversos foram de pouca relevância e em sua maioria transitórios, o que é de grande importância uma vez que o tratamento da enfermidade geralmente é realizado a longo prazo e até, por toda a vida do animal. O preço da gabapentina no mercado, assim como sua formulação, também podem ser fatores limitantes ao seu uso. Estudos visando elucidar esses questionamentos se fazem necessários a fim de aumentar e/ou atestar a eficácia desse fármaco, principalmente na medicina veterinária.

5. ANEXOS

Tabela 1. Artigos encontrados que testam a eficácia da gabapentina como adjuvante no tratamento da epilepsia refratária

Autor	Nº pacientes	Dose utilizada	Tempo de tratamento	Tratamento concomitante
UK Gabapentin Study Group	127	1200 mg/dia	12 semanas	Padrão NI
US Gabapentin Group (a)	306	600,1200 ou 1800 mg/dia	12 semanas	Padrão NI
Anhut <i>et al</i>	272	900 mg/d e 122 mg/dia	12 semanas	Padrão NI
Sivenius <i>et al</i>	25	NI	54 meses	Padrão NI
US Gabapentin Group (b)	240	600-2400 mg/dia	342 dias	Padrão NI
Chadwick <i>et al</i>	29	1200 mg/dia	12 semanas	Padrão NI
Baulac <i>et al</i>	213*	900-2400 mg/dia	6 meses	FB
Tomović <i>et al</i>	18	900-1200 mg/dia	12 semanas	Padrão NI
Govendir <i>et al</i> **	17	35-50 mg/kg BID ou TID	4 meses	FB/KBr
Zhu GX <i>et al</i>	138	200 mg/dia	20 semanas	Padrão NI
Plat <i>et al</i> **	11	10 mg/kg TID	NI	FB/KBr
Rajna <i>et al</i>	63	1500-1600 mg/dia	3 meses	Padrão NI
Yamauchi <i>et al</i>	209	1200-1800 mg/dia divididos em TID	12 semanas	Padrão NI

NI: não informado FB: fenobarbital KBr: brometo de potássio TID: três vezes ao dia BID: duas vezes ao dia

*: do total de pacientes (610), apenas 35 % (213) utilizavam fenobarbital como terapia padrão

** : estudos realizados em cães

Tabela 2. Resposta ao tratamento com gabapentina, seus efeitos secundários e conclusão dos autores quanto a sua eficácia

Autor	% resposta ao tratamento	Efeitos secundários	Conclusão dos autores quanto à eficácia
UK Gabapentin Study Group	↓ 29,2% das crises em 25% pacientes	NS	eficaz
US Gabapentin Group (a)	↓ 50% das crises em 18-26% pacientes	NS	eficaz
Anhut <i>et al</i>	↓ ≥ 50% crises em 22,9% (900mg/d) e 28% (122mg/d) pacientes	tonturas, fadiga, sonolência	eficaz
Sivenius <i>et al</i>	↓ >50% das crises em 20% pacientes	NS	eficaz à longo prazo
US Gabapentin Group (b)	↓ ≥50% das crises entre 35 - 71% pacientes	nistagmo, sonolência, tremor, ataxia, vertigem	eficaz à longo prazo
Chadwick <i>et al</i>	↓ >50% das crises em 28% pacientes	NS	não satisfatório
Baulac <i>et al</i>	↓ 40,7 % das crises em 40,6% pacientes	sonolência, astenia, náusea, ataxia, vertigem	eficaz
Tomović <i>et al</i>	↓ ≥50% das crises em 72,2% pacientes	vertigem e ataxia	eficaz
Govendir <i>et al</i> *	29,41% dos cães: ausência de crises / ↑ do período interictal	NS	eficaz à curto prazo
Zhu GX <i>et al</i>	↓ 75% das crises	NS	eficaz
Plat <i>et al</i> *	↓ ≥50% das crises em 66% pacientes	NS	eficaz à curto prazo
Rajna <i>et al</i>	↓ >50% das crises em 70% pacientes/ 3 com ausência total de crises	NS	eficaz
Yamauchi <i>et al</i>	↓ das crises em 45,7% pacientes	náusea, dor de cabeça, mal estar, tontura	eficaz

NS: não significante

*: estudos realizados em cães

6. REFERÊNCIAS

- ANHUT H, ASHMAN P, FEUERSTEIN TJ, SAUERMANN W, SAUNDERS M, SCHMIDT B. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Study Group Gabapentin. *Epilepsy* jul-ago 1994 Vol 35 Issue 4 pags 795-801.
- BAGLEY RS, ed. *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*, Blackwell Publishing 2005.
- BERENDT M, GRAM L. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *J Vet Intern Med* 1999;13:14–20.
- BERENDT M. Epilepsy and epidemiology: Methods and Methodological Problems. In 26th Congress of WSAVA, 2004.
- CASAL ML, MUNUVE RM, JANIS MA, WERNER P, HENTHORN PS. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 131-135.
- CHANDLER K, VOLK H. Seizures: Intracranial or extracranial disease? In *Pract* 2008; 30: 366-373.
- COCHRANE SM. Update on Seizures in the Dog and Cat. In 32nd Congress of WSAVA, 2007.
- COCHRANE, SM. (2007b). Management of status epilepticus in the dog and cat [versão eletrônica]. In *Proceedings of the 32nd World Small Animal Veterinary Association. Sydney, Australia, 19-23 Agosto*.
- COX SK, WHITON AM, BOWMAN HL. Determination of bromide in canine plasma using ion chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008; 870: 255–258.
- DAVID CHADWICK, DEBORAH B. LEIDERMAN, WILHELM SAUERMANN, JEANNINE ALEXANDER, ELIZABETH GAROFALO. Gabapentin in generalized seizures. *Epilepsy Research* 25 (1996) 191-197.
- DE LAHUNTA A, GLASS EN. Seizures-Convulsions. In De Lahunta A, *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 3rd edition, WB Saunders 2008; 457-468.

DEWEY CW, THOMAS WB. Seizures and Narcolepsy. In Dewey CW. A Practical Guide to Canine and Feline Neurology. 2nd Ed 2008; 7: 237-253.

ENGEL J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558–68.

FARNBACH GC. Seizures in the dog. Part 1; Basis classification and predilection. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984;24:421-424.

FENNER WR. Seizures. In: Kornegay JN, editor. Neurological Disorders. Contemporary Issues in Small Animal Practice. Churchill Livingstone, New York, 1986;5:41-53.

FUJIKAWA DG. Prolonged seizures and cellular injury: understanding the connection. *Epilepsy Behav* 2005; 7: S3-S11.

GANDINI G, JAGGY A, KATHMANN I. FOREBRAIN. Epilepsy. In Jaggy A. (ed) Atlas and Textbook of Small Animal Neurology 2005; 409.

GRUENENFELDER F. Seizures and Sleep Disorders, In Morgan RV. (ed): Handbook of Small Animal Practice, 5th edition 2008; 22: 222-230.

HAYS H, WOODROFFE MA. Using gabapentin to treat neuropathic pain. *Can Fam Physician* 1999;45:2109-2112.

HERNADEZ JL. Datos actuales sobre la gabapentina. *Rev Neurol* 2000;301: 125-131.

HEYNOLD Y, FAISSLER D, STEFFEN F, ET AL. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 Labrador retrievers: a long term study. *J Small Anim Pract* 1997;38:7–14.

HONMOU O, OYELESE AA, KOCSLS JD: The anticonvulsant gabapentin enhances promoted release of GABA in hippocampus: a field potential analysis. *Brain Res* 692:273-277, 1995.

KNOWLES K. Idiopathic epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:144-151.

M. BAULAC, D. CAVALCANTI, F. SEMAH, A. ARZIMANOGLU, J. J. PORTAL & THE FRENCH GABAPENTIN COLLABORATIVE GROUP. Gabapentin add-on

therapy with adaptable dosages in 610 patients with partial epilepsy: an open, observational study. *Seizure* 1998; 7: 55-62.

M GOVENDIR, M PERKINS AND R MALIK. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Australian Veterinary Journal* - 2005 Oct;83(10):602-8.

MARCOLIM MA, TATSCH MF. Gabapentina: farmacologia, uso clínico e interações farmacológicas. Agosto, 2000.

MATIJATKO V, KIŠ I, VNUK D, BRKLJACIC M, STANIN D. Magnetic resonance as a part of a broad approach to seizures in dog -two cases of hydrocephalus in dogs with cluster seizures. *Veterinarsk Arhiv* 2007; 77: 377-386.

NISOLCHO B. Gabapentin use in neuropathic syndromes. *Acta Neurol Scand* 2001;101:359-371.

OLBY, N. (2005a). Seizure management: diagnostic and therapeutic principles [versão eletrônica]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida. 8-12 Janeiro 2005, p. 567-570.*

OLBY, N. (2005b). Refractory seizures [versão eletrônica]. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida. 8-12 Janeiro, p.574-575.*

PAKOZDY A, LESCHNIK M, TICHY AG, ET AL. Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung* 2008;56:471–83.

PARENT J. Seizure classification: videos of episodic events in dogs e cats. In 29th WSAVA 2004.

PATTERSON EE, ARMSTRONG PJ, O'BRIEN DP, ET AL. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:54–8.

PODELL, M., FENNER, W.R., 1993. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 318– 327.

PODELL M, FENNER WR, POWERS JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral- based population. J Am Vet Med Assoc 1995;206:1721–8.

PODELL M: Clinical techniques in small animal practice, vol13 issue 3, Aug 1998 pags 185-192.

PODELL M. SEIZURES. IN PLATT, RS, OLBY N. (eds) BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology. 3rd Ed. BSAVA 2004; 7: 97-112.

QUESNEL AD. SEIZURES. IN ETTINGER S. J., FELDMAN E. C., ed. Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat. 6th edition. Missouri: Elsvier Saunders 2005; 164-170.

RAJNA P, SZÍJÁRTÓ E. Efficacy, safety and effect on the quality of life of gabapentin in adult epilepsy--results of a prospective open-label quasi naturalistic Hungarian multicenter study (phase human-IV). Ideggyogy Sz. 2006 Sep 20;59(9-10):361-72.

RIEK, S., LO" SCHER, W., RUNDFELDT, C., TIPOLD, A., 2002. Wirkung verschiedener antiepileptischer Substanzen beim Hund. Tiera"rztliche Praxis 3, 91–92.

S. R. PLATT, V. ADAMS, L. S. GAROSI, C. J. ABRAMSON, J. PENDERIS, A. DE STEFANI, L. MATIASEK. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. Veterinary records - 2006 Dec 23-30;159(26):881-4.

SCHWARTZ-PORSCHKE D., LO"SCHER, W., FREY, H.H., 1985. Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 8, 113–119.

SCHWARTZ-PORSCHKE D, JURGENS U. Wirksamkeit von Bromide bei den Therpieresistent epilesein de Hundes. Tierarzt Prax 1991;19:395-401.

SEGAL AZ, RORDORF G. Gabapentin as a novel treatment for postherpetic neuralgia. Neurology 1996;46:1175-1176.

SIVENIUS J, YLINEN A, RIEKKINEN PJ. Long-term study with gabapentin in patients with seizures of drug-resistant epilepsy. Archives of neurology. Oct 1994 Vol 51 Issue 10 pags 1047-50.

THE US GABAPENTIN STUDY GROUP. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. The U.S. Gabapentin Study Group No. 5. *Neurology*. Nov 1993 vol 43 Issue 11 pags 2292-8

THE U.S. GABAPENTIN STUDY GROUP. The long-term safety and efficacy of gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy research* May 1994 Vol 18 Issue 1 pags 67-73.

TOMOVIĆ M, ILIĆ T, MIHAJLOVIĆ M, JOVICIĆ A. Gabapentin as adjunctive therapy in the treatment of refractory partial epilepsy. *Vojnosanitetski pregled. Military-medical and pharmaceutical review*. Mar-Apr 1999 Vol 56 issue 2 pags 151-6.

TOSHIO YAMAUCHI, SUNAO KANEKO, KAZUICHI YAGI, AND SHINICHI SASE. Treatment of partial seizures with gabapentin: Double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2006), 60, 507–515.

TREPANIER, L.A., VAN SCHOICK, A., SCHWARK, W.S., CARRILLO, J., 1998. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992–1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213, 1449–1453.

UK GABAPENTIN STUDY GROUP. Gabapentin in partial epilepsy. UK Study Group gabapentin. *Lancet*, May 1990. Vol 335 págs 1114-7.

ZHU GX, DING MP, XIAO B, WANG DX, WANG DS, PAN YZ, ZHAO QC, PAN YF, MA GY, HONG Z. Curative effect of gabapentin in refractory epilepsy. *Zhonghua yi xue za zhi*. Jan 2005 Vol 85 Issue 2 pags 92-95.