

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

EPILEPSIA EM CÃES

RAFAELA SCHEER BING

PORTO ALEGRE

2014/1

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

EPILEPSIA EM CÃES

Autora: Rafaela Scheer Bing

Monografia apresentada como requisito parcial para
obtenção da graduação em Medicina Veterinária

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Cristina Pacheco de Araújo
Co-orientadora: M.V. Mcs. Juliana Voll

**PORTO ALEGRE
2014/1**

Dedico este trabalho a todos os cães que, por ventura, desenvolvam epilepsia, e também, aos meus companheiros de quatro patas: Totó, Prenda, Alfredo, Fifi, Mel, Brutus, Brigitte, Otacílio, Benny e Clericot.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais pelo carinho, dedicação, educação, amor e por me apoiarem desde sempre na minha escolha profissional. Gostaria de agradecer ao meu irmão pela amizade e companheirismo, ao Vagner pelo incentivo e compreensão durante todos estes anos de faculdade. Também gostaria de agradecer a minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Ana Cristina Pacheco de Araújo e a minha co-orientadora, a médica veterinária e mestre Juliana Voll, pelos ensinamentos, disponibilidade e paciência que foram fundamentais para realização deste trabalho. Por fim, gostaria de agradecer ao destino, por ter colocado em minha vida dois cães que direcionaram minhas escolhas profissionais: a Prenda e o Benny.

*"All the most acute, most powerful, and most deadly
diseases, and those most difficult to be understood ... fall
upon the brain."*

Hippocrates

RESUMO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns na espécie canina e caracteriza-se por apresentar ataques convulsivos recorrentes. Sua fisiopatologia é muito complexa e, em alguns aspectos, pouco compreendida até os dias de hoje. Clinicamente os cães afetados podem demonstrar alteração no grau de consciência, fenômenos motores anormais, distúrbios psíquicos, sensoriais ou sinais nervosos autônomos. Seu diagnóstico baseia-se na história clínica, exame neurológico e exames complementares. Ela pode ser desencadeada por inúmeras causas e o seu tratamento pode variar de acordo com sua origem. O presente trabalho tem por objetivo apresentar, mediante revisão bibliográfica, a incidência, a etiologia, a fisiopatologia, os sinais clínicos, diagnóstico, formas de tratamento, acompanhamento e prognóstico. Mediante a presente revisão, conclui-se que a epilepsia, apesar de ser uma doença amplamente estudada nesta espécie possui inúmeros aspectos pouco compreendidos e que nos países subdesenvolvidos, seu diagnóstico etiológico muitas vezes não é atingido. Além disso, percebe-se a necessidade de mais estudos clínicos com os fármacos anticonvulsivantes modernos nesta espécie.

Palavras-chave: cão; epilepsia; convulsões; neurologia; veterinária.

ABSTRACT

The epilepsy is one of most frequent neurological disease in dogs, and it is characterized by recurrent seizures. It's pathophysiology is very complex and, in some ways poorly understood until nowadays. The affected dogs can show changes of awareness, abnormal motor function, mental disorders, sensorials and autonomic signs. The diagnosis is based on clinical history, neurological exams and complementary exams. It can be induced by many causes and the treatment can change according to the triggering factor. This monograph aims to present, through literature review, the incidence, etiology, pathophysiology, clinical signs, the diagnosis, ways of treatment, monitoring of the patient and the disease prognosis. After the literature review, concluded that the epilepsy, although it's a fully studied disease in this species, has many poorly understood aspects. And that its etiologic diagnosis is rarely achieved in the underdeveloped countries. Furthermore, it is clear that are needed more clinical studies with modern anticonvulsant drugs in this species.

Keywords: dog; epilepsy; seizures; neurology; veterinary.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Meninges e ventrículos do encéfalo, plano mediano. (As setas indicam o fluxo do líquido cerebrospinal). Sendo as legendas: 1. Extremidade cortada do septo pelúcido; 2. Corpo caloso; 3. Plexo coróide, ventrículo lateral; 4. Fórnix do hipocampo; 5. Dura-máter; 6. Membrana e trabéculas aracnóideas; 7. Espaço subaracnóideo; 8. Pia-máter; 9. Vilo aracnóideo; 10. Seio sagital dorsal; 11. Veia magna do cérebro; 12. Seio reto; 13. Seio Transverso; 14. Cisterna cerebromedular; 15. Abertura lateral do quarto ventrículo; 16. Canal central; 17. Plexo coróide, quarto ventrículo; 18. Aqueduto do mesencéfalo; 19. Cisterna interpeduncular; 20. Hipófise; 21. Aderência intertalâmica; 22. Nervo óptico; 23. Ventrículo lateral.....12
- Figura 2- Regiões anatômicas do Sistema Nervoso Central.....13
- Figura 3- Vista ventral do encéfalo canino. 1, bulbo olfatório; 2, trato olfatório; 3, lobo piriforme; 4, sulco rinal; 5, sulco Silviano; 6, giro ectossilviano; 7, quiasma óptico; 8, trato óptico; 9, túber cinéreo; 10, infundíbulo (a hipófise foi removida e o terceiro ventrículo aberto); 11, corpo mamilar; 12, pedúnculo cerebral; 13, fossa interpeduncular; 14, ponte; 15, corpo trapezóide; 16, hemisfério cerebelar; 17, trato piramidal; 18, cruzamento dos tratos piramidais. Os números I-XII designam os respectivos nervos cranianos.....16
- Figura 4- Posicionamento dos segmentos medulares nas vértebras cervicais, torácicas craniaias e lombares. A intumescência cervical (C6 – T2) e a intumescência lombar (L4 – S3) estão destacadas.....18
- Figura 5- Classes estruturais de neurônios. Os neurônios multipolares têm um axônio evidente e múltiplos dendritos. Os neurônios bipolares possuem um único dendrito ramificado e um axônio longo. Os neurônios unipolares possuem um único axônio longo que se ramifica em dois processos principais. Observe a variação na localização do centro integrador entre estes neurônios.....25

Figura 6- Banco de Dados para os Distúrbios convulsivos. Legendas: ALT, alanina transaminase sérica; BUN, nitrogênio uréico sérico; FA, fosfatase alcalina; FCE, fluido cerebrospinal; EEG, eletroencefalograma; GGT, gama-glutamyl-transferase; SDH, sorbitol-desidrogenase.....	36
Figura 7- A administração intranasal dos fármacos benzodiazepínicos propicia de forma rápida uma adequada concentração cerebral destes fármacos graças a rica vascularização dos endoturbinados do osso etmóide. Além disto, esta via evita a metabolização de primeira passagem pelo fígado que ocorre na sua administração por via intravenosa.....	52
Figura 8 - Um marca-passo é acoplado ao nervo vago na altura do pescoço gerando pulsos elétricos que previnem atividades convulsivas.....	68
Figura 9 - Aparelho utilizado para realizar o tratamento de estimulação do nervo vago.....	68

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	11
3	FISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	20
4	ETIOLOGIA.....	26
5	FISIOPATOLOGIA.....	29
6	SINAIS CLÍNICOS.....	32
7	DIAGNÓSTICO.....	35
7.1	Anamnese.....	37
7.2	Diagnósticos diferenciais.....	38
7.3	Diagnóstico etiológico.....	39
7.4	Exame físico.....	41
7.5	Exame neurológico.....	41
7.6	Exames complementares	43
8	TRATAMENTO.....	46
8.1	Tratamento do estado epilético.....	47
8.2	Tratamento anticonvulsivante de manutenção.....	56
8.3	Falhas terapêuticas.....	69
8.4	Acompanhamento.....	69
9	PROGNÓSTICO.....	71
10	CONCLUSÃO.....	72
	REFERÊNCIAS.....	73

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é definida como uma afecção neurológica crônica caracterizada por ataques convulsivos recorrentes (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010). É uma das doenças neurológicas mais prevalentes na espécie canina e, segundo estudos, estima-se que ao redor de 4 % da população desta espécie seja afetada (O'BRIEN, 2002). Essa alta incidência pode ser explicada pelo fato de que no cão existe a forma hereditária de transmissão, porém em apenas algumas raças como Beagles, Pastores Alemães, Tervuren Pastor Belga, Dachshunds e Keeshonds comprovou-se a sua ocorrência. Mas há ainda outras raças, que, por serem frequentemente acometidas, se suspeita que haja transmissão hereditária (TAYLOR, 2010).

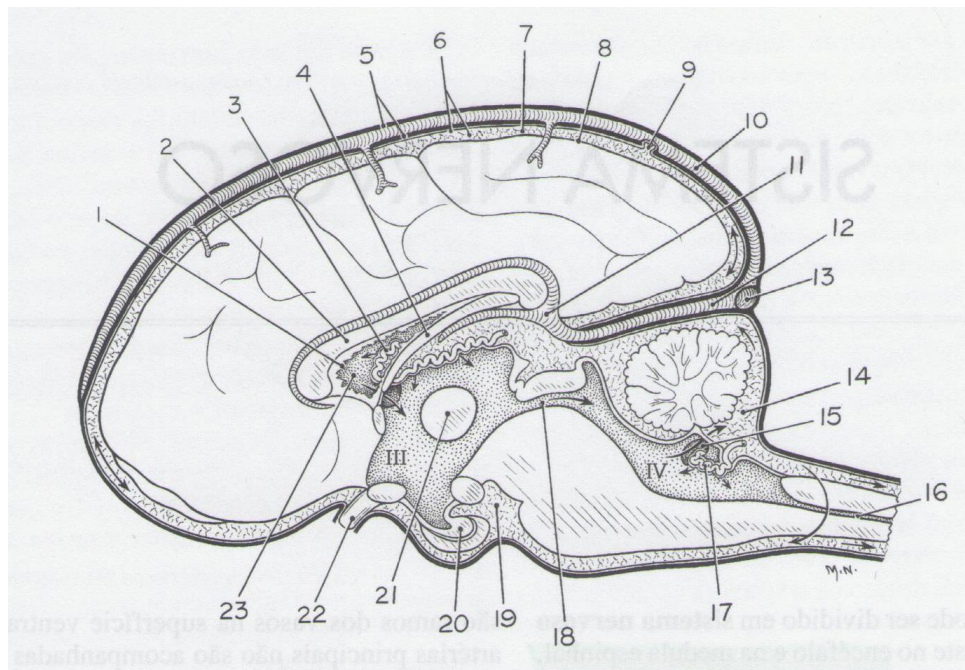
Sabe-se que a fisiopatologia das convulsões é muito complexa e que a maioria delas ocorre devido a descargas da massa cinzenta rostral ao mesencéfalo que podem se propagar, afetando o córtex cerebral, sistema límbico, hipotálamo, tálamo e o sistema nervoso como um todo (CHRISMAN, 1985; PLATT, 2012). Durante uma convulsão ocorre uma atividade elétrica excessiva ou hipsincrônica anormal nos neurônios que se manifesta clinicamente através do comprometimento ou perda de consciência, de fenômenos motores anormais, de distúrbios psíquicos, sensoriais ou de sinais nervosos autônomos como salivação, vômito, micção e defecação (CHRISMAN *et al.*, 2005).

As convulsões são classificadas, de acordo com sua etiologia, em idiopáticas, intracranianas ou extracranianas (TAYLOR, 2010) e de acordo com sua causa de base recebem tratamento específico. Seu diagnóstico se baseia principalmente na história clínica, exame neurológico e físico e realização de exames complementares como hemograma, análises bioquímicas e exames de imagem. O presente trabalho tem por objetivo apresentar, mediante revisão bibliográfica, incidência, etiologia, fisiopatologia, sinais clínicos, diagnóstico, formas de tratamento da epilepsia em cães, acompanhamento no tratamento e prognóstico.

2 ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Neste trabalho, serão explicadas, de forma mais detalhada, as estruturas anatômicas que poderão manifestar sinais clínicos no exame neurológico de um cão epilético: o encéfalo e os pares de nervos cranianos. O sistema nervoso dos animais é dividido em sistema nervoso central, que compreende a medula espinhal e o encéfalo, e sistema nervoso periférico, formado por nervos cranianos e nervos espinhais (EVANS, DELAHUNTA, 2001; CUNNINGHAM; KLEIN, 2008). O encéfalo dos animais é protegido pela calota craniana e pelas meninges, que consistem em três membranas protetoras, sendo a mais externa e espessa a dura-máter, a intermediária a membrana aracnóide e a mais interna a pia-máter (**Figura 1**). A dura-máter invagina-se ventralmente na fissura longitudinal do cérebro, formando a foixe do cérebro que divide os dois hemisférios cerebrais (EVANS; DELAHUNTA, 2001).

Figura 1- Meninges e ventrículos do encéfalo, plano mediano. (As setas indicam o fluxo do líquido cerebrospinal). Sendo as legendas: 1. Extremidade cortada do septo pelúcido; 2. Corpo caloso; 3. Plexo coróide, ventrículo lateral; 4. Fórnix do hipocampo; 5. Dura-máter; 6. Membrana e trabéculas aracnóideas; 7. Espaço subaracnóideo; 8. Pia-máter; 9. Vilo aracnóideo; 10. Seio sagital dorsal; 11. Veia magna do cérebro; 12. Seio reto; 13. Seio Transverso; 14. Cisterna cerebromedular; 15. Abertura lateral do quarto ventrículo; 16. Canal central; 17. Plexo coróide, quarto ventrículo; 18. Aqueduto do mesencéfalo; 19. Cisterna interpeduncular; 20. Hipófise; 21. Aderência intertalâmica; 22. Nervo óptico; 23. Ventrículo lateral.



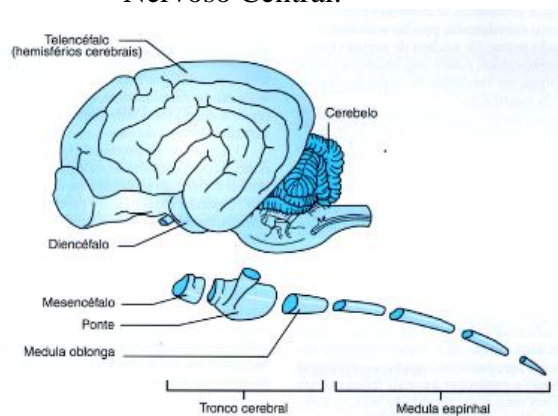
Fonte: Evans e DeLahunta, A. (2001)

O espaço existente entre a membrana aracnóide e a pia-máter é conhecido como espaço subaracnóideo e nele está contido o fluido cerebrospinal que envolve inteiramente o sistema nervoso central, fornecendo-lhe proteção, suporte estrutural e metabólico (EVANS; DELAHUNTA, 2001; CHRISMAN *et al.*, 2005). As estruturas responsáveis pela sua produção são os plexos coróides localizados nos ventrículos, e sua drenagem ocorre caudalmente em direção ao espaço subaracnóideo. O fluido cerebrospinal também está presente no interior do cérebro, mais especificamente dentro dos ventrículos e no canal central da medula espinal. No encéfalo existem cisternas subaracnóides que são áreas nas quais a aracnóide e a pia-máter estão consideravelmente separadas. A maior cisterna subaracnóide é a cisterna cerebelomedular, que se localiza no ângulo entre o cerebelo e a medula (EVANS;

DELAHUNTA, 2001). Esta cisterna possui importância diagnóstica, já que é um dos locais de eleição para a coleta do líquido cerebrospinal.

No sistema nervoso central, as porções filogeneticamente mais antigas localizam-se caudalmente e as porções filogeneticamente mais recentes localizam-se rostralmente (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008). O encéfalo ou cérebro é dividido em rombencéfalo, mesencéfalo e prosencéfalo (CAMPOS, 2008). O rombencéfalo é a fração mais primitiva do encéfalo e se subdivide em mielencéfalo, que compreende a medula oblonga - a parte do cérebro contínua da medula espinhal no interior da cavidade craniana - e em metencéfalo, onde se localizam a ponte e o cerebelo (CAMPOS, 2008). A ponte, uma estrutura exclusiva dos mamíferos, é a estrutura responsável pela ligação entre os dois hemisférios cerebelares laterais (CAMPOS, 2008). O cerebelo é a porção do encéfalo responsável por supervisionar todos os movimentos voluntários e involuntários, determinando a sua extensão, além de manter o tônus muscular basal (**Figura 2**). Além das estruturas já citadas, o rombencéfalo possui uma cavidade, o IV ventrículo (CAMPOS, 2008).

Figura 2- Regiões anatômicas do Sistema Nervoso Central.



Fonte: Klein e Cunningham (2008)

O mesencéfalo, também conhecido como encéfalo médio, conecta o rombencéfalo com o cérebro anterior, dividindo-se em tecto mesencefálico e pedúnculos cerebrais (CAMPOS, 2008). No tecto mesencefálico localizam-se os colículos rostrais, responsáveis por integrar a via reflexa visual, e os colículos caudais, responsáveis por integrar a via reflexa auditiva. Nos cães os colículos caudais são mais desenvolvidos que os rostrais, o que é compatível sua audição aguçada (CAMPOS, 2008). Nos pedúnculos cerebrais localiza-se o trato lemnisco lateral que conecta os núcleos sensoriais da medula oblonga com os colículos do antímero oposto (CAMPOS, 2008). O aqueduto cerebral (mesencefálico), um canal estreito

que interliga o IV com o III ventrículo atravessa o mesencéfalo longitudinalmente (CAMPOS, 2008). Também estão contidos no mesencéfalo os neurônios que formam o nervo oculomotor e troclear, responsáveis por inervar os músculos extraoculares (LORENZ, 2006). A fração mais evoluída do cérebro é o prosencéfalo, que é formado pelo diencéfalo e pelo telencéfalo (CAMPOS, 2008). O diencéfalo compreende o tálamo, hipotálamo, epitálamo, metatálamo e subtálamo. O tálamo, a maior estrutura do diencéfalo, é o centro integrador de impulsos sensoriais. Já o hipotálamo possui funções autônomas e neuroendócrinas (LORENZ; KORNEGAY, 2006) que controlam o sistema visceral do animal. O epitálamo é formado pelo corpo pineal, que controla o metabolismo das gônadas, a habênula, que é o centro terminal da olfação, e o III ventrículo, que é a cavidade do diencéfalo. A outra porção do prosencéfalo, o telencefalo, compreende os lobos dos hemisférios cerebrais, os núcleos basais subcorticais, os bulbos olfatórios e os pedúnculos, os lobos piriformes e o hipocampo (LORENZ; KORNEGAY, 2006). O córtex cerebral possui quatro lobos: frontal, parietal, temporal e occipital (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Esta área do telencéfalo possui inúmeras funções, sendo que o lobo frontal é responsável pelas funções motoras voluntárias, o parietal por perceber conscientemente estímulos sensitivos (dor, toque, temperatura, pressão, etc.), o temporal por perceber de forma consciente sons e o occipital por ser detentor dos centros de visão (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

O telencéfalo é composto ainda pelos núcleos da base e pelos ventrículos laterais. Os núcleos da base são proeminentes massas cinzentas que ficam aglomeradas na base do encéfalo e associadas aos ventrículos laterais que se comunicam com o terceiro ventrículo do diencéfalo através do forame interventricular (EVANS; DELAHUNTA, 2001; CAMPOS, 2008). Os núcleos da base são compostos por inúmeras estruturas, entre elas o núcleo amigdalino, também conhecido como amígdala. Esta estrutura é uma massa de substância cinzenta com formato ovóide que fica situada lateralmente a asa ventral do ventrículo lateral, no interior do lobo piriforme. As amígdalas relacionam-se ao sistema límbico e são um dos principais centros responsáveis pela epilepsia. Isto ocorre, pois lesões nos neurônios deste núcleo geram descargas, que entram no circuito dos anéis do sistema límbico e retornam estimulando novamente os neurônios do núcleo amigdalino, o que aumenta as lesões e provoca o aumento cíclico das descargas, o que torna as crises piores (CAMPOS, 2008).

Doze pares de nervos cranianos emergem do sistema nervoso central (**Figura 3**). Estes nervos possuem diferentes origens e inervam diversas estruturas, o que faz com que desempenhem inúmeras funções. O primeiro par de nervos cranianos (olfatório) aparentemente origina-se do bulbo olfatório, porém, sua origem real é a mucosa olfatória. O

segundo par de nervos cranianos (óptico) tem sua origem aparente no quiasma óptico, mas sua origem real são as células ganglionares da retina. O terceiro (oculomotor) e o quarto (troclear) pares de nervos têm como núcleo de origem o mesencéfalo. Já o quinto par craniano (nervo trigêmeo) possui fibras de diferentes origens: do mesencéfalo, da ponte e da medula oblonga; o sexto par (nervo abducente) origina-se da ponte. O sétimo par (nervo Facial) origina-se da ponte e medula oblonga. O oitavo (vestibulococlear), o nono (glossofaríngeo), o décimo (vago), o décimo primeiro (espinal acessório) e o décimo segundo (hipoglosso) pares de nervos cranianos têm suas origens aparentes nas faces ventral e lateral da medula oblonga.

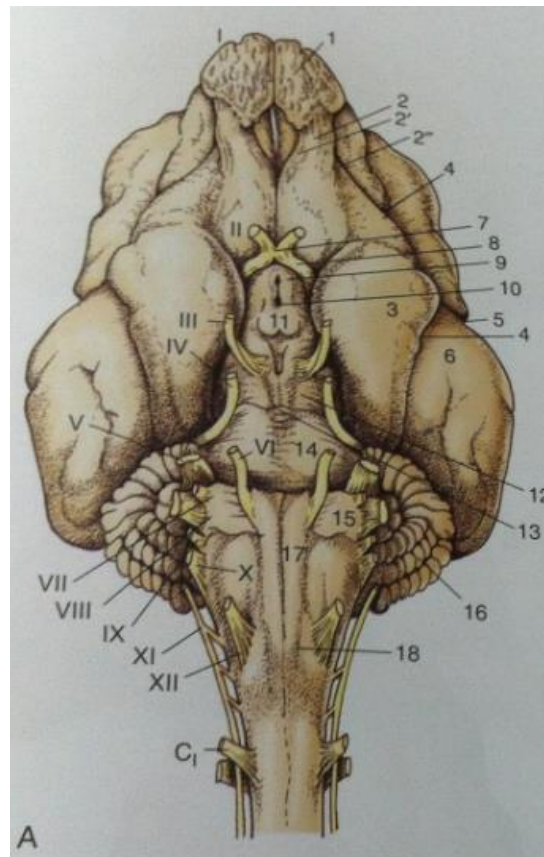
O nervo trigêmeo, o facial, o glossofaríngeo, o vago e o espinal acessório são exemplos de nervos que contêm fibras especiais eferentes viscerais, que são fibras que inervam músculos estriados com atividade visceral no sistema respiratório e digestivo. De forma mais específica, o nervo trigêmeo inerva os músculos da mastigação; o nervo facial os músculos mímicos; o glossofaríngeo, o vago e o espinal acessório inervam músculos da faringe e da laringe.

O nervo facial, o nervo glossofaríngeo, o nervo vago e o nervo olfatório são exemplos de nervos que contêm fibras especiais aferentes viscerais. Os nervos facial, glossofaríngeo e vago captam o gosto dos alimentos, já o nervo olfatório é responsável por captar o olfato.

O nervo óptico e o nervo vestibulococlear são nervos compostos por fibras especiais aferentes somáticas, que captam informações do meio, assim como determinam a localização, equilíbrio e postura corporal. O nervo óptico é responsável por captar a visão, o nervo vestibulococlear é responsável por captar a audição e pelo equilíbrio.

Já os nervos oculomotor, troclear e abducente são compostos por fibras eferentes somáticas, responsáveis por inervar os músculos estriados do globo ocular. Apesar de serem nervos cranianos, as fibras destes nervos não são consideradas como especiais pela maioria dos autores (CAMPOS, 2008).

Figura 3- Vista ventral do encéfalo canino. 1, bulbo olfatório; 2, trato olfatório; 3, lobo piriforme; 4, sulco rinal; 5, sulco Silviano; 6, giro ectossilviano; 7, quiasma óptico; 8, trato óptico; 9, túber cinéreo; 10, infundíbulo (a hipófise foi removida e o terceiro ventrículo aberto); 11, corpo mamilar; 12, pedúnculo cerebral; 13, fossa interpeduncular; 14, ponte; 15, corpo trapezóide; 16, hemisfério cerebelar; 17, trato piramidal; 18, cruzamento dos tratos piramidais. Os números I-XII designam os respectivos nervos cranianos.

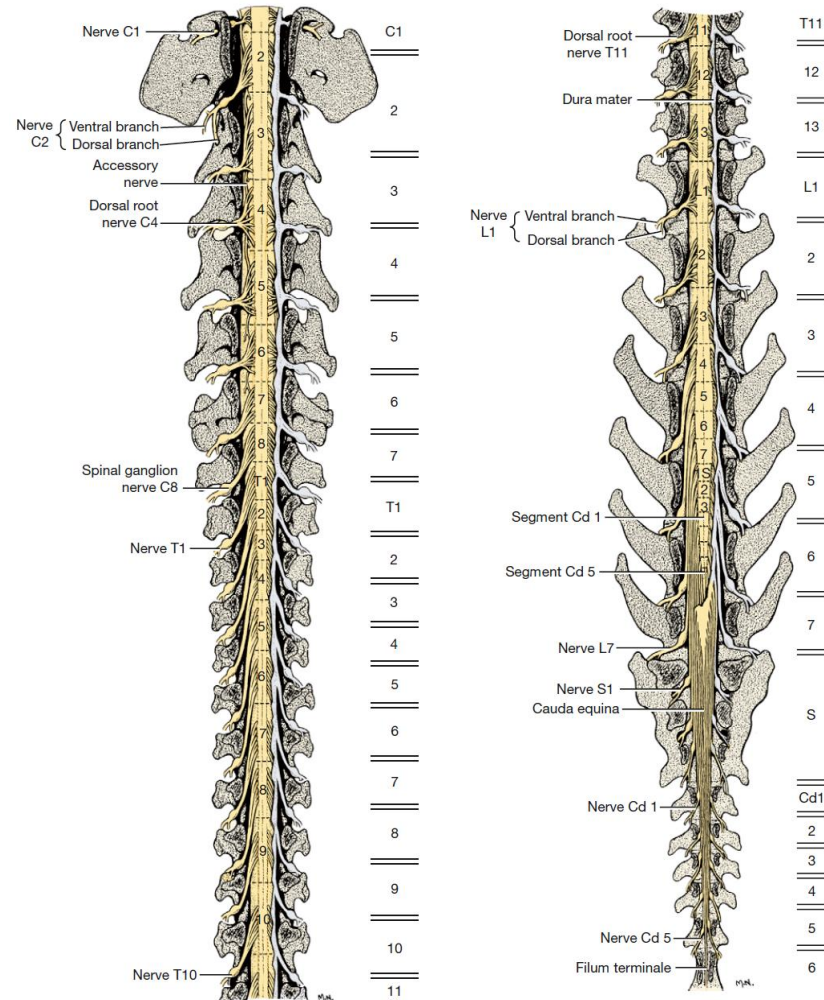


Fonte: Dyce (2010)

A junção entre a medula espinhal e o cérebro é feita através do forame magno, uma abertura caudal ao crânio (CHRISMAN *et al.*, 2005). A medula espinhal é envolta pela coluna

vertebral óssea e em seu espaço intervertebral entram e saem os nervos espinhais. A medula espinhal e as raízes nervosas são divididas em oito segmentos cervicais, treze torácicos, sete lombares, três sacrais e cinco ou mais caudais (CHRISMAN *et al.*, 2005). Deve se salientar que os segmentos da medula espinhal e as raízes nervosas não se alinham perfeitamente com as vértebras de número correspondente (**Figura 4**). As raízes nervosas entram e saem no canal espinhal ao longo do bordo cranial das vértebras correspondentes, com exceção da região que abrange décima primeira vértebra torácica até a terceira vértebra lombar (CHRISMAN *et al.*, 2005). Caudalmente a terceira vertebral lombar, os segmentos da medula espinhal encurtam-se e, na espécie canina, terminam aproximadamente na sexta vértebra lombar. As raízes nervosas contidas no canal medular entre a sétima vértebra lombar e a quinta vértebra caudal formam a cauda equina (CHRISMAN *et al.*, 2005).

Figura 4- Posicionamento dos segmentos medulares nas vértebras cervicais, torácicas e lombares. A intumescência cervical (C6 – T2) e a intumescência lombar (L4 – S3) estão destacadas.



Fonte: Dyce (2010)

O sistema nervoso periférico faz a conexão do sistema nervoso central com o corpo. Ele é formado por neurônios que entram e saem da medula espinhal (nervos espinhais) e do tronco cerebral (nervos cranianos) (CHRISMAN *et al.*, 2005).

Os nervos aferentes do sistema nervoso central e periférico captam sensações do meio externo (paladar, olfato, visão, equilíbrio e audição) e sensações somáticas (dor, tato, temperatura e propriocepção) e transmitem-nas até que sejam interpretadas pelo sistema nervoso central (CHRISMAN *et al.*, 2005; CUNNINGHAM; KLEIN, 2008). Já os nervos eferentes, também conhecidos como motores, levam informações do sistema nervoso central para que os músculos do organismo, sejam eles estriados ou esqueléticos, executem sua função de movimento (CHRISMAN *et al.*, 2005; CUNNINGHAM; KLEIN, 2008). Esses neurônios podem ser classificados em três tipos: neurônios motores superiores, inferiores e

interneurônios (CHRISMAN *et al.*, 2005). Os neurônios motores superiores formam os tratos motores, transmitindo informações do sistema nervoso central para os interneurônios, e estes transmitem sinais aos neurônios motores inferiores que inervam os músculos esqueléticos e vísceras (CHRISMAN *et al.*, 2005).

A interação que ocorre dentro de um segmento específico do tronco cerebral ou da medula espinhal entre neurônios sensoriais (aférentes) e neurônios motores inferiores (eferentes) resulta em um arco reflexo (CHRISMAN *et al.*, 2005).

3 FISILOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso é composto por bilhares de neurônios, células excitáveis, consideradas sua unidade básica de formação (CAMPOS, 2008). Além dos neurônios, outros tipos de célula também compõem este sistema. As células gliais, que não produzem potenciais de ação (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008), mas têm importantes funções: como mielinizar fibras nervosas, fornecer suporte estrutural, formar a barreira hematoencefálica, defender imunologicamente o tecido nervoso e regular a função metabólica (CHRISMAN, *et al.*, 2005). Estas células estão presentes em maior quantidade que os neurônios e dividem-se em cinco tipos principais: as células de Schwann (exclusivas do SNP), os oligodendrócitos, astrócitos, micróglia e células ependimárias (CHRISMAN, *et al.*, 2005; MOYES; SCHULTE, 2010). Os oligodendrócitos são as células responsáveis por formar a bainha de mielina no sistema nervoso central (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008), e um único oligodendrócito pode envolver axônios de vários neurônios. Os astrócitos envolvem as sinapses do sistema nervoso central, guiando o desenvolvimento neuronal, removendo metabólitos e nutrindo os neurônios, além de regularem o conteúdo do espaço extracelular ao redor destes, controlando até mesmo níveis de neurotransmissores sinápticos. As células da microglia são as menores células da glia e têm como função remover restos celulares e células mortas (MOYES; SCHULTE, 2010). As células ependimárias fazem parte do revestimento de cavidades encefálicas preenchidas com líquido e possuem cílios que fazem com que circule o líquido cérebrospinal (MOYES; SCHULTE, 2010).

Os neurônios dos animais vertebrados são compostos por quatro regiões funcionais, os dendritos e o corpo celular, o cone do axônio, o axônio e terminal axônico (CHRISMAN, *et al.*, 2005; MOYES; SCHULTE, 2010; CUNNINGHAM; KLEIN, 2008). O neurônio motor é utilizado como modelo para elucidar o mecanismo de funcionamento dos diversos tipos de neurônios (MOYES; SCHULTE, 2010). Os neurônios variam estruturalmente, mas todos utilizam o mesmo mecanismo básico para enviar sinais (MOYES; SCHULTE, 2010). Para que os sinais viajem através do sistema nervoso, é necessário que os dendritos capturem informações de entrada que foram transmitidas por outros neurônios, convertendo-os sob a forma da alteração do potencial de membrana (MOYES; SCHULTE, 2010). Essa alteração no potencial de membrana é transmitida até o corpo celular, também responsável pelas funções metabólicas do neurônio e pela captação eventual de sinais de entrada, já que contém receptores. Em seguida, esses sinais são transmitidos ao cone axônico, que os integra. Caso esse sinal for intenso o bastante, ocorre o desencadeamento do potencial de ação, (capaz de

percorrer neurônios a uma velocidade de 10.000 cm/s), que será conduzido por longas distâncias através do axônio até o terminal axônico. Nos botões sinápticos o sinal elétrico é convertido em químico, através da liberação de neurotransmissores na sinapse. Em se tratando do neurônio motor inferior, os neurotransmissores secretados se ligam a receptores específicos na membrana da célula muscular, provocando a contração muscular (MOYES; SCHULTE, 2010). Os neurônios motores são envoltos pela bainha de mielina, que tem como função auxiliar a condução do impulso nervoso (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008; MOYES; SCHULTE, 2010). Conforme o que foi citado anteriormente sobre a organização funcional dos neurônios, os impulsos nervosos são transmitidos de uma extremidade a outra, de forma unidirecional (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008; MOYES; SCHULTE, 2010).

Para que haja a transmissão de sinais nervosos, ocorrem inúmeros fenômenos no interior dos neurônios. Os neurônios são células excitáveis que têm a capacidade de alterar rapidamente seu potencial de membrana em resposta a estímulos. A maioria das células neuronais possui um potencial de repouso da membrana ao redor de $-70 \mu\text{V}$ (MOYES; SCHULTE, 2010). Existem três principais fatores que atuam na determinação do potencial de membrana: a permeabilidade relativa da membrana a íons, a distribuição de íons na membrana plasmática e a carga elétrica destes íons. Os íons mais importantes para formação do potencial de membrana são o sódio, cloro e o potássio, pois são os únicos íons - em quantidades mensuráveis - aos quais as células neuronais são penetráveis quando estão em estado de repouso (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008; MOYES; SCHULTE, 2010).

Outro conceito importante para entender a fisiologia de células nervosas, é o potencial de equilíbrio, que é o potencial de membrana em que os gradientes químicos e elétricos que favorecem o movimento de determinado íon anulam-se um ao outro e ocorre a entrada e saída da mesma quantidade deste íon na célula. Quando o potencial de membrana e de equilíbrio de determinado íon estiverem muito distantes, ao ocorrer a abertura de canais, o íon em questão é impulsionado por uma força eletroquímica, fazendo que este movimente-se através da membrana celular (MOYES; SCHULTE, 2010).

Quando um neurotransmissor se liga aos receptores do neurônio pós-sináptico ocorre a transdução, que é a conversão de um sinal químico (causado pelo neurotransmissor) em um sinal elétrico (alteração do potencial de membrana). Tal fenômeno ocorre, pois, ao ligar-se a receptores dendríticos, os neurotransmissores induzem a abertura de canais iônicos com comporta, alterando a permeabilidade da membrana a determinado íon (MOYES; SCHULTE, 2010), essa alteração de permeabilidade modifica o potencial de membrana, o que culmina em

um sinal elétrico, que nos dendritos e corpos celulares neuronais são chamados de potenciais graduados (MOYES; SCHULTE, 2010).

Potenciais graduados podem causar tanto uma hiperpolarização quanto uma despolarização celular, e o que determina um acontecimento ou outro é o tipo de canal iônico que é aberto ou fechado. A abertura de canais de cálcio e sódio culmina na despolarização neuronal, enquanto que a abertura de canais de potássio e cloro culmina na hiperpolarização neuronal. Os potenciais graduados gerados nos dendritos e axônios devem ser convertidos em potencial de ação, já que não são capazes de serem transmitidos por longas distâncias sem perderem a sua intensidade. Essa conversão é feita pelo potencial graduado resultante na membrana da região do cone axônico. (MOYES; SCHULTE, 2010).

Ao atingir o limiar ocorre a abertura de canais de sódio controlados por voltagem, o que permite a entrada destes íons na membrana, iniciando a fase de despolarização. Na primeira fase do potencial de ação - a fase de despolarização - a membrana celular circundante ao cone celular que atingiu o limiar rapidamente despolariza, atingindo um potencial de membrana de + 30 μV . Então, os canais de sódio controlados por voltagem se fecham através de uma alteração conformacional tempo dependente (MOYES; SCHULTE, 2010). Concomitantemente, a despolarização limiar da membrana da região do cone axônico induz a abertura de canais de potássio que abrem mais lentamente que os canais de sódio, o que faz com que acabem abrindo apenas instantes antes do fechamento dos canais de sódio. A abertura de canais de potássio corresponde à fase de repolarização e permite o efluxo deste íon, tornando a região interna da membrana celular cada vez mais negativamente carregada em comparação com a externa (MOYES; SCHULTE, 2010), fazendo com que o potencial de membrana retorne drasticamente ao potencial de repouso da membrana após a fase de repolarização, e assim os canais de potássio se fecham (MOYES; SCHULTE, 2010). Na fase de pós-hiperpolarização - fase de duração e amplitudes variáveis - pelo fato de o potencial de equilíbrio para o íon potássio ser -90 μV , estes íons continuam saindo da célula até que a membrana fique hiperpolarizada, e, então, o potencial de membrana se torna ainda mais negativo (MOYES; SCHULTE, 2010).

O chamado período refratário absoluto garante que a condução do sinal nervoso seja unidirecional no axônio. Este período inicia na fase de despolarização e termina no primeiro terço da fase de repolarização. Durante ele, o axônio é incapaz de gerar um novo potencial de ação, já que os canais de sódio controlados por voltagem estão fechados. (VINAGRE, 2010; MOYES; SCHULTE, 2010). O período refratário relativo inicia no segundo terço da fase de repolarização e acaba na fase de pós-hiperpolarização. Neste período pode ocorrer um novo

potencial de ação se ocorrer um potencial graduado que represente um estímulo suficientemente intenso (MOYES; SCHULTE, 2010).

Como já foi citado anteriormente, os axônios de alguns neurônios são envoltos por mielina, porém mesmo em axônios envoltos pela bainha de mielina há áreas em que a membrana plasmática do axônio fica exposta. Essas áreas em que a membrana do axônio fica exposta são chamadas de Nós de Ranvier e possuem uma grande quantidade de canais iônicos controlados por voltagem. Já as regiões em que a membrana do axônio é envolta pela mielina são chamadas de internós (MOYES; SCHULTE, 2010). Essa estruturação permite que haja a condução saltatória, na qual ocorre a propagação da corrente de forma eletrônica nos internós e em forma de potencial de ação nos Nós de Ranvier (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008; MOYES; SCHULTE, 2010). Neurônios motores de vertebrados são estruturados desta forma, o que tem como vantagem a maior velocidade de propagação (que é cinco a sete vezes mais rápida) em relação à fibra não-mielinizada. Além disso, esta forma de condução gasta menos energia, pois apenas os nodos despolarizam (VINAGRE, 2010).

Uma das sinapses mais estudada e utilizada como modelo para o entendimento da fisiologia do sistema nervoso central é a junção neuromuscular, uma sinapse entre um neurônio motor e uma célula muscular esquelética. Para que o sinal nervoso seja transmitido de uma célula para outra, é necessário que ocorra a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica – espaço entre a célula pré-sináptica e célula pós-sináptica-. Ao chegar à membrana axonal do neurônio pré-sináptico, o potencial de ação despolarizante estimula a abertura de canais de cálcio controlados por voltagem. Como há um gradiente elétrico favorável a entrada do cálcio na célula - já que o potencial de equilíbrio do cálcio é + 130 mV e o potencial de repouso da membrana é de - 70 μ V -, sua concentração intracelular vai aumentando significativamente e sinaliza a liberação das vesículas sinápticas prontamente liberáveis e faz com que as vesículas sinápticas de estoque se ancorem na membrana plasmática e fiquem prontas para serem liberadas em um próximo potencial de ação (MOYES; SCHULTE, 2010).

Todas as vesículas sinápticas de um mesmo neurônio contêm a mesma quantidade de neurotransmissor, sendo assim, um fator que influencia a quantidade de neurotransmissor na sinapse é a frequência dos potenciais de ação. Na junção neuromuscular, a acetilcolina, que é sintetizada no terminal axônico, atua como neurotransmissor primário. Para que haja a transmissão do sinal para a célula pós-sináptica, é necessário que a mesma possua receptores específicos, neste caso, para acetilcolina. Ao ligar-se ao seu receptor específico, o receptor muda sua conformação, originando um sinal na célula alvo. Os receptores para a acetilcolina são os receptores Ach nicotínicos que são canais iônicos controlados por ligante (MOYES;

SCHULTE, 2010). Ao ligar-se a este receptor, a acetilcolina causa um potencial pós-sináptico rápido, já que permite um influxo de sódio dominante em relação ao efluxo de potássio (MOYES; SCHULTE, 2010). Portanto, além da quantidade de neurotransmissor liberado, outro fator que atua na intensidade do sinal na célula alvo é a quantidade de receptores que a mesma possui, já que a resposta da célula pós-sináptica aos neurotransmissores aumenta até a saturação de todos os receptores (MOYES; SCHULTE, 2010). Segundo Moyes e Schulte, a densidade dos receptores na membrana das células pós-sinápticas pode variar por inúmeros fatores, tais quais: variação genética individual, estado metabólico da célula pós-sináptica, patologias e alguns fármacos.

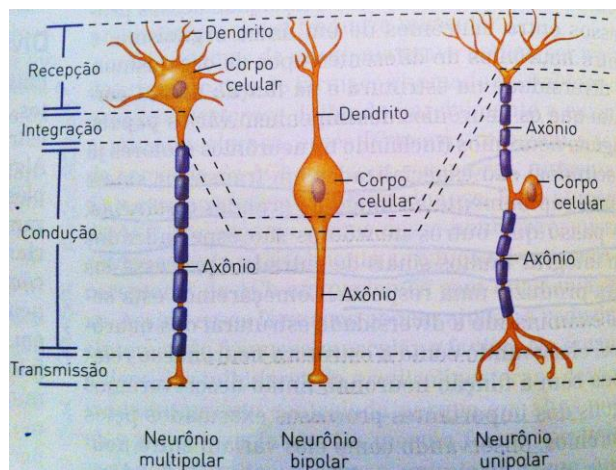
No caso da junção neuromuscular, a sinalização é finalizada pela ação da acetilcolinesterase que remove a acetilcolina de seu receptor e a cliva em colina e acetato. O acetato difunde-se para fora da fenda sináptica, já a colina, por ser captada pelo neurônio pré-sináptico, é reutilizada na síntese de acetilcolina. O terceiro fator que regula a intensidade do sinal a ser transmitido para a célula pós-sináptica é a remoção do neurotransmissor da sinapse, que pode ocorrer por difusão do neurotransmissor para fora da sinapse, captação do neurotransmissor por células circundantes e pelas enzimas, neste caso acetilcolinesterase (MOYES; SCHULTE, 2010).

Além da sinapse química - a principal forma de sinapse encontrada nos neurônios -, pode ocorrer no sistema nervoso dos animais a sinapse elétrica, na qual um neurônio se comunica com a célula alvo através de junções comunicantes (*gap*). Ela difere da sinapse química, pois a transmissão do impulso nervoso ocorre de forma mais rápida e o sinal pode ser difundido bilateralmente (MOYES; SCHULTE, 2010). Esse tipo de sinapse é particularmente importante para sincronizar a função encefálica (MOYES; SCHULTE, 2010). Porém, a sinapse química permite uma maior regulação dos impulsos elétricos, já que o sinal na célula pós-sináptica pode ter intensidade diferente do da célula pré-sináptica, o que não ocorre na sinapse elétrica (MOYES; SCHULTE, 2010).

Os neurônios também podem ser classificados em três diferentes grupos estruturais de acordo com o número de prolongamentos que se estendem do corpo celular: multipolares, bipolares e unipolares (MOYES; SCHULTE, 2010). Os neurônios multipolares são os neurônios mais comuns em animais vertebrados e consistem de um corpo celular do qual partem inúmeros processos, sendo apenas um deles o axônio. Um exemplo de neurônio multipolar são os neurônios motores (MOYES; SCHULTE, 2010). Os neurônios bipolares possuem dois processos que se ligam ao corpo celular, sendo um deles o axônio e o outro, que é ramificado, o dendrito. Este tipo de neurônio é o menos comum no sistema nervoso de

animais vertebrados, ocorrendo em alguns neurônios sensoriais, como as células da retina e células olfatórias (MOYES; SCHULTE, 2010). A forma de neurônios unipolares ocorre em alguns neurônios sensoriais responsáveis por detectar sinais ambientais e conduzi-los pelo sistema nervoso. Estes neurônios possuem apenas um processo acoplado ao corpo celular que distalmente se ramifica em dois processos, um deles com função análoga a de um axônio e o outro com função análoga a de dendrito (MOYES; SCHULTE, 2010) (**Figura 5**).

Figura 5- Classes estruturais de neurônios. Os neurônios multipolares têm um axônio evidente e múltiplos dendritos. Os neurônios bipolares possuem um único dendrito ramificado e um axônio longo. Os neurônios unipolares possuem um único axônio longo que se ramifica em dois processos principais. Observe a variação na localização do centro integrador entre estes neurônios.



Fonte: Moyes e Schulte (2010)

4 ETIOLOGIA

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns em cães, sendo que alguns estudos estimam que ao redor de 4 % da população canina seja afetada (O'BRIEN, 2002). Ela ocorre com menor frequência nos gatos e demais espécies de animais de estimação, pois neles não existe a forma hereditária da doença (TAYLOR, 2010). Segundo Chrisman *et al.* (2005), as convulsões são etiologicamente classificadas como idiopáticas, sintomáticas, sintomáticas prováveis e reativas.

As convulsões de etiologia idiopática são diagnosticadas em 25% a 30 % dos cães epiléticos, mas são pouco frequentes em gatos (TAYLOR, 2010). São assim classificadas por não se saber qual sua causa desencadeante (LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Entretanto, ela pode ser de origem hereditária causada pela mutação de algum gene específico (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Apenas em algumas raças de cães comprovou-se a ocorrência de epilepsia de origem hereditária, são elas: Beagles, Pastores Alemães, Tervuren Pastor Belga, Dachshunds e Keeshonds. Entretanto existem inúmeras outras raças de cães que apresentam elevada incidência de crises epiléticas e, que por isso, suspeita-se do envolvimento do fator genético. As raças em que se suspeita da ocorrência de transmissão genética são o Setter Irlandês, Collie, Poodles Miniatura, Golden Retriever, Labrador Retriever, Schnauzer miniatura, Husky Siberiano, Fox Terrier de pelo duro, Cocker Spaniel, São Bernardo, Boxer, Lhasa Apsos entre outros (CHRISMAN, *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). No entanto é possível que cães sem raça definida sejam ocasionalmente acometidos (TAYLOR, 2010).

Por não apresentarem lesões ou anomalias visíveis no prosencéfalo (CHRISMAN, *et al.*; PLATT, 2012), suspeita-se fortemente, como causas para manifestação de convulsões, de distúrbios funcionais ou anormalidades neuroquímicas. As crises epiléticas costumam ser tônico-clônicas generalizadas e, de modo geral, estes cães não manifestam outros sinais neurológicos (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006). A primeira crise costuma manifestar-se entre seis meses e cinco anos de vida, havendo casos de manifestação mais tardia, entre três e sete anos (CHRISMAN *et al.*, 2005; OLIVER, 1987 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006; PLATT, 2012). Os ataques de origem idiopática tendem a iniciar de forma insidiosa, com menor intensidade e frequência, tornando-se mais intensos e frequentes com o tempo, e, alguns cães, podem passar a manifestar ataques em grupo ou estado epilético (CHRISMAN, *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012).

Em exemplares das raças Pastores Alemão, São Bernardo, Cocker Spaniel, Labrador Retriever e Setter Irlandês pode haver a tendência de ocorrer epilepsia generalizada grave com difícil controle. Porém, existe a possibilidade destes filhotes superarem as crises entre os quatro e seis meses de idade, caracterizando o quadro conhecido como epilepsia juvenil (OLIVER, 1987; HOLLIDAY, 1980 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010).

O termo epilepsia sintomática é utilizado para descrever convulsões causadas por alterações estruturais cerebrais identificáveis, como tumores, inflamações no sistema nervoso central, lesões traumáticas, hidrocefalia, porencefalia, lissencefalia ou distúrbio e armazenamento lisossomal que causem danos estruturais ao prosencéfalo (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Segundo Taylor (2010), ao redor de 35 % dos cães apresenta lesões ou alteração cerebrais compatíveis com epilepsia sintomática.

A hidrocefalia é o distúrbio congênito que mais frequentemente causa convulsões, sendo as raças mais propensas a esta alteração: Boston Terrier, Chihuahua, Pinscher miniatura, Pequinês, Poodle Toy e Yorkshire Terrier (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Traumatismos cranianos que resultam em lesão neuronal direta podem causar crises imediatamente após sua ocorrência, ou até mesmo após semanas ou anos, sendo que o animal poderá manifestar clinicamente convulsões focais ou generalizadas, de acordo com a região cerebral acometida (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

A encefalite causada pelo vírus da cinomose é provavelmente a causa de convulsões de origem infecciosa mais prevalente em cães. Sendo que as crises podem surgir como único sinal clínico da infecção viral ou após a resolução clínica dos demais estágios da doença (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Outra comum causa de crises epiléticas de origem inflamatória na espécie canina é a meningoencefalite granulomatosa (LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010).

A epilepsia sintomática provável, também conhecida como epilepsia criptogênica ou adquirida, é aquela que não pode ser enquadrada como sendo de origem idiopática. Na epilepsia sintomática suspeita-se de danos cerebrais residuais, mas que, por não apresentar alterações cerebrais detectáveis através de ressonância magnética e análise do fluido cerebrospinal, não pode ser enquadrada como de etiologia estrutural (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Este tipo de epilepsia é incomum ou subdiagnosticado e os animais afetados geralmente apresentam ataques focais, focais com generalização secundária, ou ataques generalizados (CHRISMAN *et al.*, 2005).

Os ataques convulsivos reativos possuem origem extracraniana, com desordens metabólicas (encefalopatia hepática, insuficiência renal, displasia microvascular, policitemia, hipoglicemia, hipocalcemia e outros distúrbios eletrolíticos), nutricionais (deficiência de tiamina), insolação, parasitárias ou intoxicações (por chumbo, organofosforados, hidrocarbonetos clorados, estricnina, 5-hidroxitriptofano, toxina tetânica, toxina do sapo *Bufo marinus*, metilxantinas presentes em chocolate e cafés, entre outras substâncias) (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Não há alterações estruturais aparentes e os sinais neurológicos e demais sinais clínicos ocorrem enquanto a causa de base não for removida. Convulsões desta etiologia não são consideradas epilepsia (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012).

5 FISIOPATOLOGIA

Apesar de existirem inúmeras possíveis causas para epilepsia, como alterações estruturais cerebrais, celulares, moleculares e metabólicas, os ataques epiléticos sempre indicam função anormal do prosencéfalo, principalmente nos lóbulos frontal e temporal (LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012).

A fisiopatologia das convulsões é complexa e possuem inúmeros mecanismos (PLATT, 2012). A maioria das convulsões ocorre devido a descargas da massa cinzenta rostral ao mesencéfalo que podem se espalhar, afetando o córtex cerebral, sistema límbico, hipotálamo, tálamo e o sistema nervoso como todo (CHRISMAN, 1985).

Segundo Platt, não há respostas definitivas para explicar como eventos neuroquímicos e elétricos neuronais culminam em uma convulsão nem quais são os eventos responsáveis por interromper este fenômeno. Porém é sabido que estão envolvidas alterações no potencial de membrana, influxos iônicos e potenciais de ação, e segundo ele, o que causaria uma convulsão, seria um desequilíbrio entre os mecanismos excitatórios e inibitórios (2012) que favorecem o início súbito da excitação (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Os mecanismos responsáveis por cessar uma convulsão são pouco descritos na literatura, no entanto especula-se que estejam relacionados com o acúmulo de ácido láctico que ocorre durante uma convulsão (PLATT, 2012).

Como citado anteriormente, os íons mais importantes para gerar um potencial de ação nos neurônios são o sódio, cloro, cálcio e potássio. Alterações e anomalias na regulação ou atividade destes íons podem ter um grande impacto na excitabilidade e epileptogenicidade dos neurônios. Durante um episódio convulsivo há uma elevação do nível extracelular de potássio e diminuição do nível de cálcio, o que reforça a excitação neuronal e facilita o espalhamento da atividade neuronal anormal (HALEY, PLATT, 2012).

Pelo fato de todos os neurônios possuírem habilidade de disparar potenciais de ação de forma rápida e repetitiva pode ocorrer a geração de um ciclo recorrente de despolarização das membranas e potenciais de ação, o que pode estimular o início e propagação de uma descarga convulsiva (PLATT, 2012).

Como citado anteriormente, existem muitos tipos de neurotransmissores que atuam no sistema nervoso central dos animais, alguns deles possuem efeito inibitório e outros efeito excitatório (LORENZ; KORNEGAY, 2006; MOYES; SCHULTE 2010; HALEY; PLATT, 2012). Tanto alterações nos neurotransmissores como em seus receptores podem estar envolvidos no disparo de uma convulsão (PLATT, 2012). O ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato são considerados os principais neurotransmissores envolvidos na

patogênese das crises (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Por ser encontrado em grandes concentrações durante atividades convulsivas, acredita-se que o L-glutamato, um neurotransmissor excitatório, desempenhe um importante papel na etiologia das convulsões. Somando-se a isto, alterações nas funções gabaérgicas também contribuem significativamente para que ocorra a atividade convulsiva (LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY, PLATT, 2012). Em situação fisiológica, os potenciais excitatórios pós-sinápticos são seguidos imediatamente por estímulos inibitórios mediados pelo ácido gama-aminobutírico. Caso este mecanismo não funcione e haja uma falha na inibição ou excesso de excitação neuronal, os neurônios se tornam hipersíncronizados, estimulando cada vez mais neurônios a fazer o mesmo, gerando uma convulsão. A perpetuação da atividade convulsiva ocorre em decorrência de um ciclo vicioso no qual o glutamato causa excitação em um número muito elevado de neurônios, o que pode levar a lesões e morte neuronal, e acaba induzindo a liberação de mais glutamato (PLATT, 2012).

A ocorrência de convulsões também depende de receptores sinápticos intactos no hipocampo, o que parece facilitar a transição do estado neuronal normal para o estado convulsivo, já que neurônios desta região parecem mais predispostos a desenvolver atividades convulsivas (LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY; PLATT, 2012). Caso haja uma sincronização da descarga convulsiva com outros neurônios, está poderá propagar-se para outras áreas do cérebro (HALEY; PLATT, 2012).

Especula-se que durante um foco epilético, um grupo de neurônios corticais sofra uma despolarização paroxística síncrona, resultando em um deslocamento da atividade despolarizante paroxística, podendo atingir o córtex cerebral. Tal fato resultaria em um desencadeamento anormal de potenciais de ação que continuaria de forma síncrona sem que houvesse um estímulo inibitório que impedisse esta atividade, o que culminaria em um estado epilético (LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY; PLATT, 2012). Entretanto, a causa desta hiperexcitabilidade cortical difusa ainda não é totalmente compreendida (LORENZ; KORNEGAY, 2006), porém a explicação para a rápida difusão das convulsões é que a área cortical motora dos animais é pequena (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Segundo Haley e Platt (2012), estado epilético é definido como uma atividade convulsiva contínua que dura entre 20 e 30 minutos ou mais, ou ainda quando entre duas convulsões não há recuperação da consciência na fase pós ictus. Geralmente o que leva os animais ao estado epilético é a falha de mecanismos que normalmente cessam uma convulsão isolada, porém este estado também pode ocorrer devido uma excitação neuronal excessiva. É sabido que muitos mecanismos estão envolvidos na sua fisiopatologia, por isto é sempre

importante considerar a causa primária, que pode variar desde lesão primária no cérebro até disfunções metabólicas (HALEY; PLATT, 2012; LORENZ; KORNEGAY, 2006). Trabalhos experimentais recentes sugerem que falhas na inibição podem ser causadas por uma mudança nas propriedades funcionais do receptor GABA, tais mudanças ocorrem conforme as convulsões se prolongam (HALEY; PLATT, 2012; LORENZ; KORNEGAY, 2006). “Disparos neuronais” repetidos exigem intensa atividade metabólica neuronal, tal atividade é exacerbada pela excitotoxicidade mediada pelo glutamato e pela diminuição da inibição gabaérgica, causando morte excitotóxica neuronal (HALEY; PLATT, 2012).

Sabe-se que os receptores N-metil-D-aspartato são ativados durante atividades neuronais contínuas, e, em muitos modelos animais experimentais, os antagonistas dos receptores do N-metil-D-aspartato bloquearam ou atrasaram as atividades convulsivas (HALEY; PLATT, 2012).

Concentrações excessivas de glutamato levam os receptores N-metil-D-aspartato a abrirem canais permeáveis a cálcio, caso entre cálcio em excesso e haja defeito no tamponamento deste íon pode haver a indução de eventos neuroquímicos como ativação de proteases e lipases, assim como a entrada de outros cátions, culminado em aumento da osmolaridade e morte celular (PLATT, 2001 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY, PLATT, 2012; PLATT, 2012). Durante uma atividade convulsiva prolongada pode haver também a liberação de aspartato, radicais livres, ácido aracdônico, assim como elevada demanda metabólica e de ácidos graxos (HALEY; PLATT, 2012). Atribui-se a essas alterações celulares os efeitos de excitotoxicidade induzidos por convulsões prolongadas, responsáveis por aumentar o foco convulsivo, causando convulsões mais potentes e severas, como o estado epilético (PLATT, 2012).

Algumas regiões do cérebro como as células piramidais do hipocampo e amígdalas são mais sensíveis aos efeitos deletérios do estado epilético. Pelo fato destas áreas serem ricas em GABA, quando lesionadas, predispõem o animal a novas atividades convulsivas e podem tornar difícil o controle da doença em longo prazo (HALEY; PLATT, 2012). Além disto, o número de neurônios predispostos a ataques epiléticos correlaciona-se a frequência com a qual ocorrem as crises convulsivas (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Lorenz e Kornegay (2006) afirmam que crises epiléticas podem ser geradas por fármacos, alterações metabólicas ou elétricas. Em indivíduos com menor limiar convulsivo, os ataques epiléticos podem ser gerados por hipertermia, estimulação fótica, hipoglicemia, hipocalcemia e hiperventilação.

6 SINAIS CLÍNICOS

A maioria das convulsões na espécie canina possui componente motor e manifesta-se de forma generalizada com contrações do tipo tônico-clônico em que há períodos alterados de atividade tônica, com aumento do tônus muscular extensor, e clônica, com contrações musculares regulares, breves e involuntárias (CHRISMAN, 2005; TAYLOR, 2010). As contrações clônicas são responsáveis pelas manifestações clínicas de fasciculação facial, mastigação ruidosa e movimentos abruptos do pescoço e dos membros, já as contrações tônicas são responsáveis por sinais como careta facial, abertura das maxilas, extensão dorsal da cabeça, do pescoço e extensão dos membros (CHRISMAN, 2005). Cheryl Chrisman define como “sinal localizador o envolvimento motor assimétrico da face ou dos membros no início de um ataque convulsivo” (2005, p. 85).

A manifestação clínica das convulsões pode ser dividida em pródromo, aura, icto e pós-icto (CHRISMAN, 1985; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). O pródromo é um período anterior ao início dos ataques no qual o animal pode apresentar alterações comportamentais tais como se esconder, seguir o proprietário, ganir ou parecer inquieto e assustado (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Esse período é de intensidade variada, e, em alguns casos, permite prever a ocorrência de ataques convulsivos (TAYLOR, 2010). A aura é uma manifestação subjetiva e inicial da convulsão, na qual os animais podem apresentar atividades motoras ou sensoriais estereotipadas (na marcha, na deglutição e ao lambar), padrões autônomos (salivação, vômito, micção) e alterações comportamentais (CHRISMAN, 1985; CHRISMAN, 2005; PLATT, 2012). Segundo Chrisman, os períodos de pródromo e aura dificilmente são diferenciados em animais (CHRISMAN, 1985). O icto corresponde à convulsão propriamente dita, também chamada de crise verdadeira, quando o animal apresenta perda ou redução da consciência, aumento ou redução do tônus muscular, movimentação da mandíbula, fenômenos motores anormais, salivação e micção e/ou defecação involuntária, piloereção e midríase, além de opistótono e apnéia (CHRISMAN, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006.; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Este período possui duração variável, mas em geral dura poucos segundos a alguns minutos (LORENZ, 2006). No período conhecido como pós-icto o animal pode permanecer alguns minutos descansando e após ficar normal ou manifestar comportamento anômalo, como desorientação, sede ou alteração de apetite, sonolência ou cegueira. Déficits sensoriais e motores definidos também podem ocorrer neste período que precede a convulsão e tem uma duração que varia de segundos a horas (CHRISMAN, 2005; TAYLOR, 2010;

PLATT, 2012). Conforme Lorenz (2006, p. 323), “a aura e a fase pós-ictal não apresentam nenhuma relação com a gravidade ou com a causa das crises epiléticas”.

A fase ictal pode ser subdividida em dois tipos de manifestação clínica: forma generalizada e forma focal (PLATT, 2012). Os ataques convulsivos generalizados, por gerarem descargas elétricas anormais que afetam igualmente os hemisférios cerebrais, causam sinais simétricos. Há varias manifestações de ataques convulsivos generalizados, sendo que os ataques convulsivos tônicos-clônicos, também conhecidos como “grande mal”, causam movimentos simétricos bilaterais deste tipo na face, maxilar e membros, obrigando o animal a ficar em decúbito lateral. Na maioria das vezes os cães acometidos ficam inconscientes, podendo salivar, urinar ou defecar involuntariamente. Existem outras variações de ataques convulsivos motores generalizados, podem ser exclusivamente clônicos, tônicos ou atônicos, e o cão pode permanecer tanto consciente como inconsciente. Há ainda ataques convulsivos de ausência, também conhecidos como pequeno mal, este tipo de manifestação é pouco reconhecido nos animais, e nele há comprometimento da consciência sem atividade motora concomitante, ou com pequena atividade motora (CHRISMAN, 2005).

Cães portadores de epilepsia idiopática geralmente manifestam crises generalizadas, com perda de consciência, porém alguns cães das raças Labrador Retriever e Poodle Miniatura têm crises nas quais permanecem alertas, ansiosos, em estação curvada, com desequilíbrio, contrações musculares involuntárias e rigidez muscular. Cães com epilepsia idiopática podem manifestar também focais simples ou complexas acompanhadas ou não por generalização secundária (TAYLOR, 2010).

Embora menos freqüentes, podem ocorrer ataques focais quando apenas uma área restrita do cérebro é afetada (CHRISMAN, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006). Estas convulsões podem ser subdividas em focais motoras, focais sensoriais e focais autonômicas (PLATT, 2012). Nas focais motoras, geralmente não há perda de consciência e os cães acometidos manifestam sinais motores e/ ou sensoriais assimétricos, como tremor palpebral, labial ou auricular; movimentos da pata em direção a face, movimentos de cabeça contrários ao lado da lesão, contrações tônico-clônicas dos músculos faciais ou membros contralaterais. As convulsões focais sensoriais têm como principal manifestação alterações comportamentais sem perda de consciência, e, geralmente, o sistema límbico está envolvido. Os cães afetados podem demonstrar agressividade, caçar moscas imaginárias, andar em círculos, lamber o chão, vocalizar e perseguir o rabo. Já as convulsões focais autonômicas são raras e nela predominam sinais autonômicos como vômito, diarreia, dores abdominais, sialorréia e disfagia (CHRISMAN, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; PLATT, 2012). Manifestações

viscerais como diarreia, desconforto abdominal, vômito podem estar relacionadas a lesões no sistema límbico, geralmente os locais mais afetados são o córtex temporal, tonsilas e hipocampo. Essas áreas são comumente acometidas em doenças de caráter inflamatório, como a raiva e cinomose, e lesionadas quando ocorre herniação tentorial (BREITSCHWERDT, 1979 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Apesar deste tipo de manifestação ser o mais comum na epilepsia de origem idiopática (LORENZ; KORNEGAY, 2006), muitos autores afirmam que neste tipo de epilepsia o tipo de ataque convulsivo mais comum é generalizado (CHRISMAN, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Caso haja alguma alteração no estado de consciência em uma convulsão focal, trata-se de uma convulsão complexa focal, antigamente chamada de convulsão psicomotora (PLATT, 2012).

Algumas manifestações de atividade convulsiva podem ser confundidas com comportamento compulsivo estereotipado, o que pode atrapalhar no diagnóstico. É possível que uma convulsão focal evolua e torne-se generalizada (TAYLOR, 2010).

Cães com epilepsia extracraniana geralmente não apresentam sinais neurológicos localizados ou déficits no período interictal (TAYLOR, 2010).

7 DIAGNÓSTICO

Antes de tentar descobrir a causa dos ataques epiléticos o clínico veterinário deve estar certo de que o evento presenciado por ele ou descrito pelo proprietário trata-se de uma convulsão (PLATT, 2012). Para tanto, deve ser realizada uma detalhada anamnese, levando em conta a apresentação fenotípica das crises, história pregressa do animal, fatores precipitadores de ataques, exame neurológico e exames complementares (PLATT, 2012). Com a finalidade de facilitar o diagnóstico, recomenda-se aos proprietários que filmem as crises epiléticas (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; PLATT, 2012).

Uma manifestação clínica de início repentino com presença de atividade motora involuntária e aumento do tônus muscular, com grau de consciência e comportamento alterados e manifestações de sinais autonômicos (sialorreia, micção e defecação) são bastante sugestivos de crises convulsivas. Porém, o diagnóstico definitivo de atividade convulsiva só pode ser realizado associando estas manifestações clínicas com dados de eletroencefalografia (PLATT, 2012).

Lorenz e Kornegay (2006) afirmam que possuir protocolos de diagnóstico, planos de controle e tratamento com um banco de dados sobre o paciente é extremamente importante para o melhor atendimento do mesmo (OLIVER, 1980 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006). A função do banco de dados é auxiliar o diagnóstico etiológico da convulsão, para, assim, tratar o paciente da forma mais apropriada. Serve para descartar as duas maiores causas indutoras de crises convulsivas, que são as anormalidades extracranianas (problemas metabólicos, tóxicos e nutricionais) e anormalidades intracranianas (encefalite, tumores cerebrais, anomalias, lesões traumáticas e degenerativas). Eles defendem a elaboração de um banco de dados mínimo principalmente para pacientes que manifestem mais de um ataque epilético. Tal banco consiste na coleta de dados do histórico do animal (como raça, idade, gênero, *status* vacinal, doença prévia, época em que iniciaram as crises convulsivas, sua descrição, duração, frequência, se há fatores precipitantes ou alguma alteração comportamental), dados obtidos através de exame clínico (como alterações musculares, cardíacas, de retina, entre outras) e neurológico (**Figura 6**). Dentro do banco de dados mínimos deve constar ainda um hemograma completo, urinálise e exames bioquímicos (ALT, BUN, FA, cálcio, níveis de glicemia, etc) (TAYLOR, 2010).

Um banco de dados completo, além dos exames já mencionados, seria provido ainda de tomografia computadorizada e/ ou ressonância magnética, análise do líquido cerebrospinal (com contagem celular, total e diferencial; níveis de proteína e pressão), assim como radiografias cranianas e eletroencefalograma (**Figura 6**). Com exceção da análise

do fluído cerebrospinal e das radiografias cranianas, que pode ser realizadas em boas clínicas veterinárias, estes exames são muito mais sofisticados e exigem elevado investimento em equipamentos, sendo encontrado apenas em centros de referência (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Infelizmente, no Brasil, ainda temos dificuldades nestes tipos de exame, havendo poucos locais com esta tecnologia a disposição de animais.

Figura 6 - Banco de Dados para os Distúrbios convulsivos. Legendas: ALT, alanina transaminase sérica; BUN, nitrogênio uréico sérico; FA, fosfatase alcalina; FCE, fluido cerebrospinal; EEG, eletroencefalograma; GGT, gama-glutamil-transferase; SDH, sorbitol-desidrogenase.

<p><i>Banco de Dados Mínimo</i> Perfil do paciente Espécie, raça, idade, sexo Histórico Imunizações: tipos, datas, por quem Ambiente Idade de início Frequência, curso Descrição da crise epilética: geral ou parcial, duração, aura, pós-icto, hora do dia, relação com exercício, alimento, sono ou estímulos Doença ou lesão prévia ou presente Alterações comportamentais Exame físico Exame completo dos sistemas, incluindo especificamente: Músculo esquelético: porte, formato do crânio, evidência de traumatismo, atrofia de quaisquer músculos Cardiovascular: coloração das mucosas, evidência de arritmias, sopros Exame fundoscópico Exame neurológico Exame completo: observar o tempo de duração da crise epilética; se foi dentro de 24-48 horas e se o exame neurológico estiver anormal, repetir em 24 horas Patologia Clínica Hemograma completo Urinálise BUN, ALT, FA, cálcio, níveis de glicemia de jejum (GGT), ácidos biliares livres Outros conforme a indicação (p. ex. nível sanguíneo de chumbo, teste de Coggin)</p> <p><i>Banco de Dados Completo</i> Tomografia computadorizada ou imagem por ressonância magnética Análise do FCE: contagem de células, total e diferencial; níveis de proteína; pressão Radiografias do crânio: ventrodorsal, lateral, frontal EEG</p>
--

Fonte: Lorenz e Kornegay (2006)

Segundo os autores, o banco de dados mínimo tem como função fazer a triagem entre doença neurológica primária e distúrbios sistêmicos ou metabólicos. Ele pode proporcionar o diagnóstico definitivo, indicar a provável causa – que deve ser confirmada com exames complementares -, ou não indicar nenhuma causa aparente (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

7.1 Anamnese

Segundo Chrisman (2005), a anamnese freqüentemente é o aspecto mais importante da avaliação de um cão com ataques epiléticos, já que, na maioria das vezes, o exame neurológico não aponta alterações e apenas o proprietário presencia as convulsões. Existem inúmeras perguntas importantes a serem feitas aos proprietários de cães que apresentam crises convulsivas (PLATT, 2012). Em geral, os cães epiléticos apresentam em seu histórico episódios recorrentes de convulsões (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Portanto, deve-se perguntar quando ocorreu o primeiro ataque (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012). Caso os episódios tenham iniciado recentemente, deve-se considerar como possível etiologia a epilepsia extracranial e sintomática. Porém, se os animais estiverem manifestando as crises durante meses e demonstrarem-se normais entre os eventos convulsivos, deve-se pensar, como provável causa dos ataques, na epilepsia idiopática ou sintomática provável (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012). O clínico deve pedir para o proprietário descrever o evento convulsivo, levando em consideração que convulsões generalizadas são mais comumente encontradas nas crises de origem extracraniana e idiopáticas, podendo ocorrer ocasionalmente nas de etiologia sintomática ou sintomática provável (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Crises focais ou focais que posteriormente se generalizam são mais freqüentes na epilepsia de origem sintomática ou sintomática provável (PLATT, 2012). É importante levar em consideração que convulsões focais apesar de geralmente terem curta duração podem ocorrer em grupos (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012).

Sabe-se que ter ciência da duração, do padrão e da freqüência das crises é importante não só para realizar o diagnóstico, mas também para escolher a terapia mais adequada para o animal (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012). Alguns cães apresentam um padrão previsível da ocorrência de seus ataques (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR).

Averiguar se o animal apresenta-se normal entre as convulsões (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012) é de extrema importância para diagnosticar a causa de origem dos ataques convulsivos, já que nas afecções de origem extra-cranianas ou epilepsia sintomática os animais apresentam comportamento anormal entre convulsões regularmente espaçadas (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Além disso, para melhor caracterizar as convulsões apresentadas pelo paciente é importante investigar se ele apresenta pródromo e pós-icto e quais as suas manifestações clínicas durante estas fases da convulsão (CHRISMAN *et al.*, 2005). Ainda é necessário averiguar se os eventos convulsivos podem ser associados a situações como dormir, jejum, alimentação, realização de exercícios físicos ou

situações de estresse (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Tais dados podem auxiliar no diagnóstico diferencial de convulsões já que cães com epilepsia idiopática ou criptogênica enquanto dormem podem manifestar ataques epiléticos dos quais não podem ser despertados, já cães com narcolepsia e distúrbio comportamental do movimento ocular rápido (REM) podem ser despertados quando manifestam este tipo de movimentação involuntária (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012). Em cães que manifestam convulsões logo após alimentação pode-se especular como causa de base para as crises convulsivas disfunções hepáticas. Já convulsões associadas a situações de jejum, de exercício e de estresse podem ocorrer por causa de hipoglicemia. Somando-se a isto, é sabido que o estresse pode desencadear convulsões em alguns cães com epilepsia idiopática ou criptogênica (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012).

Com o objetivo de descobrir evidências de distúrbios extracranianos ou epilepsia sintomática de origem infecciosa ou neoplásica, convém questionar sobre o histórico clínico progresso do animal, *status* vacinal, episódios de vômito, diarreia, anorexia, tosse, poliúria / polidipsia, espirros, polifagia, entre outros acontecimentos (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010).

Outros fatores relevantes a serem averiguados são a possibilidade de o cão ter ingerido alguma medicação ou substância tóxica, se o animal tem histórico de trauma craniano (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012) e se houve recente aplicação de pesticidas no animal ou ambiente, já que alguns cães epiléticos podem manifestar crises após este tipo de exposição (CHRISMAN *et al.*, 2005).

Com o objetivo de averiguar a ocorrência de epilepsia de origem idiopática, é conveniente obter dados sobre os familiares do cão acometido, se existe histórico familiar de convulsões (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012).

Apesar de ser pouco comum nos dias de hoje, a deficiência de tiamina pode desencadear crises epiléticas, portanto é interessante perguntar qual é a dieta oferecida ao animal. Em raças *toy* uma nutrição inadequada pode causar hipoglicemia e assim convulsões (CHRISMAN *et al.*, 2005, PLATT, 2012).

Por fim, com a finalidade de melhorar a eficácia do tratamento, é necessário averiguar quais medicações o cão usa e se alguma delas é utilizada com a finalidade de combater suas crises epiléticas (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012).

7.2 Diagnósticos diferenciais

Apesar de existirem inúmeros quadros clínicos, como disfunção vestibular transitória, episódios vestibulares agudos, narcolepsia, catalepsia, colapso neuromuscular, distúrbios na movimentação, colapso metabólico, distúrbio comportamental do movimento ocular rápido (REM), discinesia episódica e reações medicamentosas, que mimetizam convulsões (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; PLATT, 2012), a síncope é a afecção mais comumente confundida com ataques epiléticos (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Pode-se diferenciar a síncope de um ataque convulsivo, pois durante a síncope além de o cão não apresentar atividade motora, imediatamente após o episódio, ele recupera sua consciência (CHRISMAN *et al.*, 2005). Outro sinal clínico que ajuda a diferenciar as convulsões destes eventos é que durante um ataque epilético geralmente há um aumento de tônus muscular (PLATT, 2012).

A doença vestibular pode ser diferenciada das crises convulsivas, pois de forma geral, os animais acometidos mantêm seu estado de alerta inalterado (CHRISMAN *et al.*, 2005), além de que costuma provocar déficits neurológicos diferentes dos encontrados em cães epiléticos, tais como ataxia, inclinação da cabeça e nistagmo (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006).

A discinesia episódica, que consiste de contrações musculares involuntárias focais, pode ser diferenciada de convulsões, pois não responde ao tratamento com anticonvulsivantes (CHRISMAN *et al.*, 2005).

Algumas perguntas anamnéticas são importantes para realizar o diagnóstico diferencial, portanto é conveniente perguntar ao proprietário se o animal demonstra alteração comportamental antes do possível ataque epilético. Caso demonstre há grandes indícios de que esteja manifestando crises epiléticas em detrimento de eventos como narcolepsia e síncope. Também é importante perguntar se, após o possível ataque convulsivo, o animal demonstra alguma alteração (agressividade, inquietação, delírio, letargia, confusão, perda visual, sede, fome anormal e micção em locais inapropriados) compatível com a fase de pós-ictus, o que excluiria a hipótese de tratar-se de síncope, narcolepsia, colapso neuromuscular, distúrbios de movimento, distúrbio comportamental do movimento ocular rápido (REM) ou alteração comportamental (PLATT, 2012).

7.3 Diagnóstico etiológico

O diagnóstico da etiologia das crises é feito levando em consideração o histórico, idade dos animais, exame físico, exame neurológico, exame oftálmico e exames

complementares que irão apontar sua etiologia (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012), enquadrando-a em idiopática, sintomática, sintomática provável e reativa (CHRISMAN *et al.*, 2005). É importante considerar a faixa etária de cada paciente, já que a prevalência das causas etiológicas varia conforme a idade (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012).

Apesar de haver causas mais prevalentes em cada faixa etária, existem causas comumente encontradas em todas elas, são exemplos as doenças infecciosas (cinomose, toxoplasmose, neosporose, raiva, infecções fúngicas e bacterianas) e inflamatórias do sistema nervoso central (meningoencefalite), traumatismos e intoxicações (PLATT, 2012).

Cães mais novos que seis meses de idade, além das causas já mencionadas, frequentemente apresentam alterações congênitas, sendo as mais comuns a hidrocefalia e doenças metabólicas (encefalopatia hepática e hipoglicemia). Cães com idade entre seis meses e seis anos, além de apresentarem com frequência as causas já citadas são comumente acometidos pela forma idiopática (PLATT, 2012). Cães mais velhos que seis anos de idade, além de corriqueiramente serem acometidos por doenças de etiologia infecciosas e inflamatórias do sistema nervoso central, traumatismos, e intoxicações, são frequentemente acometidos por alterações metabólicas (principalmente hipoglicemia em decorrência de insulinoma), neoplasias no cérebro e crises de origem criptogênica (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Chrisman *et al* (2005) adota uma outra divisão etária, separando em animais menores que um ano, cães entre um e cinco anos, e animais mais velhos que cinco anos. Porém mencionam os mesmos sinais apontados por Platt (2012) como mais frequentes (CHRISMAN *et al* 2005). Apesar da faixa etária do animal direcionar o diagnóstico, deve se levar em consideração os sinais clínicos apresentados pelo paciente, além disso inúmeros exames complementares podem ser necessários para realizar o diagnóstico etiológico.

Como já foi citado anteriormente, cães acima de cinco anos geralmente apresentam doença adquirida e possuem grandes chances de manifestar convulsões como consequência de tumores cerebrais. Por isto, mesmo que não apresentando sinais neurológicos devem ser submetidos a exames como a tomografia computadorizada ou ressonância magnética, para que o clínico veterinário possa excluir estas neoplasias de seus possíveis diagnósticos diferenciais (TAYLOR, 2010; LORENZ; KORNEGAY, 2006). E, caso estes exames de imagem não demonstrem alterações, deve-se realizar análise do líquido cerebrospinal e eletroencefalograma (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Cães com crises epiléticas de origem extracraniana possuem, além dos sinais neurológicos, sinais clínicos sistêmicos e demonstram alterações ao exame físico que direcionam o seu diagnóstico para esta causa (TAYLOR, 2010). Cães com encefalopatia

podem ter sua consciência alterada de forma intermitente ou permanente, além de delírios e depressão (TAYLOR, 2010). Em casos de crises epiléticas causadas por hipocalcemia, além das convulsões é comum a manifestação de tremores (CHRISMAN *et al.*, 2005).

A epilepsia de origem traumática pode ser diagnosticada em animais com histórico de trauma após ter se excluído as demais causas (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Já a epilepsia idiopática só pode ser diagnosticada em animais com histórico compatível após o descarte das demais causas, incluindo a origem traumática (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

7.4 Exame físico

Em cães que manifestem convulsões deve ser realizada uma ausculta minuciosa do coração e pulmão, com a finalidade de avaliar sopros, arritmias ou ruídos pulmonares (CHRISMAN *et al.*, 2005). Há ainda a necessidade de aferir a temperatura retal, verificar a coloração das mucosas, avaliar os linfonodos, palpar as glândulas mamárias, próstata e o abdome, procurando massas que evidenciem neoplasias (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010). Também é recomendada a realização de um exame de retina, com a finalidade de verificar evidências de coriorretinite compatíveis com infecções sistêmicas ou meningoencefalite granulomatosa (CHRISMAN *et al.*, 2005).

7.5 Exame neurológico

O prosencéfalo, área cerebral intimamente relacionada com a ocorrência de convulsões, está envolvido em funções comportamentais, interpretação consciente de estímulos sensoriais, visão e manutenção do estado de alerta (PLATT, 2012). Portanto além de convulsões, lesões no prosencéfalo podem causar alterações comportamentais, déficits sensoriais contralaterais, como hipalgesia facial contralateral, déficits de propriocepção consciente contralateral, cegueira de origem central ou caso o segundo par de nervos cranianos seja afetado (lesão no prosencéfalo pode lesar nervos), diminuição do nível de consciência, andar em círculos para o lado em que está a lesão, manter cabeça virada em direção a lesão (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012). Lesões no encéfalo ou diencéfalo causam ainda perda de olfato (se o primeiro par de nervos cranianos for afetado) (CHRISMAN *et al.*, 2005).

Pode-se dizer que a propriocepção consciente e salto estão normais ou contralateralmente reduzidos em um ou ambos membros, reduzidos em ambos membros

pélvicos ou em todos membros. Os reflexos na medula espinhal apresentam-se normais ou aumentados nos quatro membros em lesões do prosencéfalo (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012).

Uma completa avaliação neurológica é essencial para detectar outras alterações neurológicas além de convulsões (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2013). Esta avaliação auxilia na classificação da convulsão de acordo com sua etiologia e a realizar uma lista de possíveis diagnósticos diferenciais (PLATT, 2012).

O exame neurológico poderá revelar: nenhuma anormalidade, anormalidades difusas ou simétricas do prosencéfalo, anormalidades focais ou assimétricas do prosencéfalo; ou anormalidades multifocais do sistema nervoso central (PLATT, 2012). Um exame neurológico normal, geralmente é encontrado em animais com epilepsia idiopática (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Cães com epilepsia sintomática podem não ter nenhuma alteração no exame neurológico caso a lesão esteja localizada em áreas em que não haja manifestação clínica aparente, como no bulbo olfatório (PLATT, 2012). No estágio inicial do desenvolvimento de tumores cerebrais, a única manifestação clínica pode ser convulsão, porém conforme o crescimento da massa tumoral for progredindo, é possível que o cão manifeste alterações de comportamento, ande em círculos para o lado oposto da lesão, tenha hemiparesia contralateral, déficits posturais, hipalgesia facial e perda a visão no lado contralateral ao da lesão (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Em caso de convulsões que tem como causa de base doenças metabólicas, os sinais clínicos durante os exames neurológicos podem ser normais (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Além disso, Estes pacientes podem apresentar emagrecimento, poliúria e anorexia (PLATT, 2012). Em casos de manifestações de anormalidade difusas ou simétricas do prosencéfalo, o clínico deverá considerar causas extracranianas como encefalopatia metabólica ou hepática e hipoglicemia ((PLATT, 2012). Encefalites de origem infecciosa geralmente apresentam disfunções neurológicas de rápida progressão (TAYLOR, 2010).

Caso um cão seja examinado logo após um episódio convulsivo, as alterações encontradas podem ser explicadas pela própria atividade convulsiva (PLATT, 2012).

Anormalidades focais ou assimétricas do prosencéfalo são sugestivas de alterações estruturais intracranianas, enquadrando-se na chamada epilepsia sintomática ou sintomática provável (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Animais que manifestem anormalidades multifocais do sistema nervoso central podem ser classificados como apresentando epilepsia sintomática, mas essencialmente direcionam os diagnósticos diferenciais para inflamação e neoplasia metastática (PLATT, 2012).

Déficits neurológicos que surgem como consequência de convulsões (sinais pós-ictais): Uma das características da epilepsia idiopática é a ausência de déficits neurológicos no período inter-ictal, porém no período pós-ictal, que possui uma duração variável de poucas horas até um dia, ocorre uma depressão da atividade do prosencéfalo (PLATT, 2012). Neste período, sinais súbitos de déficits neurológicos podem ocorrer, incluindo déficits de propriocepção consciente (TAYLOR, 2010, PLATT, 2012). Além disso, déficits neurológicos podem ser secundários a convulsões muito severas e/ou prolongadas que geram hipóxia ou excitotoxicidade neuronal ((PLATT, 2012). Tais lesões são mais evidentes no hipocampo, lobo piriforme e, em casos mais severos, na massa cinzenta adjacente ao hipocampo, que são áreas ricas em receptores NMDA ((PLATT, 2012).

É possível que cães acometidos por epilepsia sintomática provável apresentem saltitar assimétrico ou déficits proprioceptivos conscientes ou outros déficits neurológicos focais (CHRISMAN *et al*, 2005).

7.6 Exames complementares

O clínico veterinário deve solicitar exames complementares de acordo com a suspeita etiológica das convulsões. Caso suspeite-se de epilepsia de origem extracranial, há necessidade de solicitar hemograma completo, com análise bioquímica do sangue, avaliação pré e pós prandial dos ácidos biliares e níveis de amônia sanguínea (detectar disfunção hepática), urinálise (que pode detectar alterações renais, auxiliar no diagnóstico de intoxicação por etilenoglicol ou apontar disfunções hepáticas), triagem toxicológica - chumbo sérico; colinesterase sérica-, sorologia e PCR para detectar doenças infecciosas (CHRISMAN *et al*, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Porém, frequentemente, em casos de meningoencefalite, a contagem de leucócitos é normal (CHRISMAN *et al*, 2005).

Exames como radiografia torácica e abdominal, ultrassonografia abdominal são úteis para avaliar o fígado e rins, além de possibilitar a detecção de neoplasias nestes órgãos ou doença cardiopulmonar. Com as informações que fornecem, estes exames auxiliam o diagnóstico de epilepsia sintomática e reativa (CHRISMAN *et al*, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012).

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são os melhores exames para detectar neoplasias e infartos cerebrais. Tais exames são indicados em pacientes idosos que passam subitamente a ter crises epiléticas, ou em animais nos quais a medicação não consegue controlar as crises e quando o banco de dados mínimo montado aponta para uma

doença neurológica (CHRISMAN *et al*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; LORENZ; KORNEGAY, 2006). Porém, devido ao custo, alto risco anestésico e pouco significado diagnóstico em cães com achados normais, os autores Lorenz e Kornegay (2006) acreditam que não convém realizá-los em pacientes com idade inferior a cinco anos. Já Chrisman *et al*. (2005) além de defenderem a realização de ressonância magnética e tomografia computadorizada em cães que manifestem ataques epiléticos após cinco anos de idade, também indicam a realização destes exames em cães que manifestem convulsões antes de um ano de vida.

A ultrassonografia pode ser utilizada para avaliar estruturas intracranianas em animais com fontanelas persistentes (HUDSON; SIMPSON; BUXTON *et al*, 1990 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006), podendo ser útil para avaliar cães com hidrocefalia (CHRISMAN *et al*, 2005).

A cintografia transcólica pode contribuir para o diagnóstico de desvio portossistêmico em cães com encefalopatia hepática (CHRISMAN *et al*, 2005).

Atualmente, pelo risco dos procedimentos e pela pouca contribuição ao diagnóstico, não são mais empregados a arteriografia e a ventriculografia para o diagnóstico de epilepsia (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

A eletroencefalografia ou eletroencefalograma possui a capacidade de informar a ocorrência de atividade convulsiva no cérebro, porém, na maioria dos casos as alterações encontradas não são específicas da causa de base (PLATT, 2012). Em cães com distúrbios epiléticos reativos, epilepsia sintomática ou sintomática provável pode ser difusamente anormal. Em cães com epilepsia idiopática e em alguns casos de etiologia sintomática provável, as alterações do eletroencefalograma demonstram padrões normais ou pouco significativos (CHRISMAN *et al*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006). Animais com epilepsia mal controlada através de medicações anticonvulsivas podem apresentar picos paroxísticos ictéricos na eletroencefalografia (CHRISMAN *et al*, 2005).

Nos exames complementares como eletroencefalograma podem ocorrer alterações focais, no entanto não aparecem alterações nos exames de imagem de tomografia computadorizada, nem na ressonância magnética, o que permite diferenciá-la da epilepsia sintomática (CHRISMAN *et al*, 2005).

Os exames indicados para diagnosticar doenças inflamatórias do sistema nervoso central que podem causar convulsões de etiologia sintomática são: o exame do líquido cerebrospinal (realização de sua sorologia, análise protéica, contagem celular absoluta e por tipo celular, culturas bacterianas ou fúngicas), associado com exames de imagem e

eletroencefalograma (CHRISMAN *et al*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012).

A realização de biópsia cerebral com posterior análise histológica pode propiciar um diagnóstico definitivo (CHRISMAN *et al*, 2005).

8 TRATAMENTO

Cães que apresentam apenas uma convulsão isolada devem ser minuciosamente avaliados através de exame físico e neurológico. Se não forem encontradas alterações, se instrui os proprietários a observar a ocorrência de novas convulsões (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Segundo Chrisman *et al.* (2005), ataques epiléticos que ocorrem com frequência igual ou inferior a um mês podem ser controlados com remédios homeopáticos, acupuntura, terapia com ervas, entre outras terapias alternativas.

Há divergências quanto ao intervalo entre os episódios convulsivos que exigem tratamento medicamentoso. Chrisman *et al.* (2005) e Platt (2012) defendem que mesmo na ausência de achados positivos ou sugestivos no banco de dados mínimo, recomenda-se tratar com anticonvulsivantes cães que manifestam mais de uma crise isolada a cada mês ou crises cumulativas (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012). Lorenz e Kornegay (2006), por outro lado, acreditam que deve se tratar animais que apresentem mais de uma convulsão a cada seis semanas. Taylor (2010), por fim, ensina que só devem ser tratados os cães que apresentem crises epiléticas com frequência maior que 12 a 16 semanas. Devem ser tratados ainda cães que vem apresentando convulsões com duração maior que cinco minutos, convulsões cada vez mais severas, convulsões em grupo, convulsões mais frequentes, que manifestam sinais pós-icto como agressividade e cães com epilepsia sintomática comprovada (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012), além de cães epiléticos de grande porte, já que têm tendência a manifestar o estado epilético (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Animais com epilepsia de origem idiopática e sintomática provável são tratados com protocolos terapêuticos idênticos para o controle das crises epiléticas (CHRISMAN *et al.*, 2005), no entanto, o prognóstico para os cães com epilepsia de origem sintomática provável costuma ser melhor (TAYLOR, 2010). A não ser que estes animais apresentem convulsões em grupo ou estejam em estado epilético, são tratados com anticonvulsivante de manutenção (PLATT, 2012).

Ao menos que se considere como principal suspeita etiológica epilepsia idiopática ou criptogênica, deve se tratar primeiramente a causa de base que vem gerando atividade convulsiva, o sucesso do tratamento da causa de base determina a necessidade ou não de tratamento sintomático das convulsões (PLATT, 2012). Antes de iniciar o uso de qualquer medicamento, é recomendado realizar exames de sangue (hemograma completo e bioquímica sérica) e de urina (TAYLOR, 2010).

Os objetivos do tratamento das convulsões são: reduzir a frequência e intensidade dos ataques, minimizar efeitos adversos causados por eles, maximizando a qualidade de vida do animal e proprietário (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012), porém para que este tenha êxito é necessária adequada orientação e colaboração do proprietário (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

8.1 Tratamento do estado epilético

Na literatura há algumas divergências da conceituação de estado epilético. Segundo Chrisman *et al.* (2005), o estado epilético se caracteriza por ser uma atividade convulsiva contínua que dura mais de 10 minutos ou pela ocorrência de ataques convulsivos múltiplos sem recuperação de função neurológica basal entre os episódios (CHRISMAN *et al.*, 2005). Tal estado pode ocorrer independentemente da causa do ataque convulsivo (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010) e geralmente é precipitado por traumas, interrupção repentina ou redução da dosagem de uma droga anticonvulsivante de manutenção ou ainda quando há alterações dos seus níveis séricos devidos a interações medicamentosas (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY; PLATT, 2012).

As convulsões em grupos ou salvas são definidas como duas ou mais convulsões que ocorrem em um curto intervalo (que varia de minutos até 24 horas) entre as quais o animal recupera a sua consciência (LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY; PLATT, 2012). Este tipo de manifestação também é considerada emergência neurológica (CHRISMAN *et al.*, 2005) e os animais acometidos por estas crises em grupo são tratados da mesma forma que cães em estado epilético (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Cães com convulsões em grupo possuem grande risco de desenvolver estado epilético e, com a finalidade de evitar isto se administra diazepam intrarretal (PODELL, 1995; LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Tais situações são consideradas emergenciais, pois durante as crises epiléticas há o desencadeamento de uma série de alterações metabólicas no organismo, tais como hipoxia, hipoglicemia, hipertensão, taquicardia, arritmias, redução da eficácia da ventilação, acidose metabólica e respiratória, hipertermia, aumento do fluxo sanguíneo cerebral, aumento do consumo cerebral de oxigênio, aumento da pressão intracraniana que poderá culminar no rompimento de algum vaso cerebral e levar a isquemia cerebral progressiva e morte neuronal (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; HALEY; PLATT, 2012). Tais eventos podem culminar em danos cerebrais irreversíveis e tornar o

animal refratário a medicamentos anticonvulsivantes, podendo causar até mesmo sua morte (CHRISMAN *et al*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010). O animal poderá ficar tão debilitado com inúmeras crises repetitivas que essas pressões poderão se equivaler e, com a falta de capacidade de retirar mais oxigênio ou reter líquido, a célula entrará em colapso, levando a uma isquemia. Além disto, em decorrência da atividade muscular prolongada, pode ocorrer rabdomiólise e mioglobulinúria que possivelmente resultam em insuficiência renal (CHRISMAN *et al*, 2005).

De um modo geral o tratamento para combater o estado epilético visa estabilizar o cão, interromper as convulsões, proteger o cérebro de danos adicionais e permitir a sua recuperação sistêmica (TAYLOR, 2010). Haley e Platt (2012) mencionam que a atividade convulsiva pode continuar mesmo após a recuperação clínica do animal, portanto, para que se tenha certeza que o paciente saiu do estado epilético é necessário realizar um eletroencefalograma.

Além do tratamento específico para o estado epilético, é importante que o paciente seja monitorado em tempo integral quanto sua respiração, frequência e ritmo cardíacos, temperatura corporal, pressão sanguínea, níveis de glicemia cálcio e sódio, seja submetido a capnografia, medição da produção de urina e realização de urinálise (CHRISMAN *et al*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; HALEY; PLATT, 2012). No momento em que ocorrem as convulsões pode ser difícil ou impraticável realizar alguns procedimentos de monitorização e tratamento, mas assim que possível, é crucial colocar um acesso venoso do maior calibre que o vaso sanguíneo comportar (HALEY; PLATT, 2012).

O cão deverá receber tratamento de suporte adequado e de acordo com as necessidades apontadas pelos exames e parâmetros monitorados (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Animais muito debilitados, que não estão ingerindo líquido, devem receber fluidoterapia de manutenção. Em casos de hipotensão e mioglobulinúria é recomendado aumentar a velocidade e quantidade de fluído fornecida (CHRISMAN *et al*, 2005; HALEY; PLATT, 2012). Durante as convulsões os animais podem ter apnéia e outras dificuldades respiratórias causadas pelo aumento da produção de saliva, por isso, para que se possa realizar ventilação forçada ou oxigêniooterapia (O₂ 100 %), é sempre recomendado colocar uma sonda endotraqueal nos pacientes inconscientes (CHRISMAN *et al*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY; PLATT, 2012). Somando-se ao já citado, em decorrência da atividade convulsiva pode ocorrer, concomitante a apnéia, taquicardia e bradicardia em decorrência do uso de medicamentos contra as convulsões. Caso os batimentos cheguem a menos que 40bpm é

recomendado o uso de sulfato de atropina (0,02 a 0,04 mg/ kg) ou glicopirrolato (0,01 mg/ kg) pela via subcutânea ou intravenosa (CHRISMAN *et al*, 2005).

Pelo fato de ser comum ocorrer hipertermia durante os ataques epiléticos, a temperatura do paciente deve ser monitorada. Animais com temperatura corporal acima de 40°C devem ser submetidos a um procedimento de resfriamento, através do uso de bolsas de gelo, água fria (não gelada) ou com auxílio de ventiladores, até a temperatura de 38,9°C (CHRISMAN *et al*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; HALEY; PLATT, 2012).

Como citado anteriormente, deve-se medir a glicemia em pacientes em estado epilético e, em caso de hipoglicemia, deve-se administrar durante cinco a 10 minutos dextrose a 50 % (1-2 mL/ kg) diluída 1:1 em solução salina, pela via intravenosa, e tiamina por via intramuscular (25-50 mg/ cão). Caso não haja um acesso venoso, é possível fazer administração oral de dextrose (CHRISMAN *et al*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY; PLATT). Outro ponto importante a ser enfatizado é que, durante os ataques epiléticos, ocorre hiperglicemia devido a liberação do glicogênio hepático, mas pelo fato deste evento ser transitório e se resolver logo após o fim da crise, não deve ser tratado com insulina (CHRISMAN *et al*, 2005).

Caso se confirme hipocalcemia, convém iniciar a administração imediata, mas de forma lenta (durante 10 minutos), de gluconato de cálcio a 10 % (0,5-1,5 ml/ kg), através da via intravenosa, e monitorar os batimentos cardíacos até o final da sua administração (HALEY; PLATT, 2012). Anormalidades dos níveis de sódio devem ser corrigidas de forma cuidadosa para evitar danos neurológicos adicionais (HALEY; PLATT, 2012).

Como em ataques convulsivos prolongados existe a possibilidade de ocorrer acidose respiratória (causada pela dificuldade na ventilação) e posteriormente acidose metabólica (já que, com a função de aumentar a demanda de energia para o tecido muscular e neuronal, há um aumento do metabolismo anaeróbico) é conveniente realizar o monitoramento dos gases sanguíneos (CHRISMAN *et al*, 2005; HALEY; PLATT, 2012). Caso o animal esteja em acidose respiratória esta deve ser tratada com o fornecimento de oxigênio (HALEY; PLATT, 2012).

Também há possibilidade de ocorrer edema cerebral em animais expostos a prolongadas crises epiléticas, pois a hipertermia aumenta a tumefação neuronal (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Com a finalidade de reduzir este edema, é recomendado realizar oxigenioterapia e fornecer manitol intravenoso (0,25-1g/kg) durante 15 minutos e, após, furosemida pela via intravenosa (0,7-2 mg/kg) (CHRISMAN *et al*, 2005; TAYLOR, 2010).

Em cães que se suspeita de intoxicação deve ser realizado um tratamento que objetive reduzir a absorção da toxina, aumentar sua excreção, além de controlar as manifestações neurológicas causadas por sua ingestão (TAYLOR, 2010).

Cães que precisaram ser anestesiados para o controle do estado epilético devem ser monitorados no momento de sua recuperação anestésica, pois é comum que apresentem neste momento movimentos de pedalagem, entretanto, tal evento não deve ser confundido com atividade convulsiva, já que esta possui contração tônica, clônica ou tônico-clônica (CHRISMAN *et al*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006). Além disto, é fundamental medir os níveis séricos das drogas anticonvulsivantes em cães que as recebem como tratamento de manutenção (HALEY; PLATT, 2012).

Recomenda-se iniciar a investigação etiológica das crises convulsivas concomitantemente ao tratamento do estado epilético, no entanto, caso isto não seja possível, assim que o quadro clínico do animal estiver estável, deve-se avaliar o animal e, caso haja identifique-se uma doença de base, convém iniciar imediatamente o tratamento específico (CHRISMAN *et al*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY; PLATT, 2012).

De forma geral, a maioria dos autores recomenda o uso dos mesmos fármacos para o controle do estado epilético, entretanto, não há consenso na dosagem a ser utilizada, assim como existem divergências na ordem em que estes fármacos devem ser empregados.

Pelo fato de os benzodiazepínicos (diazepam, midazolam, lorazepam e clonazepam) serem fármacos injetáveis potentes de rápida ação, eles se tornam o tratamento de eleição inicial para animais em estado epilético (HALEY; PLATT, 2012). Como possuem curta ação (ao redor de 15 a 30 minutos), após seu uso e controle inicial das convulsões, é necessário empregar algum fármaco anticonvulsivante de longa duração (CHRISMAN *et al*, 2005; HALEY; PLATT, 2012). Ao utilizar fármacos deste grupo deve-se observar a ocorrência de efeitos colaterais como hipotensão e depressão (HALEY; PLATT, 2012).

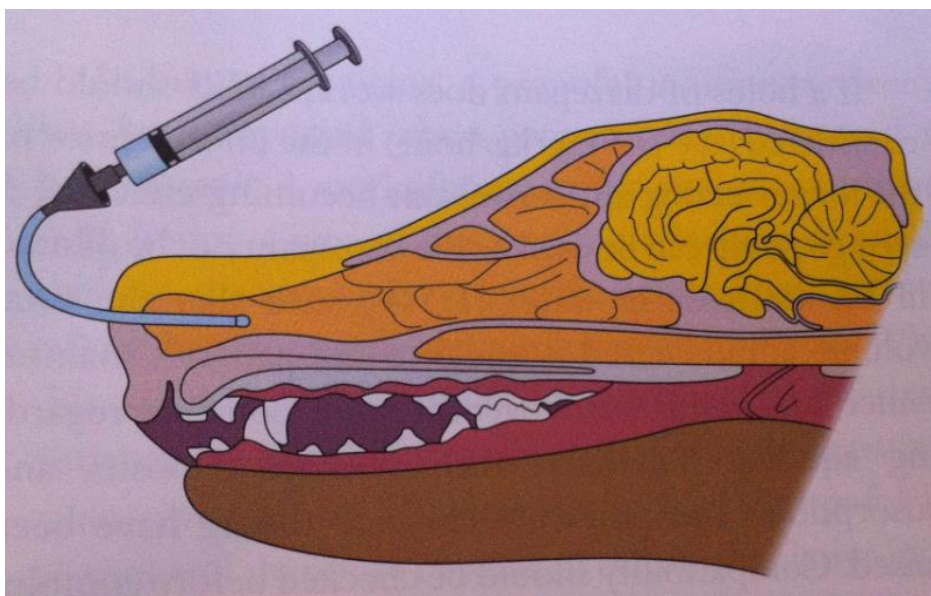
Um dos fármacos mais utilizados deste grupo para controlar convulsões é o diazepam. Frequentemente a sua administração intravenosa (0,5- 1 mg/kg, sendo que, na literatura, a dose máxima encontrada para a espécie canina é de 20 mg) é eficaz para interromper ataques convulsivos (CHRISMAN *et al*, 2005; HALEY; PLATT, 2012). Caso haja recidiva dos ataques ou caso estes não sejam interrompidos após a primeira aplicação, é possível repeti-la após 15 minutos (CHRISMAN *et al*, 2005). Se o paciente não possuir acesso venoso, outra opção é usar este fármaco via intranasal (0,5- 1 mg/kg) (**Figura 7**), ou pela via retal (0,5 a 2 mg/ kg). Sendo que cães tratados com fenobarbital podem necessitar de doses mais elevadas devido à ativação da enzima hepática citocromo P-450 que aumenta a sua velocidade de

metabolização (LORENZ; KORNEGAY, 2006). A via retal e intranasal têm absorção rápida e são preferíveis à oral, subcutânea e intramuscular (CHRISMAN *et al.*, 2005; HALEY; PLATT, 2012). Em cães pouco responsivos a injeções únicas de diazepam existe a possibilidade de usar a infusão contínua em velocidade constante (0,1 a 2 mg/kg/h) diluída em solução salina 0,9 % ou dextrose a 5% (CHRISMAN *et al.*, 2005). Em cães em que se controlou a atividade convulsiva através da administração em bolus de diazepam, pode se usar este tipo de infusão (0,1-0,5 mg/kg/hora) como tratamento auxiliar até que os anticonvulsivantes de longa ação comecem a fazer efeito. A infusão contínua de diazepam é particularmente eficaz para o tratamento de ataques convulsivos em grupos (CHRISMAN *et al.*, 2005). É importante mencionar que na literatura são encontrados inúmeros protocolos do uso do diazepam, por inúmeras vias de administração e diversas dosagens. Taylor (2010) faz as seguintes recomendações: utilizar uma dosagem de 1mg/kg quando administrado pela via intravenosa, 1mg/kg/hora quando administrado por infusão contínua (durante seis horas e, após este período, se não ocorrerem mais crises reduzir a cada hora 25 % da administração da medicação) e 2 mg/kg quando administrado pela via retal. Recomenda ainda, caso haja uma nova convulsão ou o controle seja ineficaz, repetir esta dosagem a cada dois minutos, administrando no máximo quatro doses. Já Lorenz e Kornegay (2006) recomendam a administração de 10-50 mg ,em bolos intravenosos de 10 mg.

Alguns cuidados devem ser tomados ao utilizar o diazepam, já que este fármaco é degradado por luz, liga-se a materiais plásticos e sofre precipitação na presença de alguns fármacos. Recomenda-se preparar pequenas quantidades das diluições para que sejam usadas imediatamente (ou em pouco tempo), que o frasco e a tubulação utilizados sejam cobertos com um plástico escuro ou papel alumínio e que se passe um pouco de solução através da tubulação antes de realizar a sua administração (CHRISMAN *et al.*, 2005; HALEY; PLATT, 2012). Ao se administrar este medicamento em infusão contínua, deve se cuidar para que a quantidade total de solução administrada por hora seja compatível com a fluidoterapia de manutenção (HALEY; PLATT, 2012).

O objetivo do tratamento com este fármaco é manter o animal sem ataques epiléticos por até 12 horas, para depois interromper o uso de diazepam, diminuindo-se a velocidade de administração pela metade a cada quatro ou seis horas (CHRISMAN *et al.*, 2005).

Figura 7- A administração intranasal dos fármacos benzodiazepínicos propicia de forma rápida uma adequada concentração cerebral destes fármacos graças a rica vascularização dos endoturbinais do osso etmóide. Além disto, esta via evita a metabolização de primeira passagem pelo fígado que ocorre na sua administração por via intravenosa.



Fonte: Haley e Platt (2012)

Se, mesmo após receber duas a três doses de diazepam, o animal continuar convulsionando, deve-se iniciar o tratamento com drogas anticonvulsivantes de longa ação, como o fenobarbital (HALEY; PLATT, 2012).

Outro benzodiazepínico, o midazolam (0,06-0,3 mg/kg) pode ser administrado tanto pela via intravenosa como intramuscular. Quando administrado pela via intramuscular possui uma absorção superior ao diazepam intramuscular, atingindo seu pico plasmático 15 minutos após sua administração. Por apresentar estas características é muito utilizado em cães em que devido à atividade convulsiva não foi possível realizar a colocação de um cateter (HALEY; PLATT, 2012).

Após o controle inicial das crises ter sido obtido com uso de algum fármaco do grupo dos benzodiazepínicos, deve se dar continuidade ao tratamento, utilizando algum fármaco do grupo dos barbitúricos (HALEY; PLATT, 2012) .

Os barbitúricos, se administrados parenteralmente atingem de forma rápida concentrações plasmáticas adequadas (HALEY; PLATT, 2012). O Fenobarbital sódico é o barbitúrico mais utilizado para controlar crises convulsivas agudas (HALEY; PLATT, 2012) e, em geral, o é utilizado em associação com diazepam com a finalidade de prolongar o efeito anticonvulsivante em cães que tem episódios recorrentes de estado epiléptico e nos quais se

suspeita da ocorrência de epilepsia sintomática ou reativa causada por intoxicações (TAYLOR, 2010; HALEY; PLATT, 2012). Para isto, ao aumentar a permeabilidade do cloro via canais mediados pelo GABA, ele estabiliza as células neuronais (PAPICH, 2012). É fundamental que cães que o utilizam como tratamento de manutenção continuem recebendo-o, nas doses e intervalos usuais, através de injeções intramusculares ou via intravenosa e, quando possível, via oral, já que se preconiza que logo que o animal seja capaz de engolir ele deve receber medicamentos através desta via (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; HALEY; PLATT, 2012). A dose de ataque do fenobarbital, quando usado pela via intravenosa, é de 12-24 mg/kg, sendo que seu efeito máximo é observado 20 a 30 minutos após a aplicação (TAYLOR, 2010; HALEY; PLATT, 2012; PAPICH, 2012). A forma de administração usual da dose de ataque é em bolus (2-4 mg/kg), que devem ser aplicados a cada 20 ou 30 minutos, sendo que nunca deve se ultrapassar a dose de 24 mg/kg em 24 horas (HALEY; PLATT, 2012). Além desta forma de administração, ele pode ser aplicado na via intramuscular em pacientes que não possuem acesso venoso. Por esta via há menor ocorrência de alguns efeitos adversos comumente observados quando, previamente ao seu uso, se administra benzodiazepínicos (menor depressão respiratória e cardiovascular) (HALEY; PLATT, 2012). Com o objetivo de atingir concentrações séricas apropriadas de forma rápida em cães que ainda não são tratados com fenobarbital, pode-se fazer aplicações intravenosas de até quatro doses (4 a 5 mg/kg), espaçadas por um intervalo de 30 minutos (CHRISMAN *et al.*, 2005). Para dar continuidade ao tratamento, a cada 12 horas, deve-se administrar uma nova dose (2,5 mg/kg).

É importante monitorar os níveis sanguíneos do fenobarbital que não devem ultrapassar 35mg/mL. Os principais efeitos adversos relatados pelo uso deste fármaco são: depressão respiratória, hipotensão e sedação, o que torna a monitorização constante do paciente crucial (TAYLOR, 2010; HALEY; PLATT, 2012).

Caso a terapia com fenobarbital seja ineficaz ou este medicamento não possa ser utilizado (como no caso de animais hepatopatas, já que é metabolizado pelo fígado), a próxima opção terapêutica é o levetiracetam que é um novo anticonvulsivante que não sofre metabolização hepática e possui excreção renal (cuidar uso em pacientes nefropatas) (HALEY; PLATT, 2012; PAPICH, 2012). Não se sabe seu exato mecanismo de ação, porém este fármaco é capaz de inibir a ativação dos neurônios sem alterar os mecanismos de excitação neuronal fisiológicos (PAPICH, 2012). Em situações emergenciais é aplicado em bolus pela via intravenosa em dose de 20 mg/kg, caso não haja controle das crises pode-se repetir a aplicação até atingir a dose máxima de 60 mg/kg (PAPICH, 2012). Por esta via,

possui como período de ação, em torno de 8 horas (HALEY; PLATT, 2012). Quando utilizado em associação ao fenobarbital pode ser necessário utilizar a dosagem máxima. Somando-se a isto, o levetiracetam, além de aparentemente ter efeito neuroprotetor, causa mínima sedação, o que é vantajoso, principalmente, em pacientes que possuem alterações no grau de consciência. Após o controle inicial pela sua administração pela via intravenosa deve-se iniciar sua administração através da via oral (HALEY; PLATT, 2012).

Chrisman *et al.* (2005) colocam o pentobarbital sódico como segunda opção de tratamento após o uso dos benzodiazepínicos. Na realidade este fármaco é um anestésico geral que não possui atividades anticonvulsivantes relevantes, mas, por controlar a manifestação física das crises, reduz a ocorrência de hipoxia, hipoglicemia, hipertermia, além de ter ação neuroprotetora. Segundo eles, o pentobarbital sódico deve ser usado caso os ataques não sejam controlados com uso de diazepam. Defendem que deve ser administrado de forma lenta, através da via intravenosa, em uma dose de 3-15 mg/kg, até o controle das convulsões. E que, após este uso inicial, ele pode ser readministrado periodicamente ou em infusão em velocidade constante (2-5 mg/kg/h). Animais submetidos a tratamento com este anestésico devem ter sua respiração e função cardiovascular monitoradas, assim como devem ser monitorados ao despertar, pois podem apresentar movimento de pedalagem que não devem ser confundidos com convulsões. Este fármaco deve ser usado com cautela, já que tanto o fenobarbital quanto o diazepam potencializam seus efeitos (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Na literatura encontram-se outros esquemas de uso deste medicamento. Lorenz e Kornegay (2006) e Taylor (2010) recomendam o seu uso apenas se o controle das convulsões não for possível com diazepam ou fenobarbital. Porém estes autores defendem protocolos um pouco distintos. Segundo Lorenz e Kornegay (2006), ele deve ser administrado lentamente até que se obtenha o efeito desejado por via intravenosa ou intramuscular (10-15mg/kg) (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Já Taylor defende um esquema de tratamento parecido, porém em uma dosagem menor (5mg/kg) e dividida em duas aplicações, com intervalo de 10 minutos entre elas. Ensina que deve se readministrar essa dose a cada seis horas, por via intramuscular, até que o animal consiga receber a medicação por via oral (TAYLOR, 2010).

Convulsões refratárias ao tratamento com benzodiazepínico, barbitúricos e levetiracetam necessitam de um tratamento mais agressivo (HALEY; PLATT, 2012). Existem inúmeros motivos para que os ataques epiléticos sejam refratários ao tratamento, tais como: doses inadequadas de anticonvulsivantes, anormalidades metabólicas, ou até mesmo doença intracraniana. Anestésicos de curta duração são os fármacos mais utilizados no tratamento de convulsões refratárias, pois agem de forma rápida, possuem uma meia-vida curta e reduzem o

metabolismo cerebral. Entretanto, estes agentes só devem ser utilizados em unidades de cuidado intensivo, pois necessitam, ao menos, de monitoramento da pressão sanguínea (HALEY; PLATT, 2012).

O propofol é um anestésico de curta duração que apesar de ser muito usado na medicina veterinária não possui seu mecanismo de ação completamente elucidado (PAPICH, 2012). É conhecido por reduzir o metabolismo neuronal, podendo ser aplicado por infusão em velocidade constante (0,1-0,6 mg/kg/min) ou em bolus (1-2 mg/kg). Durante sua aplicação, o paciente deve ser constantemente monitorado, pois é possível a ocorrência de apnéia, hipoxemia e depressão do miocárdio (CHRISMAN *et al.*, 2005; HALEY; PLATT, 2012; (PAPICH, 2012). Este anestésico possui grandes índices de sucesso no tratamento de animais em estado epilético causado por intoxicação, além de atuar como auxiliar no tratamento das crises enquanto as concentrações séricas adequadas de fenobarbital ou brometo de potássio não são atingidas (CHRISMAN *et al.*, 2005; HALEY; PLATT, 2012).

Haley e Platt citam a quetamina em bolus, na dosagem de 5 mg/ kg, seguida pela sua administração contínua 5mg/kg/hora como uma opção de tratamento de cães em estado epilético. Os autores mencionam que apesar desta droga possuir efeitos neuroprotetores, não há estudos veterinários recentes relatando a sua eficácia e segurança nestes pacientes (HALEY; PLATT, 2012).

A maioria dos autores menciona o uso de anestésicos inalatórios como o último recurso disponível para o controle do estado epilético (HALEY; PLATT, 2012). Este grupo de fármacos é empregado com o objetivo de interromper as manifestações físicas do estado epilético enquanto o fármaco anticonvulsivante de manutenção não faz efeito, sendo assim devem ser administrados concomitantemente a fármacos como o fenobarbital, o brometo de sódio ou levetiracetam na dose de ataque (HALEY; PLATT, 2012). O anestésico inalatório mais utilizado para tratar desta emergência neurológica é isoflurano (CHRISMAN *et al.*, 2005; HALEY; PLATT, 2012; PAPICH, 2012). Embora não se saiba qual o seu mecanismo de ação exato, sabe-se que produz uma depressão generalizada e reversível do sistema nervoso central (PAPICH, 2012). Como o grau de anestesia do paciente é muito subjetivo, sua dose é determinada pelo plano anestésico no qual o paciente se encontra (CHRISMAN *et al.*, 2005; HALEY; PLATT, 2012; PAPICH, 2012). Como este fármaco pode causar hipotensão e apnéia, deve-se monitorar os pacientes constantemente até a recuperação anestésica (CHRISMAN *et al.*, 2005; HALEY; PLATT, 2012; PAPICH, 2012).

Após o controle da situação de emergência, é importante fornecer ao proprietário alguma medicação que auxilie no controle domiciliar do estado epilético. Com esta finalidade

pode-se prescrever o diazepam supositório, administrado pela via retal (0,5-2 mg/kg) e que pode ser repetido na dosagem citada três vezes em um período de 24 horas. Este medicamento deve ser fornecido ao animal assim que ele manifestar um ataque convulsivo generalizado e/ou quando ocorrer uma nova crise nas 24 horas seguintes (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY; PLATT, 2012). No entanto, pelo fato deste medicamento não possuir licença para administração pela via retal, seu uso por esta via deve ser criterioso (HALEY; PLATT, 2012). Também se pode prescrevê-lo na forma injetável para ser administrado pela via retal ou intranasal, porém, esta forma farmacêutica além de possuir aplicação mais difícil predispõe a abusos de dose (CHRISMAN *et al.*, 2005).

Outro medicamento que pode ser utilizado para auxiliar o controle do estado epilético a domicílio é o midazolam com aplicação intranasal (HALEY; PLATT, 2012). Deve ser frisado ao dono que os medicamentos prescritos substituem os cuidados veterinários, apenas tem a finalidade de diminuir a intensidade e/ou frequência dos ataques, evitando maiores danos cerebrais enquanto o paciente não chega a emergência veterinária (HALEY; PLATT, 2012).

Cães incapazes de ficar em pé e que permanecem e, decúbito por longos períodos devem receber cuidados adicionais como serem mudados de posição a cada quatro horas, receber instilação de colírios lubrificantes, ter sua urina coletada por bolsas plásticas vedadas (por questões de higiene e para permitir a análise da mesma), ser supervisionados durante alimentação e ingestão de água.

8.2 Tratamento anticonvulsivante de manutenção

Após o controle do estado epilético, ou em cães que frequentemente têm crises convulsivas se emprega os anticonvulsivantes de manutenção. Genericamente pode-se dizer que os anticonvulsivantes são utilizados como medicação única em cães com epilepsia idiopática ou em associação com outras medicações em epilepsia de origem sintomática ou reativa (NETO, 2011). Porém, alguns cães portadores de epilepsia idiopática necessitam de medicação adicional para que seu tratamento seja efetivo (CHRISMAN *et al.*, 2005). O ideal é que os cães sejam inicialmente tratados com uma única droga anticonvulsivante, pois desta forma, ocorrem menos efeitos colaterais, o proprietário adere com mais facilidade ao tratamento e reduz-se o gasto com medicamentos e exames para sua monitorização. Caso o fármaco inicial não consiga controlar as crises, mesmo estando em concentração sérica

adequada, deve-se adicionar algum fármaco ao esquema terapêutico ou se trocar de medicação (TAYLOR, 2010).

O fenobarbital é um barbitúrico que possui uma meia-vida que varia de 32 até 89 horas e atinge níveis terapêuticos adequados estáveis em 10 a 18 dias após o início do tratamento. Por ser eficaz, seguro e barato é o fármaco de eleição para iniciar o tratamento de convulsões na espécie canina (CHRISMAN *et al.*, 2005; FREY, 1986 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; PAPICH, 2012; PLATT, 2012). Pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com outros anticonvulsivantes e, ao ser utilizado no tratamento de manutenção, é administrado pela via oral, a cada 12 horas, em uma dose que varia entre 2-8 mg/kg, de acordo com a fonte bibliográfica consultada (CHRISMAN *et al.*, 2005; FREY, 1986 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006; PAPICH, 2012; PLATT, 2012). Sua concentração máxima é atingida em duas a três horas após a administração (LORENZ; KORNEGAY, 2006). E, apesar de os autores citarem inúmeros protocolos, na prática, sua dosagem é ajustada de acordo com o controle das crises, surgimento de efeitos adversos e as suas concentrações séricas – sendo a faixa terapêutica para cães 15-40 mg/mL - (LORENZ; KORNEGAY, 2006; PAPICH, 2012).

Cães que nunca receberam tratamento anticonvulsivante podem ser tratados com fenobarbital sem associação a nenhum outro fármaco (HALEY; PLATT, 2012). Caso o animal venha recebendo fenobarbital como anticonvulsivante de manutenção e continue manifestando crises com frequência ou intensidade indesejadas, é recomendado medir seus níveis séricos para adotar uma conduta adequada. Em cães com baixos níveis séricos de fenobarbital é indicado aumentar a dosagem da medicação, já em pacientes nos quais os índices séricos terapêuticos do medicamento estão adequados é recomendada a sua associação com algum outro fármaco anticonvulsivante. São anticonvulsivantes comumente utilizados em associação ao fenobarbital: brometo de potássio (20-30 mg/kg em 24 horas), zonisamida (8-12mg/kg, a cada 8 horas), Levetiracetam (7-20mg/kg, a cada 8 horas), gabapentina (10-30mg/kg, a cada 8 horas) e pregabalina (2-4 mg/kg, a cada 8 ou 12 horas) (LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; HALEY; PLATT, 2012). Conforme Chrisman *et al.* (2005) e Taylor (2010), é esperado que a maior parte dos cães que apresentam ataques convulsivos em grupo necessite da associação de medicações anticonvulsivantes.

Ao realizar a associação de fenobarbital com brometo, o clínico deve ter em mente que, após alguns dias do uso contínuo do brometo – de 7 a 10 dias que é o tempo para o início da ação do brometo -, o animal pode demonstrar sedação e ataxia. Com a finalidade de diminuir a ocorrência destes efeitos, Chrisman *et al.* (2005) defendem que se deve reduzir a

dose de fenobarbital em 10 % a cada sete dias até a sedação se resolver. Já Taylor (2010) recomenda uma redução de 25 % da dose de brometo ou administração intravenosa de salina para aumentar a sua excreção renal. Esta associação ou monoterapia com estes dois fármacos controla crises epiléticas em mais de 80 % dos animais com epilepsia idiopática ou sintomática provável (CHRISMAN *et al.*, 2005). E, de acordo com Taylor (2010), as convulsões são controladas com uso isolado de fenobarbital em 70-80% dos cães.

Conforme foi citado anteriormente é essencial medir as concentrações séricas do fenobarbital. A colheita da amostra deve ser feita pela manhã antes do animal receber a medicação. Esta mensuração deve ser realizada a cada duas ou três semanas até que se tenha atingido a faixa terapêutica e, após atingi-la, deve ser repetida a cada seis meses e sempre duas semanas após o ajuste de dose ou quando ocorrerem duas ou mais convulsões ocorrerem entre os retornos agendados (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010). Apesar de ser importante medir a concentração sérica deste fármaco, a resposta ao tratamento é ainda mais importante e deve ser considerada no momento de tomar decisões (TAYLOR, 2010).

O uso contínuo do fenobarbital pode induzir resistência à dose habitual já que este fármaco estimula a atividade enzimática microssômica hepática que aumenta a sua própria eliminação, tornando necessário o aumento da dose (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010). Somando-se a isto, em função de ser metabolizado pelo fígado, existe a possibilidade de que cães tratados de maneira contínua desenvolvam hepatopatia, portanto seu uso não é indicado em cães hepatopatas. Sendo assim, no primeiro ano de terapia é necessário monitorar a cada três ou seis meses a função hepática (através das enzimas hepáticas e análise dos ácidos biliares pré e pós-prandiais) (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; PAPICH, 2012). É importante mencionar que pode ocorrer um aumento – leve a moderado - do nível das enzimas hepáticas (particularmente nos níveis de fosfatase alcalina e da alanina aminotransferase) sem que haja hepatopatia. Em decorrência disto, Lorenz e Kornegay (2006) afirmam que os melhores indicadores de hepatotoxicidade são bilirrubinúria, bilirrubinemia, hipoalbuminemia e elevação das concentrações de ácidos biliares livres (LORENZ; KORNEGAY, 2006; PAPICH, 2012). Apesar de ser muito citada como efeito adverso do uso do fenobarbital, a ocorrência de hepatotoxicidade significativa é incomum, e se manifesta apenas em animais com concentrações terapêuticas elevadas (> 35 µg/mL) (Taylor, 2010). Ao se diagnosticar hepatotoxicidade é indicado trocar o fenobarbital por um outro anticonvulsivante o mais rápido possível, além de iniciar o tratamento de suporte a própria insuficiência hepática (TAYLOR, 2010).

Além do retorno periódico para avaliar os níveis séricos de fenobarbital e a função hepática do paciente, é indicado realizar um hemograma completo a cada seis meses, devido ao risco de neutropenias, anemia e trombocitopenia decorrentes do uso do fenobarbital (LORENZ; KORNEGAY, 2006; PAPICH, 2012). Somando-se aos efeitos já citados, estudos relatam que seu uso contínuo pode afetar a tireóide e o eixo adrenal dos cães tratados. Cães que recebem fenobarbital em altas doses têm níveis de T4 reduzidos se comparados com animais que não são tratados, porém as concentrações séricas de T3 e do hormônio estimulante da tireóide canina sofrem pequena ou nenhuma alteração. Tal fenômeno ocorre, pois este fármaco age sobre a tiroxina, aumentando seu metabolismo hepático, reduzindo sua síntese e secreção e modificando sua ligação protéica (LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010).

Convém alertar o proprietário que até os primeiros 7 a 10 dias de tratamento os pacientes podem manifestar sedação, depressão e ataxia, mas que, conforme o organismo do animal vai se acostumando ao fármaco, eles desaparecem (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). A literatura relata ainda como principais efeitos adversos: polidipsia e polifagia, hiperexcitabilidade, pancreatite e discrasia de medula óssea (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; PLATT, 2012). Pode ainda, ocasionalmente, causar excitação nos animais. Nestes casos deve-se mudar a medicação para o mefobarbital mantendo a mesma dose (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010).

Caso o paciente não responda ao tratamento com monoterapia de fenobarbital ou seu uso em associação com outro fármaco, se deve interromper sua administração de forma gradual, mantendo-o enquanto novos fármacos são adicionados ao esquema terapêutico (LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010). É crucial que o proprietário esteja ciente de que o uso do fenobarbital não pode ser interrompido de forma abrupta e que tal forma de interrupção pode culminar em estado epilético (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010).

Após o primeiro ano de terapia, nos pacientes com crises convulsivas controladas e com função hepática aparentemente normal recomenda-se avaliação anual dos níveis séricos de fenobarbital, análise bioquímica completa do sangue, hemograma completo e medição de ácidos biliares pré e pós prandiais (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010).

Por fim o veterinário deve ter conhecimento que fenobarbital sofre inúmeras reações medicamentosas. Podendo ter seus níveis séricos aumentados quando utilizado em conjunto com fenotiazínicos, narcóticos, anti-histamínicos, ácido valpróico, cloranfenicol entre outras drogas e que este aumento de concentração pode resultar em sedação e grave depressão

respiratória (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010). E que, além disso, ele pode diminuir o efeito de alguns fármacos como cloranfenicol, doxiciclina, metronizadol, corticóides, teofilina, quinidina e β - bloqueadores (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; PAPICH, 2012).

Outro fármaco anticonvulsivante muito seguro e utilizado na medicina veterinária para o tratamento de epilepsia na espécie canina é brometo de potássio. Este medicamento frequentemente é utilizado como tratamento inicial de epilepsia em cães de grande porte (LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY; PLATT, 2012). Até a introdução do fenobarbital no século XX ele era o principal anticonvulsivante utilizado em humanos (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Sua forma de atuação é semelhante ao fenobarbital: age intensificando a atividade do GABA (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Na espécie canina, a sua meia-vida, após administração oral, é de, aproximadamente, 25 dias. E os níveis terapêuticos adequados e estáveis são atingidos de 2,5 a 3 meses após o início de seu uso contínuo, o que impossibilita sua administração no tratamento do estado epilético e como medicamento monoterápico em cães que manifestam crises epiléticas muito frequentes (LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; HALEY; PLATT, 2012; PLATT, 2012).

Sua dose inicial, quando administrado em monoterapia, é de 22 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas (dose máxima de 50 mg/kg) e de 15mg/kg quando em associação com o fenobarbital 15mg/kg (TAYLOR, 2010). Estes esquemas terapêuticos objetivam concentrações séricas de 2,5-3,0 mg/mL de brometo na monoterapia e de 1,0-2,0mg/mL quando em associação com fenobarbital (TAYLOR, 2010). A associação de brometo com fenobarbital, quando em concentrações séricas adequadas, reduz a ocorrência das crises epiléticas em 50 % a 72 % dos animais (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Trabalhos recentes mencionam que o brometo possui boa absorção retal, sendo inclusive, a absorção por esta via mais rápida que pela via oral (HALEY; PLATT, 2012). Segundo Haley e Platt (2012), a dose de ataque utilizada por esta via é de 600mg/kg/ dia e deve ser dividida em quatro doses de 100mg/kg, aplicadas a cada 4 horas.

Lorenz e Kornegay (2006) mencionam um protocolo de tratamento administrado por via oral no qual a dose de ataque, que varia de 450-600 mg/kg, deve ser dividida em cinco doses diárias e no qual, ao sexto dia de tratamento, se deve medir os níveis séricos de brometo. Após esta mensuração, se a concentração do brometo for inferior a 1 mg/ml pode se manter as menores doses de ataque por mais cinco dias, e ao término deste período, reavaliar as sua concentração sérica (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Já Taylor (2010) recomenda um protocolo de dose de ataque por via oral completamente distinto, com quatro doses diárias de

30mg/kg a serem administradas durante cinco dias e, após este período, a adoção da dose de manutenção.

O brometo também pode ser administrado por via intravenosa a uma dose de ataque de 900 mg / kg, durante 24 horas, transcorrido este período recomenda-se dar continuidade ao tratamento com administração de uma dose diária de 30 mg/kg (HALEY; PLATT, 2012).

A avaliação dos níveis séricos de brometo é muito importante e, independente do protocolo adotado, de forma geral, a literatura preconiza a sua realização um mês após o início da terapia, 8 a 12 semanas após e, em pacientes que tenham atingido concentrações sanguíneas estáveis, recomenda-se avaliação anual (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010). Além da avaliação anual dos níveis séricos de brometo – que deve ser interpretada com cautela, já que a maioria das máquinas que faz esta análise confundem o íon brometo com cloreto - é recomendado realizar um hemograma e bioquímica sérica nestes pacientes (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010). Somando-se ao citado acima, o médico veterinário deve explicar ao proprietário que o tratamento com brometo não pode ser abruptamente interrompido, caso contrário o animal pode manifestar estado epilético (CHRISMAN *et al.*, 2005).

Este medicamento pode causar irritação gastrointestinal e vômito, sendo assim, para prevenir estes eventos, deve se fornecê-lo juntamente com alimento e/ou dividi-lo em duas ou mais doses diárias (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010). Pacientes que fazem tratamento com esta substância devem ter uma dieta constante nos níveis de cloreto (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010), pois elevadas concentrações deste íon na dieta aumentam a taxa de excreção renal do brometo, o que pode desencadear ataques convulsivos (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010).

O brometo não sofre metabolização hepática, mas é excretado pelos rins, o que torna seu uso pouco indicado para cães com insuficiência renal (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010). De acordo com Taylor (2010), este fármaco não causa hepatotoxicidade, porém Chrisman *et al.*(2005) afirma que, em altas concentrações séricas, ele pode causar hepatotoxicidade.

Possui como efeitos adversos reversíveis: polidipsia, poliúria, polifagia - menos acentuadas do que com uso de fenobarbital - , diarréia, sedação, anorexia, incoordenação e alterações comportamentais. Em doses mais altas, podem se manifestar claudicação, fraqueza muscular e rigidez de membro pélvico, prurido e outras reações cutâneas - em cães com histórico de dermatite- . A ocorrência de pancreatite é citada como efeito colateral raro (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; HALEY; PLATT, 2012; PLATT, 2012).Em

função de induzir manifestação de polifagia pode ser necessário fornecer uma dieta pobre em calorias para evitar que o cão fique com sobrepeso (CHRISMAN *et al.*, 2005).

O diazepam, apesar de ser utilizado para o tratamento do estado epilético de cães, não é recomendado como anticonvulsivante de manutenção primário nesta espécie, pois, além de possuir meia-vida curta, custo elevado, ele gera dependência e rapidamente induz tolerância a seus efeitos (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010).

A primidona é metabolizada a fenobarbital no organismo dos animais e, por isso, atribui-se a ele o controle das convulsões (CHRISMAN *et al.*, 2005; SCHWARTZ; LOSCHER; FREY, 1985 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006). Em diversos estudos se constatou que, além de causar hepatotoxicidade com maior frequência que o fenobarbital, ela apresenta pouca ou nenhuma vantagem sobre o mesmo (CHRISMAN *et al.*, 2005; FARNBACH, 1984 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006; SCHWARTZ; LOSCHER; FREY, 1985 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006). Sua forma de administração recomendada é por via oral, na dose de 15-22mg/kg, a cada 12 horas (CHRISMAN *et al.*, 2005). Sendo que, de acordo com a resposta terapêutica, pode-se usar desde a metade até o dobro da dose recomendada (LORENZ; KORNEGAY, 2006). A primidona possui como efeitos colaterais: depressão, polidipsia, polifagia e necrose hepática, porém, geralmente, estes efeitos são transitórios (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Pelo fato de causar hepatotoxicidade é recomendado realizar monitorização mensal da função hepática dos pacientes (com ácidos biliares pré e pós-prandiais) nos seis primeiros meses e, após este período inicial, recomenda-se a avaliação trimestral (CHRISMAN *et al.*, 2005).

A fenitoína é um fármaco pouco empregado na medicina veterinária em função de sua metabolização ser muito variável entre as diversas espécies, chegando a ter ação diferente em indivíduos da mesma raça. Somando-se a isto, estudos apontam grande variabilidade nos seus níveis séricos terapêuticos, o que, juntamente com sua meia vida curta a tornam um fármaco pouco indicado para o tratamento da epilepsia em cães (FREY; LOSCHER, 1985 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006).

A literatura veterinária cita ainda alguns outros fármacos anticonvulsivantes menos empregados no tratamento de epilepsia, como o mefobarbital, valproato sódico, parametadiona e nimodipina. O mefobarbital apresenta a mesma eficácia que o fenobarbital e, por possuir tempo de ação mais prolongado, pode ser administrado apenas uma vez por dia, o que pode ser vantajoso e prático, entretanto, sua posologia diária é mais onerosa que a do fenobarbital (LORENZ; KORNEGAY, 2006). O valproato sódico geralmente é utilizado em associação com fenobarbital, porém apresenta custo elevado e é efetivo em poucos casos

(CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006). A parametadiona é utilizada para tratar ataques de ausência em humanos e a nimodipina, segundo estudos, é pouco eficiente para controlar epilepsia na espécie canina (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Recentemente foram lançados novos fármacos anticonvulsivantes como: felbamato, gabapentina, topiramato, zonisamida e levetiracetam. Geralmente estes medicamentos apresentam baixo custo e até hoje foram pouco estudados na espécie canina, o que incita seu uso criterioso (LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY; PLATT, 2012).

O felbamato é recomendado para tratar animais refratários ao tratamento com fenobarbital ou brometo. Ele pode ser utilizado tanto em associação com estes medicamentos como de forma isolada (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; PAPICH, 2012). Acredita-se que o seu mecanismo de ação seja antagonizar o receptor N-metil-D-aspartato e bloquear os efeitos dos aminoácidos excitatórios (PAPICH, 2012). Sua meia-vida é de cinco a seis horas e ele atinge níveis terapêuticos adequados e estáveis em um ou dois dias após o início do tratamento (PAPICH, 2012). Cerca de 70 % de sua excreção é feita pelos rins e o restante é metabolizado pelas enzimas microssômicas hepáticas do citocromo P450 (Taylor, 2010). Apesar da posologia em animais ser empírica, na literatura se recomenda iniciar o tratamento com uma dose de 15-20 mg/kg (dose máxima inicial 70mg/kg), por via oral, a cada 8 horas (LORENZ; KORNEGAY, 2006; PAPICH, 2012). Posteriormente, sugere-se aumentar a dosagem (200-600 mg/cães pequenos e 400-1.200 mg/cães grandes), mantendo os mesmos intervalos de tratamento (PAPICH, 2012). Chrisman *et al.* (2005) também recomenda iniciar o tratamento com doses baixas e depois ir aumentando-as gradualmente (5 mg/kg a cada 8 horas), porém ela aponta como dose mínima 5 mg/g e como máxima 100 mg/kg, em um intervalo de 8 horas. O felbamato apresenta como principais efeitos adversos discrasias sanguíneas, ceratoconjuntivite seca e doença hepática. Deve-se saber que ao ser utilizado com fenobarbital pode aumentar suas concentrações plasmáticas (CHRISMAN *et al.*, 2005; LORENZ; KORNEGAY, 2006; PLATT, 2012). Sedação excessiva pode ser constatada em animais que concomitantemente ao tratamento com felbamato recebem fenobarbital ou primidona (CHRISMAN *et al.*, 2005), no entanto, seu uso isolado não causa sedação, o que o torna um anticonvulsivante incomum (TAYLOR, 2010). Sua associação com fenobarbital pode causar hepatotoxicidade, por tanto, cães que recebem este tratamento devem ser monitorados constantemente através de hemograma, exames da função hepática e perfis bioquímicos. Cães submetidos à monoterapia também devem ser monitorados com exames de sangue (análise bioquímica e hemograma) após o primeiro mês de tratamento e depois desta primeira avaliação, reavaliados trimestralmente. Apesar disto, nos dias de hoje, pelo

surgimento de novos fármacos para o tratamento de convulsões refratárias (levetiracetam, zonisamida, gabapentina e pregabalina), seu uso em animais vem decaindo (CHRISMAN *et al.*, 2005).

O clorazepato dipotássico, um pró-fármaco pertencente ao grupo dos benzodiazepínicos, é um dos metabólitos ativos do diazepam. Ele age através do mesmo mecanismo de ação que o diazepam e produz efeitos similares a ele, porém seu período de ação é mais prolongado (TAYLOR, 2010; PAPICH, 2012). Apresenta uma meia-vida de aproximadamente cinco a seis horas e alcança níveis terapêuticos estáveis em um ou dois dias após o início de seu uso (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012). Por estas características, é uma droga útil para o controle eficaz, porém de curta duração, dos ataques convulsivos (CHRISMAN *et al.*, 2005). Em geral, é utilizado no tratamento de epilepsia refratária, porém, ao prescrever este medicamento, o veterinário deve estar ciente de que com o passar do tempo, existe a possibilidade de o cão desenvolver tolerância a sua ação (TAYLOR, 2010; PAPICH, 2012), o que pode levar a resistência do paciente aos benzodiazepínicos e tornar tratamentos de emergência, que utilizem fármacos deste grupo, ineficazes (TAYLOR, 2010). A posologia empregada em pacientes veterinários é baseada em relatos empíricos da medicina humana e estudos experimentais, havendo escassos estudos clínicos em cães e gatos (PAPICH, 2012). Apesar disso, a literatura aconselha seu fornecimento através da via oral, em uma dose que varia de 0,5 a 2 mg/kg, a cada 8-12 horas (CHRISMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2012). Ao utilizá-lo em associação com fenobarbital recomenda-se que, conforme os níveis séricos de fenobarbital forem aumentando, se administre doses mais baixas de clorazepato e, em caso de sedação ou ataxia, que se reduza sua dosagem (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010). É importante garantir cuidados de armazenamento e administração semelhantes aos dispensados ao diazepam (PAPICH, 2012). Os únicos efeitos adversos que se têm conhecimento são polifagia, ataxia e sedação (TAYLOR, 2010).

De um modo geral, a gabapentina é considerada como alternativa de tratamento quando as convulsões se tornam refratárias a outros medicamentos (PAPICH, 2012). Ela pode ser usada como monoterapia ou ser administrada em conjunto com brometo de potássio (PAPICH, 2012). Na literatura há contrassensos quanto sua real eficácia na espécie canina, quanto seu mecanismo de ação e quanto sua forma de metabolização e excreção. De acordo Chrisman *et al.* (2005), que considera como dose terapêutica 6-15 mg/kg, é difícil se atingir níveis séricos efetivos desta droga, mesmo que ela seja administrada a cada seis horas. Entretanto, Haley e Platt (2012), afirmam que, na dose de 10-20mg/kg, este fármaco atinge níveis séricos adequados após um dia de tratamento. Seu mecanismo de ação ainda não foi

completamente desvendado, entretanto, Haley e Platt (2012) atribuem sua ação ao bloqueio dos canais dependentes de cálcio, enquanto que Lorenz e Kornegay (2006) acreditam que haja um bloqueio de canais de sódio. Como não há muitos estudos desta droga em animais de companhia, suas doses e esquemas de tratamento são extrapolados da medicina humana ou baseados em uso empírico (PAPICH, 2012). Na literatura os autores Taylor (2010), Haley e Platt (2012) recomendam sua administração pela via oral na dosagem de 10-20mg/kg, a cada 6-8 horas. Aconselham, caso necessário, um aumento gradual na dose até 80mg/kg, pois aumentos repentinos podem causar sedação (TAYLOR, 2010). Já Lorenz e Kornegay (2006) recomendam, pela mesma via de administração e intervalo de tempo, uma dosagem de 30 – 60 mg/kg. Com citado anteriormente, também existem contrassensos quanto a sua forma de metabolização e excreção. Segundo os autores Haley e Platt a gabapentina é eliminada de forma inalterada pela urina, já Papich acredita que esta droga sofre biotransformação hepática e Taylor (2010) afirma que é excretada pelos rins e parcialmente metabolizada pelo fígado. Sendo assim, devido aos fatos citados anteriormente e ao seu elevado custo, seu uso é limitado na veterinária (CHRISMAN *et al.*, 2005).

A pregabalina possui ação semelhante à da gabapentina e seu mecanismo de ação também envolve a inibição de canais de cálcio nos neurônios (HALEY; PLATT, 2012; PAPICH, 2012; PLATT, 2012). Ela possui uma meia vida aproximada de sete horas e atinge níveis terapêuticos séricos adequados após dois ou três dias do início do tratamento (PLATT, 2012). Pode ser utilizada como monoterapia ou em associação com fenobarbital ou brometo de potássio. Ao se utilizá-la em associação com estes fármacos há uma redução da frequência das crises convulsivas em pacientes refratários. Ela deve ser administrada pela via oral (3-4mg/kg), a cada 8-12 horas, e possui como principais efeitos adversos sedação e ataxia (PLATT, 2012). Esta droga, assim como zonisamida, levetiracetam e a gabapentina possui uso limitado em medicina veterinária (HALEY; PLATT, 2012; PLATT, 2012).

As drogas anticonvulsivas mais modernas são o topiramato, zonisimida e o levitiracetam (CHRISMAN *et al.*, 2005). O topiramato apresenta atividade semelhante ao felbamato, possui meia vida com duração de 20-30 horas e atinge níveis terapêuticos adequados e estáveis após três a cinco dias de tratamento contínuo. Em geral, é utilizado como fármaco complementar e deve ser administrado através da via oral (2-10mg/kg), a cada 12 horas. Seus principais efeitos adversos são vômito, diarreia e sedação (LORENZ; KORNEGAY, 2006; PLATT, 2012).

A zonisamida é utilizada para o tratamento de epilepsia refratária, podendo ser administrada sozinha ou em associação com fenobarbital e brometo de potássio (LORENZ;

KORNEGAY, 2006; TAYLOR, 2010; PAPICH, 2012). Seu mecanismo de ação exato ainda não foi descoberto, mas se especula que ela potencialize a ação do GABA ou produza efeito antiepilético por bloquear canais de sódio e cálcio, reduzindo o fluxo iônico, estabilizando as membranas neuronais, evitando, desta forma, a ocorrência de hypersincronização neuronal e propagação da atividade convulsiva (LORENZ; KORNEGAY, 2006; PAPICH, 2012; PLATT, 2012). Ela possui meia-vida de 15 horas (o que possibilita o uso de duas doses ao dia) e alcança níveis terapêuticos estáveis três a quatro dias após o início do tratamento (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Sua excreção é feita, em maior parte, pelo rim, no entanto também há ocorrência de metabolismo hepático (HALEY; PLATT, 2012). A maioria dos autores recomenda sua administração oral (2,5-10mg/kg), a cada 12 horas (LORENZ; KORNEGAY, 2006; PLATT, 2012). É importante lembrar que quando utilizada em associação ao fenobarbital pode ser necessário aumentar a dose de zonisamida, visto que sua meia-vida de eliminação torna-se mais rápida (PAPICH, 2012).

O clínico veterinário deve estar ciente de que, ao ser utilizada como monoterapia, tendo transcorrido dois a três meses do início do tratamento, o paciente pode desenvolver tolerância a sua ação, resultando na redução da sua eficácia (PAPICH, 2012). Existem ainda alguns outros cuidados aos quais o veterinário deve estar atento, como não utilizá-la em cães alérgicos a sulfonamidas, já que a zonisamida possui estrutura molecular semelhante a elas (PAPICH, 2012). Assim como não administrá-la em cadelas prenhes, pois ela possui efeito teratogênico (PAPICH, 2012). Por fim, ao prescrever este fármaco, o veterinário deve explicar ao proprietário que esta droga é pouco utilizada na veterinária, e por isto, pouco se conhece sobre seus efeitos adversos e efetividade (PLATT, 2012).

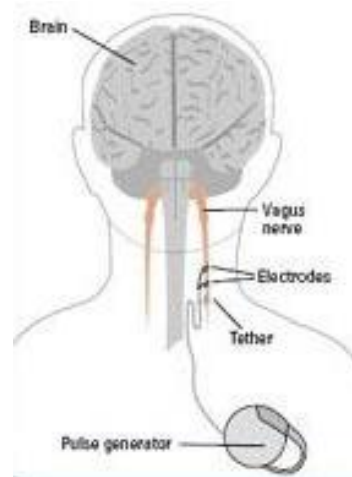
O levetiracetam também pode ser utilizado como anticonvulsivante de manutenção no tratamento de epilepsia refratária ao uso de anticonvulsivantes convencionais, sendo considerado o medicamento de escolha para pacientes refratários ao tratamento com fenobarbital ou brometo (PAPICH, 2012). Não se sabe seu mecanismo de ação exato, no entanto, ele parece acentuar a inibição do GABA (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Possui uma meia-vida de três a quatro horas e atinge níveis terapêuticos estáveis em um dia de tratamento (TAYLOR, 2010; PLATT, 2012). Ele é excretado de forma inalterada na urina e não sofre metabolismo hepático significativo (TAYLOR, 2010). Normalmente é utilizado em associação com outros fármacos e, segundo relatos, quando empregado desta forma, é capaz de reduzir a frequência de ataques convulsivos em 50 % dos cães tratados. O veterinário deve ter conhecimento que, ao utilizá-lo em associação com fenobarbital, pode ser necessário administrá-lo com mais frequência (PAPICH, 2012). A literatura recomenda como dosagem

de manutenção 10-20 mg/kg, administrados por via oral, três vezes por dia, o que pode tornar esta droga pouco prática para os proprietários (TAYLOR, 2010; HALEY; PLATT, 2012). O levetiracetam raramente causa efeitos adversos nos animais (ataxia e sedação) (LORENZ; KORNEGAY, 2006; HALEY; PLATT, 2012; PAPICH, 2012; PLATT, 2012).

Apesar de existirem inúmeras opções medicamentosas de tratamento, ao redor de 20-25% dos cães epiléticos não têm suas crises controladas com o uso destes fármacos padrão, mesmo que suas concentrações séricas estejam adequadas e as doses ajustadas. Nestes animais recomenda-se uma reavaliação rigorosa com o objetivo de identificar doenças metabólicas ou intracranianas que necessitem de tratamento específico. Animais sem causa de base aparente podem se beneficiar de terapias alternativas tais como dietas hipoalergênicas, divisão cirúrgica do corpo caloso, acupuntura e estimulação do nervo vago (TAYLOR, 2010).

Conforme citado anteriormente, nos últimos anos, vem sendo desenvolvidos tratamentos alternativos para pacientes que respondem de forma insatisfatória aos fármacos anticonvulsivantes. Um tratamento que tem demonstrado bons índices de sucesso na medicina humana é a estimulação do nervo vago (CHRISMAN *et al.*, 2005; TAYLOR, 2010; MUÑANA, 2013). A estimulação do nervo vago é feita através de um marca-passo, previamente implantado através de uma cirurgia, que estimula repetitivamente o nervo vago na altura do pescoço (**Figura 8**). Ainda há poucos estudos deste tratamento em animais, no entanto, em um estudo controlado randomizado com 10 cães a estimulação do nervo vago se mostrou eficaz e seguro (MUÑANA, 2013). Porém, devido ao alto custo do dispositivo (**Figura 9**) e da impossibilidade de se prever quais animais responderiam bem a este tratamento, a estimulação do nervo vago é raramente utilizada na medicina veterinária.

Figura 8 - Um marca-passo é acoplado ao nervo vago na altura do pescoço gerando pulsos elétricos que previnem atividades convulsivas.



Fonte: Mongia, S. [(2013?)]

Figura 9 - Aparelho utilizado para realizar o tratamento de estimulação do nervo vago.



Fonte: Marangell *et al.* [(2006?)]

8.3 Falhas terapêuticas

Segundo Lorenz e Kornegay (2006), o tratamento costuma fracassar devido a uma associação de fatores, como: ocorrência de doença progressiva, ocorrência de epilepsia refratária, orientação inadequada aos proprietários e/ou falta de adesão ao tratamento, levando a índices terapêuticos abaixo do esperado.

8.4 Acompanhamento

Cães epiléticos devem ser periodicamente avaliados por um médico veterinário. No início da terapia com anticonvulsivantes de manutenção as visitas são mais frequentes e, de acordo com a gravidade de seu quadro clínico, podem ser reduzidas. Nas reconsultas, o clínico veterinário deve sempre pedir para o proprietário descrever os ataques convulsivos, citando com qual frequência eles ocorrem, qual sua duração e sua gravidade (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Como maneira de acompanhar a progressão da doença e resposta a terapia, aconselha-se que o proprietário mantenha um diário com estas informações (TAYLOR, 2010). São fatores que indicam o sucesso da terapia anticonvulsivante: redução na frequência das crises, diminuição da duração, ou redução na gravidade do quadro convulsivo, em raros animais as crises são eliminadas completamente (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Após a instituição do tratamento, pode ser que as crises do animal continuem mesmo que o medicamento escolhido tenha atingido concentrações séricas ideais. Lorenz e Kornegay (2006) mencionam que o encontro da combinação adequada, geralmente, ocorre por tentativa e erro, mas, ao se empregar o monitoramento dos níveis séricos terapêuticos, se elimina, em parte, suposições. Existem inúmeras razões, além de determinar qual nível terapêutico efetivo para cada animal, para monitorar níveis séricos das drogas anticonvulsivantes, são elas: garantir que os níveis das drogas não sejam hepatotóxicos, determinar se é necessário aumentar a dose de algum medicamento, ou mudar a medicação, determinar o quanto da dose deve ser reduzida para que os efeitos adversos sejam eliminados sem que os efeitos anticonvulsivantes sejam perdidos (CHRISMAN *et al.*, 2005).

O veterinário deve explicar ao proprietário em quais situações seu cão deve ser trazido com caráter emergencial para a clínica ou hospital veterinário. Essas situações são: convulsões que não respondem aos tratamentos anticonvulsivantes de uso domiciliar em até 10 minutos, convulsões que respondem ao tratamento prescrito para casa, mas recidivam em 24 horas e quando o paciente apresentar dificuldade para respirar, cegueira ou obnubilação da

consciência (HALEY; PLATT, 2012). É conveniente capacitar o proprietário a reconhecer o pródromo, pois desta maneira, é possível reduzir ou abortar ataques epiléticos, já que a administração de medicamentos anticonvulsivantes pode ser feita previamente a fase de ictus (CHRISMAN *et al.*, 2005).

Além disto, os animais acometidos por epilepsia devem receber dieta balanceada, fazer exercício regularmente, ser expostos ao menor nível de estresse ambiental possível – as situações que parecem desencadear ataques devem ser evitadas ao máximo - dispor de períodos de repouso e sua ter rotina o mais regular possível (CHRISMAN *et al.*, 2005).

Em cães nos quais não é possível o controle das crises epiléticas com a terapia considerada adequada para a maioria dos quadros ou em animais com alterações nos sinais neurológicos, é recomendado realizar um banco de dados completo (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Muitos cães continuam manifestando ataques epiléticos mesmo após o tratamento específico para doença de base que desencadeou a ocorrência da epilepsia (tratamento para controle de glicemia, cirurgias cerebrais para remoção de neoplasias, correção cirúrgica de desvios potossistêmicos extra-hepáticos) (CHRISMAN *et al.* 2005) . Sendo assim, estes animais devem continuar recebendo terapia anticonvulsivante.

Por fim, em alguns casos específicos, após o cão ter ficado livre de ataques convulsivos durante um ano, as doses e/ou frequência das medicações pode ser reduzida (CHRISMAN *et al.*, 2005).

9 PROGNÓSTICO

Segundo Chrisman *et al.* (2005), grande parte dos cães epiléticos pode levar uma vida longa e saudável. No entanto, o prognóstico destes animais varia de acordo com a origem etiológica do ataque convulsivo e sua resposta ao tratamento. Cães que não possuem alterações nos exames de um banco de dados completo e têm pobre controle ou nenhum controle das crises mesmo com terapia anticonvulsivante considerada adequada possuem prognóstico ruim (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Além disto, ao que parece, quanto mais jovem o cãozinho manifestar crises epiléticas, pior será o controle das mesmas (TAYLOR, 2010). Entretanto, quanto mais precocemente os animais forem submetidos à terapia com anticonvulsivantes, maiores são as chances de controle da doença a longo prazo (TAYLOR, 2010). É sabido que a frequência e a intensidade dos ataques epiléticos podem aumentar nos cães com epilepsia idiopática, principalmente em animais de raças grandes (TAYLOR 2010). E que cães com epilepsia sintomática, assim como cães que não tem seu estado epilético controlado em até seis horas têm prognóstico ruim. Já cães que apresentaram estado epilético devido à intoxicação têm melhor prognóstico se comparados com cães que o manifestaram em decorrência de tumores cerebrais (TAYLOR, 2010). Cães de grande porte são menos responsivos a terapia com anticonvulsivantes, o que torna o controle de suas crises epiléticas pouco satisfatório (LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Um estudo realizado em cães com epilepsia primária aponta que cães com 28,9 kg ou mais possuem maior risco de desenvolver estado epilético que cães com 17,4 kg ou menos (SAITO *et al.*, 2001 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006). E que, além disto, a ocorrência de uma ou mais manifestações de estado epilético costuma ser preditivo de crises no futuro, sendo que o tempo médio de vida de cães epiléticos sem histórico de estado epilético foi de 11,3 anos, já dos cães que manifestaram estado epilético (pelo menos uma vez) foi de 8,3 anos (SAITO *et al.*, 2001 *apud* LORENZ; KORNEGAY, 2006).

Segundo um estudo a taxa de mortalidade em cães em estado epilético ou tendo convulsões em grupo é 25 %, o que contraria dados obtidos em outro estudo que documentou como taxa de mortalidade para estes animais 5 % e 33 % de eutanásia (HALEY; PLATT, 2012). No entanto, segundo Haley e Platt (2012), estes índices são muito imprecisos, já que muitos animais são eutanasiados ao chegarem ao hospital em estado epilético, sem terem seu diagnóstico etiológico estabelecido (HALEY; PLATT, 2012).

10 CONCLUSÃO

Conclui-se que a epilepsia, apesar de ser uma doença bastante estudada na espécie canina, possui inúmeros aspectos pouco compreendidos, principalmente no que diz respeito a alguns mecanismos fisiopatológicos e mecanismos de ação de fármacos utilizados em seu tratamento (apesar destes serem eficientes para a maioria dos pacientes). Além disto, os medicamentos anticonvulsivantes mais modernos foram pouco estudados nesta espécie até o presente momento, o que parece diminuir o seu aproveitamento terapêutico.

Somando-se a isto, principalmente em países subdesenvolvidos, muitas vezes o diagnóstico etiológico não é obtido, já que a maioria das clínicas e hospitais - até mesmo hospitais escola - não dispõem de aparelhos de ressonância magnética ou tomografia computadorizada, equipamentos muito úteis para efetuar este diagnóstico.

Vale salientar ainda que não existe um protocolo de tratamento fechado e cada animal responde de forma individual aos fármacos. Além disso, muitas vezes os proprietários de animais epiléticos se frustram com o tratamento, pois é muito difícil manter estes cães completamente livres de crises convulsivas. Entretanto, o médico veterinário, ao deparar-se com um paciente epilético, deve alertar ao proprietário que a maioria dos pacientes, se tratados corretamente, conseguem ter uma boa qualidade de vida e viver longos anos. Por fim é importante mencionar que esta é uma doença a qual envolve muita dedicação do veterinário e principalmente do proprietário, sendo essencial o constante diálogo de ambos para o sucesso do tratamento.

REFERÊNCIAS

- CAMPOS, R. **Neurologia**. Porto Alegre: [UFRGS, Faculdade de Veterinária], 2008. 70 p. Apostila de aula.
- CHRISMAN, C. Convulsões. *In:* _____. **Neurologia dos pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1985. cap 8, p. 145- 172.
- CHRISMAN, C. *et al.* Ataques convulsivos. *In:* _____. **Neurologia para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2005. seção 3, p. 83-110.
- CHRISMAN, C. *et al.* Introdução. *In:* _____. **Neurologia para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2005. seção 1, p. 1-39.
- DYCE, K. M. O Sistema nervoso. *In:* _____. **Tratado de anatomia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap. 8 , p. 268-281.
- EVANS, H. E.; DELAHUNTA, A. Sistema nervoso. *In:* _____. **Guia para a dissecação do cão**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. cap 6, p. 217-238.
- HALEY, A.; PLATT, S. Status epilepticus. *In:* PLATT, S.; GAROSI, L. **Small animal neurological emergencies**. London: Manson, 2012. cap 23, p. 417-432.
- KLEIN, B. G; CUNNINGHAM, J. G. Introdução ao sistema nervoso central. *In:* CUNNINGHAM, J. G; KLEIN, B. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 4. ed. São Paulo: Elsevier, 2008. cap 3, p. 61-66.
- KLEIN, B. G; CUNNINGHAM, J. G. O Neurônio. *In:* _____. **Tratado de fisiologia veterinária**. 4. ed. São Paulo: Elsevier, 2008. cap 4, p. 67-74.
- LORENZ, M. D; KORNEGAY, J. N. Localização das lesões no sistema nervoso. *In:* _____. **Neurologia veterinária**. 4. ed. Barueri: Manole, 2006. cap. 2, p.45-74
- LORENZ, M. D; KORNEGAY, J. N. Convulsões, narcolepsia e cataplexia. *In:* _____. **Neurologia veterinária**. 4. ed. Barueri: Manole, 2006. cap. 13, p. 323-344.
- MARANGELL, L. B. *et al.* Vagus Nerve Stimulation: A New Tool for Treating Depression. **Psychiatry Weekly**, New York, [2006?]. Disponível em:<<http://www.psychweekly.com/asp/article/ArticleDetail.aspx?articleid=41>>. Acesso em: 27 de dez. 2013.
- MONGIA, S. Vagal Nerve Stimulation. **Neurology**, Mumbai, [2013?]. Disponível em: <<http://www.neurodoc.in/home>>. Acesso em: 27 de dez. 2013.
- MOYES, C. D; SCHULTE, P. M. Estrutura e função neuronal. *In:* _____. **Princípios de fisiologia animal**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. cap 4, p. 142- 195.

MUÑANA, K.. R. Seizure Management in Small Animal Practice. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia 2013. No prelo. Disponível em: <[HTTP://www.vetsmall.theclinics.com](http://www.vetsmall.theclinics.com)>. Acesso em 20 dez. 2013.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Distúrbios da medula espinal. *In*: _____. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap 70, p. 1067-1093.

NETO, J. P. A. Anticonvulsivantes. *In*: SPINOSA, H., S.; GÓRNIAC, S., L.; BERNARDI, M., M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap. 13, p. 147-156.

O'BRIEN, D. Understanding your pet's epilepsy. **Canine Epilepsy Network**, Columbia, Abr. 2002. Disponível em: <http://www.canine-epilepsy.net/basics/basics_index.html>. Acesso em: 01 de ago. 2013.

PAPICH, M. G. **Manual Saunders terapia veterinária pequenos e grandes animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 829.

PLATT, S. Seizures. *In*: PLATT, S.; GAROSI, L. **Small animal neurological emergencies**. London: Manson, 2012. cap 7, p. 155-171.

TAYLOR, S. M. Convulsões. *In*: NELSON, R,W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap 67, p. 1038- 1048.

VINAGRE, A. S. Potenciais de ação. [Porto Alegre: UFRGS, 2010]. Material de aula, 1 Power point.