

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

EPILEPSIA IDIOPÁTICA EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE LITERATURA

MARIANA BETAT SCHÄFER

PORTO ALEGRE

2021/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

EPILEPSIA IDIOPÁTICA EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE LITERATURA

Autora: Mariana Betat Schäfer

Trabalho de conclusão de curso
apresentado como requisito parcial
para obtenção da graduação em
Medicina Veterinária

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana
Cristina Pacheco de Araújo

PORTO ALEGRE

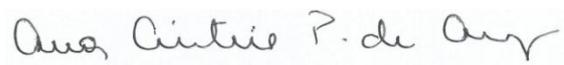
2021/1

MARIANA BETAT SCHÄFER

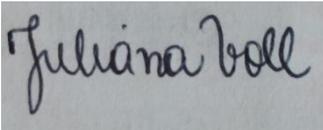
EPILEPSIA IDIOPÁTICA EM CÃES E GATOS: REVISÃO DE LITERATURA

Aprovada em

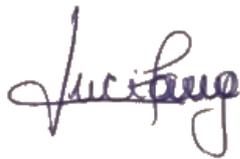
APROVADO POR:



Prof^a, MV, Dr^a Ana Cristina Pacheco De Araujo



Prof^a, MV, Dr^a Juliana Voll



MV, MSc Luciana Zang

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Protocolo de anamnese de um paciente epiléptico.....	23
Tabela 2-	Classificação dos níveis de confiança para diagnóstico de epilepsia idiopática.....	23

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Desenho esquemático mostrando o recrutamento de grupos de neurônios, que passam por uma mudança de despolarização paroxística, que poderá ser responsável pela extensão do foco convulsivo.....	11
Figura 2-	Desenho esquemático mostrando o circuito neuronal cerebral gerando um processo convulsivo.....	12
Figura 3-	Desenho esquemático mostrando a propagação de uma crise convulsiva originada em uma área focal para o cérebro inteiro.....	18
Figura 4-	Gráfico mostrando o sistema DAMNIT-V para diagnósticos diferenciais de crises epiléticas.....	25
Figura 5-	Imagem de tomografia computadorizada contrastada com a identificação de massa no lobo temporal direito de um gato.....	33
Figura 6-	Imagem de ressonância magnética contrastada do cérebro de um cão.....	34
Figura 7-	Desenho esquemático da abóboda craniana de um cão mostrando a posição dos eletrodos para realização de eletroencefalograma.....	36
Figura 8-	Imagem de um eletroencefalograma de um cão apresentando <i>status epilepticus</i>	36
Quadro1	Principais diagnósticos diferenciais de crises epiléticas em cães e gatos de acordo com a idade do animal	27

RESUMO

A epilepsia idiopática é uma doença neurológica crônica que acomete tanto cães quanto gatos. Ela é caracterizada por crises epiléticas recorrentes, das quais seu mecanismo fisiopatológico não está completamente elucidado, apesar dos diversos estudos na área. É uma doença comum entre os animais, na qual pode ocorrer em diferentes faixas etárias e pode possuir predisposição genética, sem lesão cerebral identificável. Seu diagnóstico se dá através de anamnese detalhada, exame clínico e neurológico completo e uma grande diversidade de exames complementares. É baseado em um diagnóstico de exclusão de causas bases que possam desencadear crises epiléticas. Seu tratamento é realizado por meio de fármacos antiepiléticos, podendo ser utilizado monoterapia ou terapia com múltiplos fármacos, sendo possível utilizar terapias alternativas como adjuvantes ao tratamento farmacológico. O tratamento é uma forma de controle das crises epiléticas, sendo satisfatório quando ocorre a diminuição na frequência, severidade e duração das crises epiléticas em si, sendo necessário pelo resto da vida. Possui um bom prognóstico quando iniciado o tratamento precocemente. O presente trabalho busca, através de revisões bibliográficas, apresentar a etiologia, fisiopatogenia, classificação, diagnóstico, tratamento, acompanhamento e prognóstico da doença em cães e gatos.

Palavras-chave: Convulsões. Veterinária. Pequenos Animais. Neurologia.

ABSTRACT

Idiopathic epilepsy is a chronic neurological disease that affects both dogs and cats. It is characterized by recurrent epileptic seizures, whose pathophysiological mechanism is not completely elucidated, despite several studies in the area. It is a common disease among animals, in which it can occur in different age groups and may have a genetic predisposition, without an identifiable brain lesion. Its diagnosis is made through detailed anamnesis, complete clinical and neurological examination and a wide range of complementary exams. It is based on a diagnosis of exclusion of underlying causes that may trigger epileptic seizures. Its treatment is carried out by means of antiepileptic drugs, which can be used as monotherapy or therapy with multiple drugs, being possible to use alternative therapies as adjuvants to the pharmacological treatment. The treatment is a form of seizure control, being satisfactory when there is a reduction in the frequency, severity and duration of the seizures themselves, which is necessary for the rest of their lives. It has a good prognosis when treatment is started early. The present work seeks, through bibliographical reviews, to present the etiology, pathophysiology, classification, diagnosis, treatment, follow-up and prognosis of the disease in dogs and cats.

Keywords: *Seizures. Veterinary. Small Pets. Neurology.*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	FISIOPATOLOGIA.....	10
3	CLASSIFICAÇÃO.....	14
4	ETIOLOGIA.....	19
5	DIAGNÓSTICO.....	22
5.1	Anamnese.....	22
5.2	Diagnósticos diferenciais.....	25
5.3	Exame neurológico.....	28
5.4	Exames complementares.....	29
5.4.1	Análises sanguíneas.....	29
5.4.2	Sorologia e PCR.....	30
5.4.3	Urinálise e exame qualitativo de urina.....	31
5.5	Exames de imagem.....	31
5.5.1	Radiografia e ultrassonografia.....	31
5.5.2	Tomografia computadorizada e ressonância magnética.....	32
5.6	Análise de líquido cefalorraquidiano.....	34
5.7	Eletroencefalograma.....	35
6	TRATAMENTO.....	37
6.1	Tratamento da crise convulsiva aguda.....	38
6.2	Tratamento de manutenção da crise convulsiva.....	41
6.2.1	Fenobarbital.....	43
6.2.2	Brometo de potássio.....	45
6.2.3	Levetiracetam.....	47
6.2.4	Gabapentina e pregabalina.....	48
6.2.5	Zonisamida.....	49
6.2.6	Felbamato.....	49
6.2.7	Topiramato.....	50
6.2.8	Imepitoína.....	50
6.2.9	Benzodiazepínicos.....	51
6.2.10	Fenitoína.....	52

6.3	Tratamentos não farmacológicos.....	53
6.3.1	Alimentação.....	53
6.3.2	Acupuntura.....	53
6.3.3	Terapia canábica.....	54
6.3.4	Estimulação vagal.....	55
7	ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE EPILÉPTICO.....	57
8	PROGNÓSTICO.....	59
9	CONCLUSÃO.....	60
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença caracterizada por crises epiléticas recidivantes, com ou sem perda de consciência e de manifestações clínicas variáveis (PLATT *et al.*, 2006; DE LAHUNTA; GLASS 2008). É considerada uma afecção neurológica crônica, na qual a atividade neuronal anormal, excessiva ou síncrona do cérebro é sua essência (PAKOZDY; HALASZ; KLANG 2014). É importante diferenciar convulsão de epilepsia, sendo a primeira a manifestação clínica da atividade elétrica anormal do cérebro, sendo qualquer evento não específico, súbito, paroxístico e transitório (MATIJATKO *et al.*, 2007). Já a epilepsia pode ser referida a múltiplas convulsões que ocorrem durante um longo período de tempo. Dois episódios epiléticos são suficientes para o diagnóstico de epilepsia, pelo fato da possibilidade de recorrência das mesmas (ENGEL, 2006).

Em cães, é uma doença neurológica comum, possuindo prevalência que varia entre 0,5% e 5,7% (PANCOTTO, 2015). Já em gatos, a doença é menos frequente, mas ainda comum, apresentando prevalência de 1-2% (PELLEGRINO, 2018). A maior prevalência na espécie canina é dada devido à epilepsia primária possuir uma predisposição genética, que nos felinos, não pode ser comprovada. (PELLEGRINO, 2018). Em algumas raças de cães foi comprovada a forma hereditária da doença, como, por exemplo, Beagles, Pastores Alemães, Pastor Belga Tervuren, Dachshunds e Keeshonds (AIELLO *et al.*, 2017). Em felinos, existe apenas um estudo que comprova a transmissão hereditária da doença, porém realizado através de reprodução experimental, sendo denominada Epilepsia Espontânea Familiar Felina (KUWABARA *et al.*, 2010).

A epilepsia pode ser classificada em primária ou idiopática, quando a causa base da enfermidade não pode ser identificada e existe uma predisposição hereditária, e em epilepsia secundária ou sintomática, quando a causa das crises epiléticas são devido a patologias intracranianas que podem incluir transtornos vasculares, inflamatórios, infecciosos, traumáticos, congênitos, neoplásicos ou degenerativos confirmados mediante à exames de imagem, análise de líquido cefalorraquidiano ou exames *post mortem* (BERENDT *et al.* 2015; PELLEGRINO, 2018).

O presente trabalho de conclusão de curso buscará revisar os aspectos que dizem a respeito da fisiopatologia, classificação, etiologia, diagnóstico e tratamento da epilepsia primária ou idiopática em cães e gatos.

2 FISIOPATOLOGIA

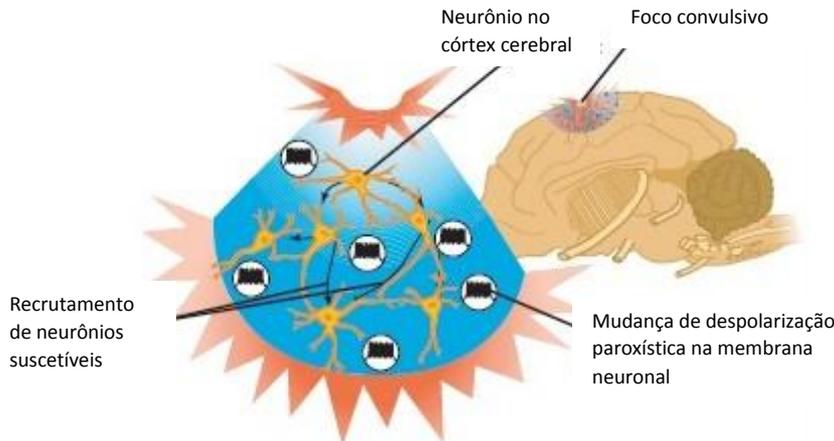
A fisiopatologia das convulsões é complexa e possuem inúmeros mecanismos (PLATT, 2012). Apesar da complexidade, as convulsões são sempre um sinal de anormalidade na função cerebral (LORENZ; COATES; KENT, 2011). A convulsão se desenvolve pela descarga elétrica transitória, incontrolada e sincronizada de neurônios e surge quando ocorre um desequilíbrio gerando uma excessiva excitação neuronal (BERENDT, 2001; PODELL, 2004; COX; WHITON; BOWMAN, 2008; ROCHA 2013).

A atividade neuronal que causa as convulsões pode ser secundária a uma lesão estrutural cerebral, como neoplasias, ou então na ausência de uma lesão, refletindo apenas alterações de neurotransmissores (LORENZ; COATES; KENT, 2011). O mecanismo comum das convulsões envolve alterações no equilíbrio entre neurotransmissores inibitórios e excitatórios (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Também é possível que alterações nos receptores desses neurotransmissores, tanto excitatórios quanto inibitórios, podem estar desencadeando uma convulsão (PLATT, 2012).

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório presente no desencadear de uma convulsão. Ele está presente em mais de metade das sinapses neuronais do cérebro, desempenhando papel principal na difusão da atividade convulsiva (BERENDT, 2001). É encontrado em grandes concentrações durante atividades convulsivas, portanto acredita-se que desempenhe um importante papel na etiologia das convulsões (BING, 2014). Já o ácido gama-aminobutírico, também chamado de GABA, é o mais importante neurotransmissor inibitório. Alterações em ambos os neurotransmissores, bem como de seus receptores, e principalmente o acúmulo de glutamato são fundamentais para a ocorrência da mudança de despolarização paroxística resultando no início da crise convulsiva (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

As alterações nos potenciais de membrana e nos potenciais de ação, além do influxo de íons geram um desequilíbrio entre mecanismos excitatórios e inibitórios, desencadeando uma excitação neuronal. (BING, 2014). As convulsões podem se desenvolver a partir de qualquer desequilíbrio entre mecanismos inibitórios e excitatórios que favoreçam o início súbito de excitação (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Todos os neurônios possuem habilidade de disparar potenciais de ação de forma rápida e repetitiva, gerando um ciclo de despolarização das membranas e de potenciais de ação, o que pode estimular o início e propagação de uma descarga convulsiva (Figura 1) (PLATT, 2012).

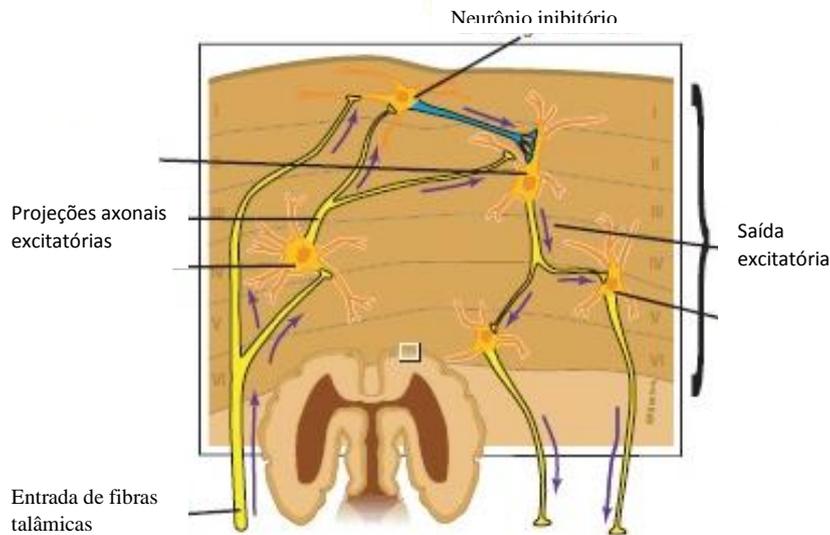
Figura 1 – Desenho esquemático mostrando o recrutamento de grupos de neurônios, que passam por uma mudança de despolarização paroxística, que poderá ser responsável pela extensão do foco convulsivo.



Fonte: Adaptado de Platt e Olby (2014)

Fisiologicamente, os potenciais excitatórios pós-sinápticos são seguidos imediatamente por estímulos inibitórios mediados pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). Caso este mecanismo não funcione e haja uma falha na inibição ou excesso de excitação neuronal, os neurônios se tornam hipersincronizados, estimulando cada vez mais neurônios a fazer o mesmo, gerando uma convulsão (Figura 2). A perpetuação da atividade convulsiva ocorre em decorrência de um ciclo 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; BING 2014). Em cães não tratados para epilepsia, a concentração de GABA no líquido cerebrospinal é reduzida e as concentrações de glutamato aumentadas, quando comparados com cães normais (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

Figura 2 – Desenho esquemático mostrando o circuito neuronal cerebral gerando um processo convulsivo.



Fonte: Adaptado de Platt e Olby (2014)

Os íons mais importantes para gerar um potencial de ação nos neurônios são o sódio, cloro, cálcio e potássio. Alterações na regulação ou atividade destes íons podem ter um grande impacto na excitabilidade 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 (PLATT, 2012). O meio iônico regula o funcionamento do sistema nervoso através de gradientes químicos e elétricos. A membrana do neurônio é impermeável aos íons, porém quando ocorre alteração de permeabilidade, os íons tem a capacidade de atravessá-la. Quando essa permeabilidade é alterada, íons de sódio tem a capacidade de atravessar a membrana do neurônio em direção ao seu interior, por conseguinte, os íons de potássio atravessam em direção ao exterior, gerando um potencial de ação. Como consequência, uma despolarização ocorre, gerando um impulso nervoso. Essa despolarização anormal leva diretamente a uma atividade neuronal anormal devido à contínua estimulação de neurônios, ocorrendo então uma hiperexcitação neuronal (AIELLO *et al.*, 2017). O limiar epiléptico varia de animal para animal e é o resultado da combinação de fatores estruturais e bioquímicos dos neurônios com o ambiente que controla a sua atividade. Os fatores genéticos regulam o desenvolvimento dos mecanismos que estabelecem esse limiar epiléptico. (PODELL, 2004; DELAHUNTA; GLASS 2008).

Como consequência da hiperexcitação neuronal, o acúmulo de neurotransmissores excitatórios pode levar a neurotoxicidade e morte das células neuronais. Isso ocorre por consequência de um acúmulo de cálcio intracelular, interrupção da função e integridade neuronal, levando a um edema cerebral, com aumento da pressão intracraniana e da pressão arterial. Como consequência, a perfusão sanguínea cerebral é reduzida. Os neurônios precisam de uma maior demanda energética durante a convulsão, gerando uma glicólise anaeróbia, acidose cerebral e disfunção neuronal, além de alterações fisiológicas sistêmicas, como a hipertermia, hipoventilação e hipertensão arterial sistêmica, que podem levar ao óbito (PODELL, 2004). Em cães, foi observada perda neuronal no hipocampo, mesmo que o foco da crise convulsiva tenha iniciado longe do hipocampo. Não está claro em cães se a perda neuronal representa a causa da epilepsia no lobo temporal ou é um fator de perpetuação uma vez que a doença é estabelecida (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Em gatos, é descrito a necrose neuronal no hipocampo e no lobo piriforme em diversos estudos. (LORENZ; COATES; KENT, 2011; PELLEGRINO, 2018).

3 CLASSIFICAÇÃO

A epilepsia pode ser classificada quanto à sua etiologia em primária ou idiopática e secundária ou estrutural. A epilepsia idiopática é uma síndrome de características clínicas típicas como idade de início, exames normais e sem origem identificada (AIELLO *et al.*, 2017). O termo epilepsia idiopática ou primária é utilizado quando nenhuma causa de base pode ser identificada e uma predisposição familiar é presumida (GOMES; SILVA 2020). Pode ser ainda compreendida como uma doença neurológica comum, caracterizada pela ocorrência de duas ou mais convulsões não provocadas com pelo menos vinte e quatro horas entre as crises, em que não é possível identificar a etiologia subjacente, suspeitando-se que uma causa genética possa estar na sua origem (PINTO, 2016).

Segundo Pellegrino (2018), a epilepsia idiopática ainda pode ser classificada em genética, quando existe a identificação de um gene que causa a doença ou então são confirmados antecedentes genéticos com estudos familiares. Em epilepsia genética suspeita, quando existe prevalência genética apoiada por uma alta prevalência, aproximadamente 2%, análises genealógicas e/ou alta concentração de indivíduos epiléticos dentro de uma família. A epilepsia idiopática hereditária só pode ser confirmada caso haja estudos de raças ou análise de linhagens, caso contrário não pode ser assumida uma causa hereditária. Portanto, a epilepsia idiopática pode ser entendida como a doença em si. (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Em um estudo realizado por Aiello *et al.*, (2012), foram analisados 66 casos de epilepsia idiopática, dos quais 15,7% dos cães apresentaram histórico familiar de epilepsia primária em parentes de primeiro grau (pai e irmão), sendo o Poodle a raça com maior incidência (57,1%).

Quando a crise convulsiva é resultado de alguma patologia estrutural intracraniana, a epilepsia é classificada como secundária ou estrutural. Podemos citar como exemplo de lesões estruturais as neoplasias como gliomas, neoplasias hipofisárias e metastáticas, hidrocefalia, traumatismos cranianos, encefalites virais, entre outros. Algumas patologias podem ser confundidas com a epilepsia, pelo fato de terem como uma manifestação clínica as crises epiléticas. Aproximadamente 35% dos animais apresentam alguma lesão estrutural cerebral que leve a crises epiléticas e então, o diagnóstico de epilepsia secundária (BING, 2014). Existem diversos diagnósticos diferenciais para epilepsia primária, portanto devem ser investigados. Para a exclusão da epilepsia secundária, é necessária a realização de exames complementares como exames de imagem e exame neurológico. Um paciente com epilepsia primária terá seu exame neurológico normal e sem alterações no exame de imagem, já na

epilepsia secundária, serão observadas alterações nos exames. A importância da classificação da epilepsia se dá devido à identificação de diagnósticos diferenciais mais específicos (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

Uma terceira classificação de epilepsia é citada em alguns estudos, chamada de epilepsia sintomática provável ou adquirida, na qual se suspeita de uma possível lesão cerebral, porém a mesma não pode ser identificada em um exame de imagem, como ressonância magnética, por exemplo, ou na análise de líquido cefalorraquidiano (PLATT, 2012). Por tanto, essa epilepsia não pode se enquadrar em idiopática, pois existe a suspeita de algum dano cerebral, e nem na epilepsia estrutural, devido a não detecção de alterações cerebrais nos exames. O diagnóstico desse tipo de epilepsia é incomum, sendo subdiagnosticado (BING, 2014).

Crises epilépticas de origens extracraniais também podem ocorrer, normalmente devido a causas metabólicas, nutricionais ou intoxicações. São citados como exemplos comuns a hipoglicemia, encefalopatia hepática, insuficiência renal com acúmulo de ureia, distúrbios eletrolíticos e hipertireoidismo, como desordens de origem metabólica. Como causas nutricionais, a deficiência de tiamina, principalmente em felinos, é a principal causa de convulsões de origem extracraniais. Intoxicação por chumbo, organofosforados, hidrocarbonetos clorados, estricnina, 5 hidroxitriptofano, toxina tetânica, toxina do sapo *Bufo marinus*, metilxantinas presentes em chocolate e cafés, entre outros são exemplos de causas de crises epilépticas extracraniais. 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 (PLATT, 2012; BING 2014).

O *status epilepticus* é uma condição na qual pode se caracterizar por um estado convulsivo prolongado, permanecendo por mais de cinco minutos sem recuperar a consciência ou então duas crises com um intervalo entre elas na qual o animal não recupera totalmente a sua consciência. (FERRONI *et al.*, 2020). Durante um *status epilepticus*, o animal está correndo risco de morte devido à falta de oxigenação e possível edema cerebral, então é considerada uma emergência neurológica (ROCHA, 2013). É comum em pacientes com epilepsia idiopática primária, mas pode ocorrer em doenças com crises epilépticas de qualquer etiologia (GOMES; SILVA, 2020).

Outra denominação importante para o entendimento das crises epilépticas é o *cluster*, fenômeno no qual ocorrem duas ou mais crises agrupadas em um período de vinte e quatro horas e no qual o animal recupera a consciência entre as crises (FERRONI *et al.*, 2020). Em um estudo realizado por Aiello *et al.* (2017), foi observada a presença de crises epilépticas em

cluster em aproximadamente 60% dos cães avaliados, *status epilepticus* em aproximadamente 15% dos animais e aproximadamente 5% dos cães manifestaram *cluster* e *status epilepticus*.

A manifestação da crise epiléptica pode ser dividida quatro estágios. O pródromo é o primeiro estágio, podendo iniciar horas ou até dias antes da crise e se caracteriza por alterações comportamentais do animal, podendo ser identificada facilmente por alguns proprietários, prevendo a crise convulsiva. A aura é a manifestação clínica logo antes da crise convulsiva em si, podendo ser subjetiva. Pode ser identificada através de manifestações motoras e sensoriais estereotipadas e alterações comportamentais. O icto é a crise epiléptica em si, sendo composta por alterações motoras e de consciência do animal, durando normalmente segundos até poucos minutos. O pós-icto são as alterações comportamentais que ocorrem logo após a crise, como desorientação, podendo durar horas ou dias (LORENZ; COATES; KENT, 2011; BING, 2014).

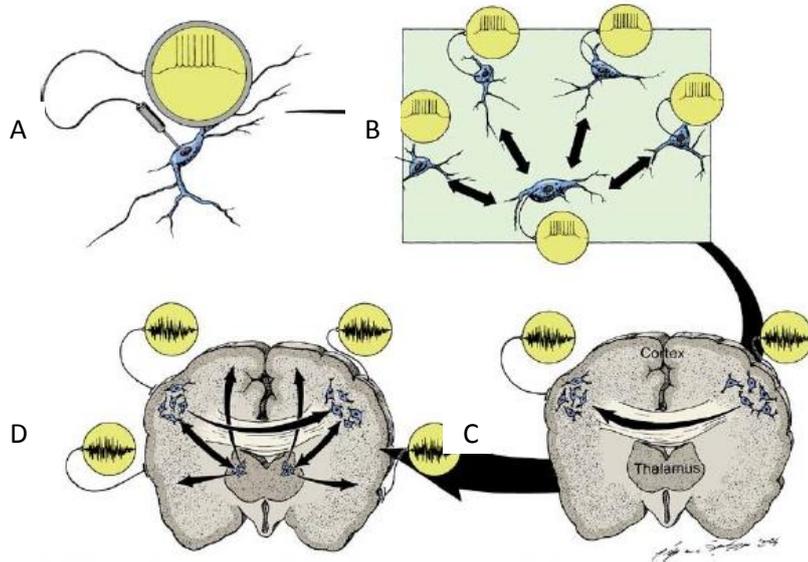
A crise pode ser classificada quanto à sua manifestação, sendo ela generalizada, ou parcial ou focal. A crise generalizada normalmente é a forma de manifestação mais comum, tanto na epilepsia primária quanto na secundária, como foi visto no estudo realizado por Aiello *et al.* (2012). Na manifestação generalizada, ambos os hemisférios cerebrais são acometidos pelas descargas elétricas, causando sinais clínicos simétricos. As crises epilépticas generalizadas ainda podem ser subdivididas em tônico-clônicas, tônicas, clônicas, atônicas, mioclônicas e de crises de ausência, conforme sua manifestação clínica durante o icto (LIRA, 2018). Segundo Nelson e Couto (2015) a maioria das convulsões em cães e gatos consiste em convulsões motoras tônico-clônicas, de início generalizado, em que o animal vivencia um período de aumento extremo do tônus muscular extensor, cai em decúbito lateral com os membros estendidos e, em seguida, tem períodos de tônus alternando com períodos de relaxamento, resultando em contrações musculares rítmicas manifestadas como movimentos bruscos ou de remada dos membros. Além disso, é muito comum observar a mastigação, sialorréia, olhar fixo, defecação, micção e êmese, como foi observado no estudo de Aiello *et al.* (2012), bem como encontrado no estudo por Pákozdy *et al.* (2008). Durante uma crise tônico-clônica, os animais tendem a ficar inconscientes, embora seja difícil mensurar a consciência de um animal. Muitas vezes pode ser compreendida pela falta da capacidade de resposta e atenção (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

As crises tônicas são caracterizadas pela queda do animal, extensão rígida dos membros e opistótono, podendo ocorrer um episódio de apnéia. A crise clônica é compreendida por movimentos descoordenados, sem propósito e espasmódicos dos membros. Em uma crise tônico-clônica, temos as duas fases, podendo a crise ser iniciada pela fase

clônica ou tônica e houver alternância entre as fases durante o icto. A crise atônica é caracterizada pela falta do tônus. A crise mioclônica é caracterizada pela contração repetitiva dos músculos, sendo os locais mais afetados a cabeça, o pescoço e os membros torácicos. Pode ocorrer espontaneamente ou em resposta a estímulos visuais. Existem relatos animais da raça Dashchunds miniatura de pelo arame, Bassets Houds e Beagles apresentarem essa forma de crise generalizada em associação com a doença de Lafora, uma doença neurodegenerativa. A crise de ausência ocorre quando a consciência do animal está alterada ou o mesmo está inconsciente, porém sem a presença de movimentos motores. Para a confirmação desse tipo de crise é necessário realizar o eletroencefalograma, portanto muitas vezes esse tipo de crise pode ser subdiagnosticada, além de que, caso ela não ocorra com frequência, o tutor pode nem identificá-la (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Esses tipos de crises generalizadas são incomuns e até podem ser raros, como as crises mioclônicas (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

As crises parciais não são muito frequentes em cães, mas quando ocorrem normalmente são observados sinais motores assimétricos, principalmente da musculatura da face (DELAHUNTA; GLASS, 2008). Elas surgem em um ponto específico em um dos hemisférios cerebrais, podendo generalizar após o início. (AIELLO *et al.*, 2012). Segundo o estudo realizado por Aiello *et al.*, (2012) nas crises epiléticas focais ou parciais, os achados mais comuns incluíram contração da musculatura da face, contração rítmica ou flexão de um músculo específico do membro, sialorréia, olhar fixo e correr atrás de objetos imaginários. A manifestação clínica da crise focal tende a ser mais branda, com maior acometimento de sinais motores e alterações de comportamento (LIRA, 2018). A crise focal ainda pode ser dividida em simples ou complexa (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Na manifestação simples não irá ocorrer alterações de consciência, evento que ocorre quando a crise é focal complexa, podendo este ser a perda ou a alteração de consciência (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). As crises focais podem generalizar secundariamente, iniciando em um hemisfério cerebral e se difundindo por todo o cérebro (Figura 3) (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

Figura 3 – Desenho esquemático mostrando a propagação de uma crise convulsiva originada em uma área focal para o cérebro inteiro.



A: despolarização de um neurônio. B: propagação da crise através dos neurônios. C: Propagação da crise para outras áreas corticais através da condução axonal. D: generalização da crise convulsiva.

Fonte: Adaptado de Lorenz, Coates e Kent (2011).

4 ETIOLOGIA

A epilepsia primária ou idiopática não apresenta lesões patológicas cerebrais nos animais, sendo então sua causa desconhecida ou com algum fator genético predisponente. É uma doença que acomete cerca de 5% da população canina, em comparação, na espécie felina esse índice é mais baixo, afetando aproximadamente 0,5 a 2% da sua população (PANCOTTO, 2015). Em cães, é comprovado cientificamente que algumas raças possuem predisposição genética de epilepsia primária devido a mutações genéticas específicas, sendo elas: Beagle, Pastor Belga Tervuren, Boiadeiro de Berna, Border Collie, Dachshund, Springer Spaniel Inglês, Spitz Finlandês, Pastor Alemão, Golden retriever, Lébrele Irlandês, Keeshond, Labrador Retriever, Lagotto Romagnolo e Standard grande (LORENZ; COATES; KENT, 2011; JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Outras raças ainda apresentam uma forte incidência de crises epiléticas, porém não pode ser comprovada geneticamente a transmissão hereditária, sendo elas Boxer, Cocker Spaniel, Collie, Setter Irlandês, Schnauzer miniatura, São Bernardo, Husky Siberiano e Fox Terrier de pelo curto (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Entretanto é possível que cães sem raça definida sejam acometidos pela doença (BING, 2014).

Os animais com epilepsia idiopática tendem a apresentar as primeiras crises epiléticas entre as idades de um a cinco anos, podendo ocorrer antes dos seis meses ou depois dos dez anos de idade. Existem relatos de animais que apresentaram a primeira crise com dois meses, e possuíam pais com epilepsia idiopática geneticamente confirmada, porém é incomum apresentarem as crises tão cedo (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Quando os animais apresentam a crise antes do primeiro ano de idade, essas crises tendem a ser mais difícil de serem controladas (PRESADO, 2018).

Em cães, a epilepsia de origem idiopática ou primária acomete aproximadamente 25% a 30% dos cães diagnosticados com epilepsia. Em um estudo realizado por Aiello *et al.* (2012), no qual 66 casos da doença foram relatados, 66,7% dos animais apresentavam a forma primária da doença. Ainda nesse estudo, a manifestação generalizada tônico-clônica foi a que predominou entre os animais, acometendo mais de 60% destes, resultados que são semelhantes com os encontrados por Nelson e Couto (2015), nos quais afirmam que é a forma de manifestação mais comum em cães. Entretanto existem estudos que afirmam que a forma mais comum das convulsões em cães diagnosticados com epilepsia primária são as convulsões focais com generalização secundária (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

Em felinos, nenhuma causa de origem genética foi estabelecida, portanto classifica-se como epilepsia idiopática (LIRA, 2018). Algumas raças de felinos podem ter uma predisposição para epilepsia idiopática como o *Shorthair* Europeu (PAKOZDY; HALASZ; KLANG, 2014). Essa raça foi representada em sua grande maioria com animais contendo a afecção, porém não há estudos suficientes para provar a predisposição genética, podendo apenas ser um achado na espécie. Existe apenas um estudo realizado experimentalmente com uma colônia familiar de felinos, no qual foi comprovada a presunção da existência da epilepsia genética em gatos, chamada então de epilepsia espontânea familiar felina (EEFF). Nesse estudo, foi comprovada a transmissão da doença de forma autossômica recessiva e é afetado o lobo temporal, principalmente o lobo médio (KUWABARA *et al.*, 2010).

Em felinos, o tipo de crise epiléptica que mais acomete a espécie são as crises focais complexas, com comprometimento orofacial, com ou sem generalização secundária, porém caso apresentem uma crise tônico-clônica, ela pode manifestar-se de forma violenta, podendo até ocorrer traumatismos nos animais (PAKOZDY; HALASZ; KLANG, 2014; PELLEGRINO, 2018). Entre as manifestações clínicas mais comuns em gatos, podemos citar salivação, espasmos faciais, tremores, pedalagem, midríase, micção e defecação, além da perda de consciência durante a crise (PAKOZDY; HALASZ; KLANG, 2014). Os sinais clínicos são específicos e muito mais frequentes nas crises focais ou de início focalizado em felinos do que quando comparado a caninos (PAKOZDY *et al.*, 2013a; PELLEGRINO, 2018). Uma clássica crise convulsiva felina é aquela que a fase de ictal dura de um a dois minutos durante o repouso, com desorientação pós ictal durando até vinte minutos e sem comprometimento interictal (PAKOZDY; HALASZ; KLANG, 2014).

A idade com que os felinos costumam apresentar a primeira crise é entre um e quatro anos, podendo se estender até os sete anos de idade (PAKOZDY; HALASZ; KLANG, 2014; LIRA, 2018). Usualmente, quando comparado aos cães, os gatos tendem a ter a primeira crise mais jovem e, quando comparados a felinos com epilepsia secundária, a idade média é entre 3,5-4,6 anos na epilepsia primária e na epilepsia estrutural é de 8,2-8,4 anos, sendo então a epilepsia primária ocorre mais precocemente que a secundária (PAKOZDY; HALASZ; KLANG, 2014).

As convulsões possuem intervalos regulares podendo ser de semanas ou meses entre as crises. Podem ocorrer diversas crises em apenas um dia, sendo necessário levar o animal para atendimento e observação nesse caso. Com o envelhecimento do animal, as crises epilépticas podem acontecer com mais frequência e maior gravidade caso não seja tratado (BING, 2014; FERRONI *et al.*, 2020). Além disso, quando ocorre uma convulsão, novos

neurônios se somam ao foco convulsivo, podendo levar ao aumento da incidência de novas convulsões (AIELLO *et al.*, 2017).

As crises epiléticas tendem a ocorrer no período noturno ou quando o animal está em repouso. No estudo realizado por Aiello *et al.* (2012), 79,2% das crises ocorreram à noite, fenômeno também observado em diversos outros estudos. Segundo Tanaka *et al.*, (1982) e Steriade *et al.*, (1993), ocorre um aumento da sincronização neuronal cortical durante o sono, podendo diminuir o limiar convulsivo e então, predispondo a crise epilética. Entretanto algumas crises podem ser desencadeadas por estímulos visuais ou auditivos ou ainda devido a situações de estresse (PINTO, 2016). Os estímulos ambientais podem influenciar o limiar de excitabilidade do sistema nervoso, que é determinado pela genética e pela fisiologia de cada animal. Quando esse limiar é mais baixo, a predisposição a desenvolver epilepsia se torna maior (AIELLO *et al.*, 2017).

5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da epilepsia idiopática é basicamente um diagnóstico presuntivo e só pode ser confirmado após a exclusão de todas as outras possíveis causas etiológicas de crises epiléticas (PELLEGRINO, 2018). Primeiramente deve ser realizado o diagnóstico de uma crise epilética. Isso é possível quando o tutor consegue realizar uma filmagem do episódio que o animal está apresentando, pois raramente o médico veterinário irá presenciar a crise do paciente durante a consulta, deixando apenas para o proprietário relatá-la. Muitos tutores ainda tem dificuldade em descrever o episódio, portanto uma filmagem da crise é essencial para uma melhor avaliação pelo médico veterinário. Por conseguinte, uma anamnese detalhada é o primeiro passo para o diagnóstico de uma convulsão (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 como sialorréia, micção e defecação são bastante sugestivas de crises epiléticas (BING, 2014).

Outras informações como a idade da primeira crise, se ela é uma crise focal ou generalizada, a identificação de pelo menos dois estágios da crise convulsiva, além da presença de atividades autossômicas como salivação, micção ou defecação durante a crise são de importância diagnóstica para a epilepsia idiopática (PAKOZDY; HALASZ; KLANG 2014). Idealmente, é necessário excluir primeiramente as crises epiléticas de causas extracraniais, como as de causas metabólicas, seguido da exclusão de crises decorrentes de lesões intracraniais. Após isso, é possível presumir que as crises epiléticas sejam decorrentes da epilepsia primária (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Segundo Pellegrino (2018), em felinos, é necessária a ocorrência de duas ou mais crises epiléticas não provocadas por nenhum fator desencadeante, que ocorram com menos de 24 horas de diferença, em felinos com idade de seis meses a seis anos, que possuam um exame físico e neurológico sem alterações e sem alterações significativas em sangue ou urina para serem classificadas como crises epiléticas idiopáticas.

5.1 Anamnese

A anamnese é um dos fatores mais importantes para o diagnóstico de epilepsia idiopática, visto que raramente o exame neurológico do paciente estará anormal. São necessárias perguntas relacionadas histórico progresso do animal, como protocolo vacinal, a idade em que o animal apresentou a primeira crise, se o paciente já apresentou alguma doença

prévia, frequência e duração das crises, entre outros para um diagnóstico mais fidedigno. Geralmente, os cães epiléticos apresentam episódios recorrentes de convulsões (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Essa anamnese detalhada irá trazer informações nas quais será possível descartar causas extracranianas ou intracranianas como causadoras das crises epiléticas. Através do questionamento sobre duração e frequência das crises epiléticas, é possível direcionar o raciocínio diagnóstico a respeito da causa (Tabela 1).

Tabela 1- Protocolo de anamnese de um paciente epilético

História clínica	Início e progressão da crise	Característica da crise
Hábitos e comportamentos	Idade quando ocorreu a primeira crise	Fator desencadeante caso possua
Antecedentes próprios e familiares	Frequência das crises	Focal/generalizada
Afecções concomitantes	<i>Cluster</i> ou <i>status epilepticus</i>	Estado de consciência
Sinais clínicos sistêmicos	Severidade das crises	Sinais autonômicos (micção, defecação, salivação).
Sinais neurológicos interictais Tratamentos realizados	Duração das crises	Sinais pré e pós-ictais

Fonte: Adaptado de Presado (2018)

Devido à dificuldade de provas diagnósticas da epilepsia idiopática, foi proposto um consenso, em 2015, pelo *International Veterinary Epilepsy TaskForce* (IVETF), para a abordagem diagnóstica padronizada da doença. Os critérios para diagnóstico são propostos em três níveis (Tabela 2), com o objetivo de realizar um diagnóstico padronizado da doença.

Tabela 2 - Classificação dos níveis de confiança para diagnóstico de epilepsia idiopática

Níveis de confiança	Fatores
Nível de confiança I	Duas ou mais crises epiléticas não provocadas que ocorreram num intervalo superior a 24h; idade de início das crises epiléticas entre os seis meses e os seis anos; exame interictal físico e neurológico normais e exames de sangue, bioquímicos e urinálise sem alterações significativas.
Nível de confiança II	Fatores enumerados no nível anterior associados à análise de

ácidos biliares em jejum e pós-prandial normais, imagem cerebral por ressonância magnética e análise do líquido cefalorraquidiano sem alterações.

Nível de confiança III Parâmetros listados nos níveis anteriores e identificação de anormalidades no eletroencefalograma características de crises convulsivas

Fonte: Adaptado de Pinto (2016)

Segundo Platt (2012), crises generalizadas são mais comuns em ocorrer em epilepsia idiopática, enquanto crises focais podem estar ligadas a epilepsia secundária, portanto é necessária a identificação dos padrões das crises para um melhor diagnóstico diferencial. Nas afecções de origem extracranianas ou epilepsia sintomática, os animais geralmente apresentam comportamento anormal entre convulsões (PLATT, 2012). Em cães que manifestam convulsões logo após alimentação pode-se questionar como causa base para as crises epiléticas disfunções hepáticas. Já convulsões associadas a situações de jejum, de exercício e de estresse podem ocorrer por causa de hipoglicemia. Além disso, sabe-se que o estresse pode desencadear convulsões em alguns cães com epilepsia idiopática ou provável sintomática (PLATT, 2012; BING, 2014).

Animais com crises epiléticas e com atraso no protocolo vacinal podem estar apresentando as crises devido a encefalites virais, como cinomose no caso de cães e FIV/FeLV no caso de gatos, por exemplo. Animais jovens com até 1 ano de idade podem apresentar convulsões de origem inflamatória, intoxicações, anomalias de desenvolvimento, nutricional, entre outros (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Já animais mais velhos e que apresentaram a crise convulsiva com idade mais avançada, pode estar se tratando de uma neoplasia intracraniana, doenças vasculares, degenerativas ou metabólicas (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

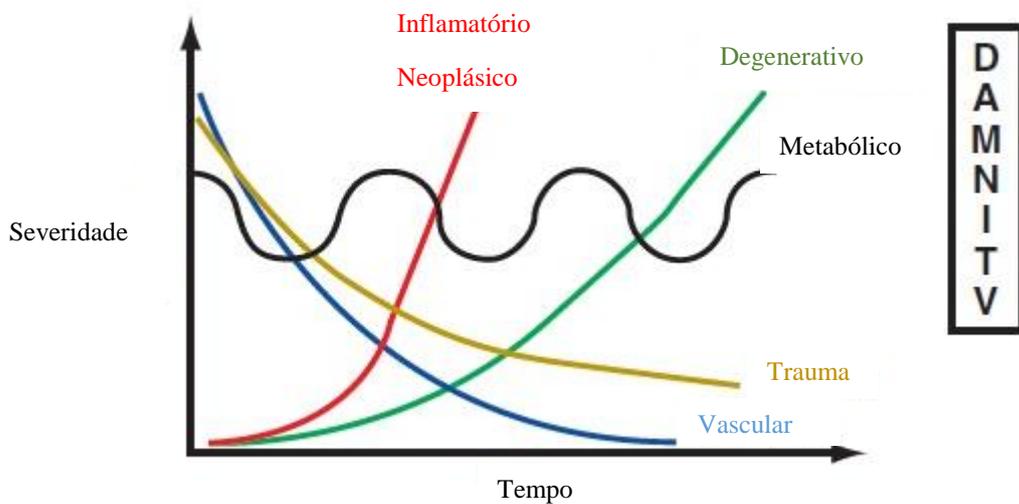
Para avaliar se a crise convulsiva é resultante de intoxicação, é necessário averiguar o uso de pesticidas recentes no ambiente, ou algum produto tóxico, além de diversas plantas e alimentos, que o animal pode ter tido acesso recentemente (BING, 2014).

Outro aspecto importante da anamnese é se o paciente que está apresentando as crises epiléticas possui algum histórico familiar de diagnóstico de epilepsia idiopática ou que já apresentou alguma crise prévia, levando ao possível fator genético da epilepsia idiopática e trazendo acurácia para o diagnóstico do paciente (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

5.2 Diagnósticos diferenciais

Existem diversas causas que geram crises epilépticas tanto em cães quanto em gatos. Uma anamnese detalhada auxilia a excluir alguns dos possíveis diagnósticos diferenciais. Para auxiliar nessa diferenciação, a utilização do acrônimo DAMNIT-V auxilia no descarte de possíveis patologias desencadeadoras de crises epilépticas (Figura 4) (RUSBRIDGE, 2005; PLATT; OLBY, 2014).

Figura 4 – Gráfico mostrando o sistema DAMNIT-V para diagnósticos diferenciais de crises epilépticas.



Fonte: Adaptado de Platt e Olby (2014)

Alguns quadros podem ser confundidos com crises epilépticas, como a síndrome vestibular aguda, principalmente em felinos, nas quais suas manifestações clínicas se assemelham a uma crise devido à descoordenação (ataxia) do animal. Na crise vestibular, a consciência do animal não é afetada. A síncope também pode ser facilmente confundida com um episódio convulsivo. Ela pode ser diferenciada, pois após uma síncope, o animal recupera a consciência rapidamente, e não apresenta nenhuma manifestação anormal de comportamento como ocorreria durante o período pós-ictal de uma crise convulsiva. Em ambos os quadros, o paciente não apresenta atividade motora, como numa crise tônico-clônica. É de extrema importância realizar uma ausculta cardiopulmonar minuciosa nos pacientes com suspeita de síncope, para que, caso seja identificado alguma alteração, sejam realizados exames específicos e então excluir ou identificar o diagnóstico das possíveis crises (BING, 2014).

Os felinos tendem a ter crises paroxísticas e que podem se assemelhar às crises epilépticas. O diagnóstico diferencial se dá por uma ampla gama de sinais clínicos como mudanças comportamentais, transtornos obsessivos-compulsivos, transtornos de movimento, narcolepsia/cataplexia, distúrbios do sono, síndrome de tremor, síncope, distúrbios vestibulares ou neuromusculares, entre outros (PAKOZDY; HALASZ; KLANG, 2014).

Nos felinos, as possíveis causas de convulsões podem estar relacionadas a diversos fatores. São elas causas vasculares, como causas hipertensivas, enfermidades tromboembólicas, ou coagulopatias. Na categoria de transtornos inflamatórios, é ressaltada a encefalite límbica associada a anticorpos contra canais de potássio dependentes de voltagem, meningoencefalites de origem desconhecida, raiva, encefalite viral causada pelo vírus da imunodeficiência felina, vírus da peritonite infecciosa felina, criptococose e toxoplasmose. Eventos como traumas cranioencefálicos também predisõem a crises epilépticas em felinos. Anomalias congênitas incluem hidrocefalia, lisencefalia e cistos aracnoideos. Em felinos, as neoplasias mais comuns são linfossarcomas e meningiomas, também podendo ocorrer gliomas, neoplasias hipofisárias e metastáticas. Doenças de armazenamento e necrose hipocampal felina fazem parte do grupo de doenças degenerativas resultando em convulsões na espécie. Alterações metabólicas e nutricionais são citadas, como hipertireoidismo, sendo necessário realizar exames de hormônios da tireoide para exclusão do diagnóstico diferencial, além de encefalopatia hepática, hipocalcemia, desequilíbrio hidroeletrólítico e deficiência de tiamina. Eventos de intoxicação por organofosforados, piretróides e etilenoglicerol também podem gerar crises epilépticas em felinos (PELLEGRINO, 2018).

A idade é um importante fator para possíveis diagnósticos diferenciais, visto que algumas doenças que causam crises epilépticas são predominantes em algumas faixas etárias (Quadro 1). Em cães mais jovens, podem ser incluídas em diagnósticos diferenciais as doenças de origem infecciosa ou inflamatória, como meningoencefalites e cinomose, além de intoxicações. Em cães com até seis meses de idade apresentando crises epilépticas, pode ser avaliada a possibilidade de problemas congênitos como hidrocefalia ou encefalopatia hepática (BING, 2014). Cães com idade entre seis meses e seis anos e com frequência nas crises, apresentando duas ou mais crises recorrentes, é provável que o diagnóstico seja de epilepsia idiopática (ENGEL, 2006; RISIO *et al.*, 2015). Cães com mais de seis anos apresentando crises epilépticas são frequentemente acometidos por doenças neoplásicas do sistema nervoso central (PLATT, 2012). Por mais que a idade do animal direcione o diagnóstico da epilepsia, é necessário avaliar todos os sinais clínicos, bem como realizar uma anamnese completa e exames indispensáveis, como hemograma, exames bioquímicos,

urinálise, análise de líquido cefalorraquidiano e principalmente exames de imagem como forma de descartar as possíveis causas das crises epiléticas. É imprescindível a realização de um bom exame clínico a fim de identificar possíveis massas neoplásicas que levem a suspeita de uma metástase cerebral nesses animais (BING, 2014).

Quadro 1 – Principais diagnósticos diferenciais de crises epiléticas em cães e gatos de acordo com a idade do animal.

Causas	Abaixo de um ano de idade	De um à seis anos de idade	Acima de seis anos
Degenerativa	Doenças de armazenamento; Deficiências enzimáticas.		Degeneração neuronal multissistêmica; Necrose hipocampal.
Anomalias	Síndrome Chiari-like; Hidrocefalia; Lisencefalia; Cistos aracnoideos; Outras malformações.	Hidrocefalia.	
Metabólicas	Enfalopatia hepática (shunt porto-sistêmico); Doença renal congênita; Hipoglicemia; Hipoxemia.	Encefalopatia hepática; Doença renal adquirida; Hipoglicemia endócrina (insulinoma); Desordens eletrolíticas; Hiperlipidemia.	Encefalopatia Hepática (Doença hepática adquirida); Doença renal adquirida (uremia); Hipertireodismo; Hipocalcemia; Hipoxemia.
Nutricional	Deficiência de tiamina.		
Infecioso	Causas bacterianas; Cinomose; PIF; FIV/FeLV; Raiva; Criptococose; Toxoplasmose; Leishmaniose; Neosporose.	Causas bacterianas; Cinomose; PIF; FIV/FeLV; Raiva; Criptococose; Toxoplasmose; Leishmaniose; Neosporose.	
Idiopática		Epilepsia idiopática.	

Neoplásica			Neoplasias primárias e metastáticas.
Tóxica	Intoxicação por plantas; Organofosforados e Carbamatos.	Intoxicação por plantas; Organofosforados e Carbamatos; Piretróides; Etilenoglicerol.	
Traumática	Trauma crânio-encefálico.	Trauma crânio-encefálico.	Trauma crânio-encefálico.
Inflamatória		Meningoencefalite granulomatosa; Meningoencefalite necrosante; Meningoencefalite eosinofílica; Meningoencefalite de causa desconhecida.	Meningoencefalite granulomatosa; Meningoencefalite necrosante; Meningoencefalite eosinofílica; Meningoencefalite de causa desconhecida.
Vascular			Acidente vascular cerebral; Acidente vascular hemorrágico.

Fonte: Adaptado de Lorenz; Kent; Coates, 2011; Jericó; Neto; Kogika, 2015.

5.3 Exame neurológico

O exame neurológico correto e completo ajuda a localizar possíveis alterações em córtex cerebral, tronco encefálico ou cerebelo, podendo auxiliar na identificação da causa das crises epiléticas e identificar os possíveis diagnósticos diferenciais. Um paciente com epilepsia idiopática ou primária terá seu exame neurológico normal durante o período interictal, sem alterações, portanto realização do exame é de extrema importância para descartar a epilepsia estrutural. Porém, em casos em que a convulsão é causada por uma desordem metabólica, o exame neurológico poderá se apresentar normal (PLATT, 2012).

Um paciente que estiver na fase de pós-icto e for submetido ao exame neurológico durante esta fase poderá apresentar alterações ou anormalidades devido à própria atividade convulsiva e à depressão da atividade do prosencéfalo, portanto é indicado que se repita esse exame após aproximadamente vinte e quatro horas após a última crise ou então quando o animal retornar ao seu comportamento normal (MARTÍNEZ, 2017). Pacientes que estiverem submetidos a fármacos anticonvulsivantes também poderão apresentar déficits neurológicos durante o exame, portanto é necessário aguardar o término do efeito dos medicamentos para

realizar um novo exame. É importante ressaltar que esses déficits provenientes do período pós ictal ou do efeito de fármacos anticonvulsivantes são déficits passageiros, enquanto a anormalidade de um exame neurológico de um paciente com uma lesão estrutural do sistema nervoso central irá ser permanente até a realização do tratamento (PRESADO, 2018).

O exame neurológico poderá revelar assimetria cerebral, sendo então indicativo de uma alteração intracraniana afetando um hemisfério, que pode ser um tumor ou um AVC, por exemplo. No entanto, neoplasias iniciais tendem a ter apenas a convulsão como sinal clínico, podendo o exame neurológico se apresentar dentro da normalidade (BING, 2014). Devido a isso, não podem ser descartadas lesões estruturais como causadoras da crise convulsiva, sendo necessário submeter o paciente a um exame de imagem (MARTÍNEZ, 2017). Animais que apresentam lesões multifocais no exame neurológico podem apresentar lesão estrutural ou processo inflamatório no sistema nervoso central (PLATT, 2012).

Alguns pacientes podem apresentar déficits neurológicos secundários após apresentarem crises epilépticas severas ou de longa duração, como no *status epilepticus*, devido à hipóxia ou excitotoxicidade neuronal, tendo como manifestações clínicas a alteração de estado mental e de marcha devido ao edema cerebral (PLATT, 2012).

5.4 Exames complementares

Os exames complementares são necessários para a identificação e exclusão de possíveis doenças suspeitas que causem crises epilépticas. Hemogramas e exames bioquímicos, bem como a urinálise auxiliam no descarte de possíveis doenças sistêmicas que estejam acometendo o paciente e desencadeando secundariamente o ataque epiléptico.

5.4.1 Análises Sanguíneas

O hemograma completo é um exame necessário para descartar a suspeita de alguma possível desordem inflamatória ou infecciosa que predisponha a crise convulsiva. Já o exame de análises bioquímicas auxilia na identificação de afecções metabólicas, compreendendo a análise sérica de enzimas hepáticas, renais, colesterol, cálcio, além de eletrólitos como sódio, potássio e cloro. A análise de ácidos biliares pré e pós prandiais, além da dosagem de amônia, pode diagnosticar encefalopatia hepática, afecção comum que acomete tanto cães quanto gatos e tem como sinal clínico as crises epilépticas (PRESADO, 2018). A análise da glicemia e da frutossamina pode identificar distúrbios glicêmicos como diabetes ou insulinoma, que podem resultar casos de hipoglicemia, desencadeando uma crise convulsiva. Se houver suspeita de hipertireoidismo, a concentração de hormônios tireoideos deve ser solicitada,

principalmente em felinos com idade avançada. As provas de análise de hormônios da tireoide também são recomendadas, pois, se o animal for tratado com fármacos anticonvulsivantes, esses podem sofrer interações com os hormônios tireoideos (PELLEGRINO, 2018). A análise toxicológica, que inclui a atividade da colinesterase sanguínea, é importante para descartar casos de intoxicação por organofosforados ou carbamatos (NELSON; COUTO, 2015). A análise de creatina quinase (CK) pode ser solicitada quando se suspeita de distúrbios degenerativos musculares, porém ela pode estar aumentada pelo simples fato de o animal ter convulsionado (PINTO, 2016).

5.4.2 Sorologia e PCR

Diversas doenças infecciosas tem a capacidade de causar crises epiléticas se o agente estiver afetando o cérebro do animal (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Podemos citar a cinomose, toxoplasmose, neosporose, vírus da imunodeficiência felina, vírus da leucemia felina, vírus da peritonite infecciosa felina, raiva, entre outros, como exemplos de doenças infecciosas que podem acometer o sistema nervoso dos cães e gatos, principalmente jovens, e tem como sinal clínico as crises epiléticas. As crises epiléticas desencadeadas por agentes infecciosos podem ser o único sinal clínico da doença ou também pode surgir após longos períodos após a doença clínica ter sido tratada (LORENZ; COATES; KENT, 2011). A cinomose tem se mostrado a doença infecciosa mais comum causadora de crises epiléticas em cães e a peritonite infecciosa felina em felinos (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

Nesses casos de suspeita, a sorologia e PCR para essas doenças são de extrema importância, visto que é necessário descartá-las para chegar ao diagnóstico de epilepsia primária nos pacientes. O histórico vacinal e idade do animal auxiliam a chegar a suspeita de infecção do sistema nervoso central por essas doenças infecto-contagiosas. A sorologia pode ser realizada através de coleta de sangue ou de líquido cefalorraquidiano do paciente sedado (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

5.4.3 Urinálise e Exame Qualitativo de Urina

O exame de urina pode permitir a análise de algumas causas para uma convulsão, como insuficiência ou falha renal, cristais de oxalato de cálcio (associados à intoxicação por etilenoglicol) ou cristais de biurato de amônia (associados à disfunção hepática) (PRESADO, 2018).

As informações obtidas nas análises sanguíneas e urinálise tem ainda a vantagem de fornecer informação relevante caso seja necessário anestesiá-lo para realizar exames

de imagem como ressonância magnética, tomografia e coleta de líquido cefalorraquidiano (RISIO *et al.*, 2015).

5.5 Exames de imagem

Os exames de imagem compõem uma série de exames que devem ser realizados a fim de descartar possíveis afecções desencadeadoras das convulsões nos animais. Podem ser observadas lesões intracranianas que enquadram as crises epiléticas em epilepsia secundária ou estrutural (PRESADO, 2018).

5.5.1 Radiografia e Ultrassonografia

A radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal é recomendada para cães e gatos, principalmente com mais de cinco anos de idade, para a avaliação de tumores metastáticos em órgãos como pulmão, fígado, rim e baço. Esses tumores podem ser visualizados através desses exames, sendo indicativo de uma possível neoplasia cerebral como causa das crises epiléticas. Também é possível observar se o paciente possui alguma alteração cardiopulmonar (BING, 2014).

A ultrassonografia também pode ser utilizada para avaliar estruturas intracranianas em animais com fontanelas persistentes, podendo ser útil para avaliar cães com hidrocefalia (BING, 2014).

5.5.2 Tomografia computadorizada e Ressonância magnética

Os exames de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são exames de imagem de eleição para avaliação de lesões intracranianas (PINTO, 2016). Muitos dos diagnósticos diferenciais associados à epilepsia estrutural, em particular grandes malformações e causas neoplásicas, são relativamente simples de identificar através desses exames. Um animal com epilepsia idiopática não terá alterações em ambos os exames, mas eles são necessários para descartar possíveis lesões cerebrais que estejam causando as crises epiléticas. A TC pode detectar com precisão hemorragia, infartos, malformações grosseiras, patologias do sistema ventricular e lesões com calcificação subjacente, porém o exame possui baixa sensibilidade devido à baixa resolução na fossa temporal (PINTO, 2016). Pode-se realizar o exame contrastado para uma melhor visualização de possíveis lesões e massas cerebrais (PLATT; OLBY, 2014) (Figura 5). As orientações da *International League Against Epilepsy* (ILAE) para os estudos de neuroimagem sugerem que a TC pode ser a imagem de diagnóstico de escolha para pacientes com epilepsia apenas se a RM não estiver disponível.

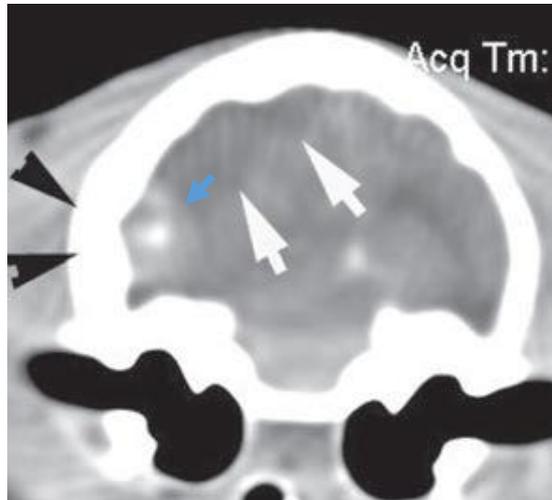
Entre a TC e a RM, este último é o exame de neuroimagem mais indicado para a avaliação de lesão cerebral, pois fornece excelentes imagens de tecidos moles e possui alta sensibilidade na detecção de diversas doenças (Figura 6) (PINTO, 2016). É possível detectar alterações na RM no período de pós-icto, geralmente sinais hipotensos em T1 e hiperintensidade em T2 e FLAIR, no córtex temporal e no lobo piriforme, porém essas alterações não são a causa das crises e sim um consequência de crises recorrentes, provavelmente devido a um edema citotóxico cerebral, proliferação vascular, perda neuronal, astrogliose reativa e ocasionalmente necrose (BERENDT *et al.*, 2015; JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

Os gatos possuem elevada incidência de epilepsia sintomática, sendo o mais comum tumores cerebrais como meningiomas, portanto é recomendado que sejam realizados os exames de neuroimagem para os pacientes que apresentam distúrbios neurológicos e crises epiléticas, principalmente após os cinco anos de idade. (PINTO, 2016).

A IVETF recomenda então a realização de RM cerebral através de um protocolo de específico para a epilepsia veterinária após a exclusão de convulsões reativas em cães com: idade de início de crises epiléticas entre os 6 meses e 6 anos de idade; alterações neurológicas interictais consistentes com neurolocalização intracraniana; *status epilepticus* ou convulsão agrupada (*cluster*); um diagnóstico anterior presuntivo de epilepsia idiopática e resistência aos medicamentos com um único fármaco antiepilético na dose tolerável mais elevada (RISIO *et al.*, 2015; PINTO, 2016)

Devido aos exames apresentarem um custo elevado, necessidade de anestesia geral do paciente e pouco resultado diagnóstico em alguns casos como desvantagens, alguns autores não recomendam a realização do exame antes dos seis anos de idade ou em pacientes que não apresentem déficit neurológico identificado no exame neurológico devido à probabilidade da RM não conseguir identificar anomalias estruturais. Porém, essa probabilidade é relativamente elevada quando os cães têm a partir de cinco anos de idade, ou apresentam anormalidades durante o exame neurológico (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

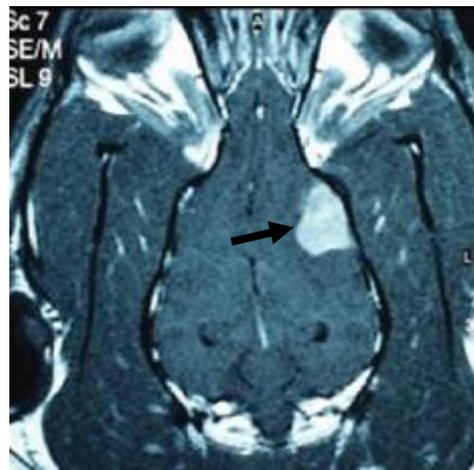
Figura 5 – Imagem de tomografia computadorizada contrastada com a identificação de massa no lobo temporal direito de um gato.



Meningioma (seta azul), espessamento do crânio sobreadjacente à massa (setas pretas), cérebro foi empurrado para longe do crânio e existe acúmulo de líquido cefalorraquidiano devido à massa se localizar no espaço subaracnóide (setas brancas).

Fonte: Adaptado de Platt e Olby (2014)

Figura 6- Imagem de ressonância magnética contrastada do cérebro de um cão.



Massa no córtex cerebral esquerdo, identificado como um meningioma (seta preta). Fonte: Adaptado de Skerritt (2018)

5.6 Análise de Líquido Cefalorraquidiano

A análise de líquido cefalorraquidiano (LCR) é recomendada para todos os animais que apresentam déficits neurológicos multifocais e se suspeita de infecções ou inflamações do sistema nervoso central (LORENZ; COATES; KENT, 2011; BING 2014; MARTINEZ, 2017). O paciente com epilepsia idiopática não deve apresentar alterações no LCR, sendo sua análise apenas como forma de exclusão de causas de crises epiléticas (PRESADO, 2018).

A alteração dos valores de referência do LCR como contagem celular total, análise citológica e morfológica, e a concentração proteica são indicadores relativamente sensíveis, mas raramente são específicas para certas etiologias (PINTO, 2016). A contagem de leucócitos no LCR pode ser classificada quanto ao seu número e ainda quanto o tipo predominante encontrada, como mononuclear, neutrofílico, eosinofílico e misto. Em animais no período pós-ictal (até doze horas após a crise convulsiva), é possível encontrar uma pleocitose no LCR, além de um leve aumento na concentração de proteínas (GONÇALVES *et al.*, 2010; PINTO, 2016). Essas alterações tendem a desaparecer após duas semanas (PELLEGRINO, 2018).

Através de coleta do LCR, podem ser realizadas provas sorológicas a fim de avaliar infecções do sistema nervoso central, além de culturas fúngicas e bacterianas, que também podem resultar em epilepsia sintomática. Em felinos, as provas sorológicas através do LCR permitem descartar doenças infecciosas como leucemia felina (FeLV), imunodeficiência felina (FIV) e peritonite infecciosa felina (PIF) (PANCOTTO, 2015; LIRA, 2018). O título de anticorpos no soro contra o coronavírus felino tem fraco valor diagnóstico, enquanto que um título positivo de anticorpos contra este mesmo vírus no LCR é altamente sugestivo de PIF (RUSBRIDGE, 2005).

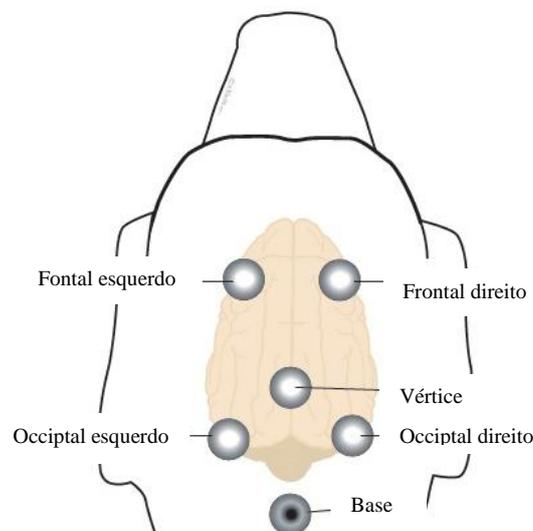
5.7 Eletroencefalograma

A eletroencefalografia ou eletroencefalograma é o estudo no qual realiza o registro gráfico da atividade elétrica espontânea gerada no encéfalo, predominantemente por neurônios localizados no córtex cerebral. É realizado através da colocação de eletrodos na cabeça do paciente para captar a atividade elétrica gerada (PINTO, 2016). São utilizados pelo menos cinco eletrodos e até doze eletrodos localizados em posições específicas e de referência, além do eletrodo base, sendo localizado em uma posição neutra (Figura 7) (PLATT; OLBY, 2014). É um exame com aproximadamente 92% de sensibilidade e 96% de especificidade, se mostrando essencial para a identificação de uma crise convulsiva e aumentando a confiabilidade diagnóstica da epilepsia idiopática (PINTO, 2016). Através do

eletroencefalograma é possível diferenciar distúrbios de movimento, avaliar a resposta farmacológica de pacientes tratados com fármacos anticonvulsivantes, identificar uma convulsão focal e ainda identificar o foco da convulsão (LORENZ, KENTZ, COATES; 2011; PINTO, 2016). O exame permite determinar um *status epilepticus* e encontrar alterações interictais, sendo possível identificar crises subclínicas (PLATT; OLBY, 2014). Para a realização do exame é necessária uma sedação leve ou tranquilização do paciente. A escolha dos fármacos precisa ser bem avaliada para induzirem uma mínima alteração no resultado do EEG. O exame pode ser realizado tanto em felinos quanto em caninos, porém em gatos existem menos dados registrados da utilização do exame (MARTÍNEZ, 2017).

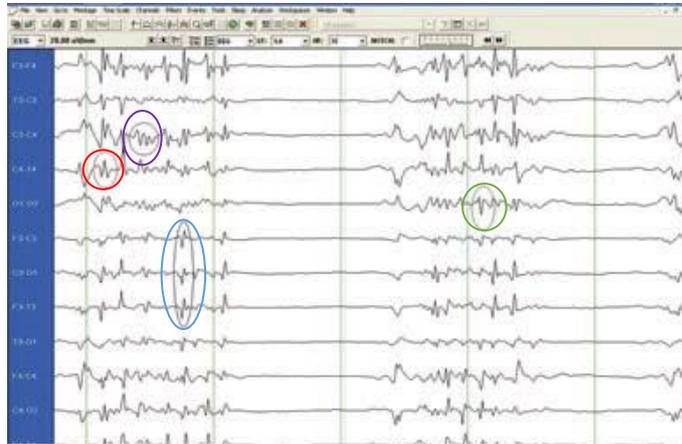
A interpretação do EEG pode ocorrer tanto digitalmente, através de softwares que identificam as atividades elétricas ou então através da observação visual por um técnico, permitindo identificar ritmos normais e patológicos (PINTO, 2016). Para a interpretação do exame, são necessárias algumas informações sobre o paciente, como a idade e o estado de vigília no qual o paciente se encontra, permitindo então a distinção da atividade normal e anormal das ondas retratadas no EEG. A identificação se dá através de uma classificação de ondas, frequências e amplitudes retratadas no EEG e permitem a identificação da atividade convulsiva (Figura 8) (PINTO, 2016; PLATT; OLBY, 2014).

Figura 7 – Desenho esquemático da abóbada craniana de um cão mostrando a posição dos eletrodos para realização de eletroencefalograma



Fonte: Adaptado de Platt e Olby (2014)

Figura 8 – Imagem de um eletroencefalograma de um cão apresentando *status epilepticus*.



O traçado apresenta atividade convulsiva através de picos de formas de onda polifásica (círculo roxo), picos (círculo azul), ondas agudas (círculo vermelho), picos e ondas (círculo verde).

Fonte: Adaptado de Platt e Olby (2014)

6 TRATAMENTO

O tratamento da epilepsia idiopática é baseado na utilização de fármacos anticonvulsivantes. Um paciente que apresenta apenas uma crise epilética isolada deve realizar os exames citados no capítulo acima a fim de diagnosticar a causa base da crise. Também é indicado para esses pacientes que sejam observadas a ocorrência de novas crises antes de iniciar o tratamento com medicamentos anticonvulsivantes (BING, 2014). A frequência com que as crises epiléticas ocorrem é um fator definitivo para o início do tratamento com esses fármacos. Existem muitas divergências entre autores em relação a essa frequência, como por exemplo, Platt (2012) defende que deve ser tratado um paciente que apresente uma crise isolada a cada mês, já Lorenz, Coates, Kent (2011) indica que o tratamento seja realizado em pacientes que apresentem pelo menos uma crise a cada seis semanas. Em felinos, Pakozdy, Halasz, Klang (2014) citam que a ocorrência de crises em um curto período já é o suficiente para o início do tratamento. Apesar das divergências, é importante realizar o controle das crises epiléticas a fim de evitar um *status epilepticus* e todas as consequências de uma crise epilética prolongada. Pacientes que já apresentam crises superiores há cinco minutos, crises em *cluster*, crises severas e agressivas e pacientes com epilepsia estrutural comprovada devem realizar o uso das medicações anticonvulsivantes (BING, 2014). Cães de grande porte também devem ser tratados, pois possuem tendência a desenvolver *status epilepticus* e o controle das crises tende a ser mais reservado. (LORENZ; COATES; KENT, 2011; BING, 2014). A decisão do tratamento da epilepsia idiopática deve ser avaliada caso a caso, sendo necessário avaliar frequência, duração e severidade das crises, sinais no ictó e pós ictó, risco do tratamento, comprometimento do proprietário, monitoramento sérico dos fármacos, além de dificuldades individuais, como administração de medicamentos por via oral, principalmente no caso de felinos (TEIXEIRA, 2014; PAKOZDY; HALASZ; KLANG 2014).

O maior objetivo do tratamento para epilepsia idiopática é diminuir a frequência e severidade das crises. Alguns autores como Aiello *et al.* (2017), e Gomes e Silva (2020) citam que é considerado um tratamento satisfatório nos casos em que as crises são diminuídas em 50% da sua frequência, considerando que apenas 10 a 15% dos cães com epilepsia idiopática deixam de ter crises epiléticas.

A utilização da monoterapia para o controle das crises epiléticas é preferencial, visto que diminui o custo do tratamento, diminui as possibilidades de interações farmacológicas, facilita a administração do medicamento pelo tutor e reduz a frequência de efeitos colaterais

(FERRONI *et al.*, 2020). Entretanto, 20 a 50% dos animais precisarão de terapia múltipla (NELSON; COUTO, 2015).

O tratamento com fármacos antiepilépticos pode ser necessário para o resto da vida, visto que a remissão das crises é alcançada apenas em aproximadamente um terço dos pacientes epiléticos e continuarão apresentando crises, mesmo sendo realizada a terapia correta com os fármacos antiepilépticos (AIELLO *et al.*, 2017). A redução das medicações pode ser considerada nos casos em que não ocorra *status epilepticus* por um período entre seis meses e dois anos. O tratamento deve ser reduzido gradativamente e sua descontinuidade abrupta é contraindicada, podendo acarretar em crises mais severas (PAKOZDY; HALASZ; KLANG 2014). O acompanhamento periódico do paciente epilético é necessário, pois diversos fármacos possuem efeitos colaterais graves, como hepatotoxicidade, sendo necessário intervir no tratamento quando os efeitos colaterais são severos (AIELLO *et al.*, 2017).

A falha no controle das crises pode ocorrer por diversos motivos, entre eles o não comprometimento do proprietário, a descontinuidade do tratamento ou diminuição da dose por conta própria do proprietário, a progressão da doença nos casos em que a crise é devido a uma doença estrutural e devido a crises refratárias (BING, 2014). Além disso, não é observado um efeito dos medicamentos por pelo menos quatro semanas, portanto é necessário ter paciência (TEIXEIRA, 2014). Em diversos casos, é necessário encontrar uma dosagem ideal que forneça o melhor controle possível da crise convulsiva, ou então a adição de mais de uma droga anticonvulsivante. É necessário encontrar a melhor combinação e o melhor tratamento para cada paciente, portanto o tempo é um fator imprescindível para o controle satisfatório das crises (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

6.1 Tratamento da crise convulsiva aguda

A crise convulsiva aguda é considerada uma emergência, principalmente se o paciente se encontra em *status epilepticus* ou apresenta crises em *cluster*. Durante uma convulsão, o sistema nervoso simpático é estimulado através da liberação de catecolaminas, gerando um quadro sistêmico no qual ocorre o aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e da atividade muscular. Como consequência, ocorre hipertermia, hipoxia, arritmias, dificuldades respiratórias, acidose metabólica, desequilíbrios eletrolíticos, aumento da pressão intracraniana, aumento do consumo de oxigênio cerebral e edema neurotóxico, podendo gerar danos cerebrais irreversíveis ao paciente e levar à morte (BING, 2014; JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015; PRESADO, 2018).

Existem alguns relatos na literatura a respeito das causas do *status epilepticus*, sendo elas os 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 (BING, 2014). Já os pacientes que apresentam crises agrupadas ou em *cluster* também devem ser tratados e manejados da mesma forma que um paciente em *status epilepticus*, até porque esses pacientes tem tendência a apresentar crises epiléticas com duração maior que cinco minutos (BING, 2014). A estabilização do paciente, bem como o cessamento da crise convulsiva é de extrema importância (BING, 2014).

É necessário fornecer tratamento de suporte ao animal de acordo com os parâmetros monitorados, além da fluidoterapia e oxigenioterapia. Para o edema cerebral, pode ser administrado manitol a 20% (1-2g/kg) por 15 minutos (NELSON; COUTO, 2015; MARTÍNEZ, 2017). Se o paciente apresentar hipoglicemia, é necessário administrar dextrose a 50 % (1-2 mL/ kg) diluída 1:1 em solução salina, pela via intravenosa, durante cinco a dez minutos (BING, 2014). A administração pode ser por via oral, porém deve ser evitada, pois pacientes após crises epiléticas podem apresentar dificuldade de deglutição (MARTINEZ, 2017; PRESADO, 2018).

Durante a crise epilética, muitos pacientes apresentam hipertermia devido às crises recorrentes ou contínuas (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Quando a temperatura ultrapassa os 40°C, é necessário manejar a temperatura com a utilização de bolsas de gelo, álcool 70° ou ventiladores, com a finalidade de abaixar a temperatura do paciente até aproximadamente 38,9°C (BING, 2014). Uma hipertermia prolongada pode gerar edema cerebral e inchaço neuronal (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

Caso se confirme hipocalcemia, inicia-se a administração de forma lenta de gluconato de cálcio a 10% (0,5-1,5 ml/ kg) intravenoso. É importante monitorar os batimentos cardíacos até o final da sua administração (PLATT, 2012).

É importante realizar hemogasometria para avaliar se o paciente apresenta acidose respiratória e metabólica. Caso se confirme, o paciente deve receber oxigenioterapia e fluidoterapia (PLATT, 2012).

O tratamento inicial do *status epilepticus* é realizado com benzodiazepínicos, principalmente o diazepam, por via intrarretal ou intravenosa no caso de um acesso venoso viável. São fármacos de rápida ação, portanto são os principais fármacos utilizados para o controle das crises agudas, porém apresentam curta duração, aproximadamente quinze a trinta minutos, portanto, após o cessamento da crise, é necessária a administração de um fármaco antiepilético de longa ação que realize o controle das crises (PLATT, 2012; BING, 2014;

FERRONI *et al.*, 2020). A dosagem dos benzodiazepínicos para o controle do *status epilepticus* é variada, sendo indicada na literatura a dosagem de 0,5- 1 mg/kg intravenoso, porém a dose máxima encontrada para a espécie canina é de 20mg para controle das crises (BING, 2014; PRESADO 2018; FERRONI et al, 2020). Caso a dose administrada não seja suficiente para controlar a crise, é possível repetir a administração do fármaco dentro de quinze minutos. Na administração intrarretal, a dosagem aconselhada é de 0,5-2mg/kg, podendo ser feito até três *bolus* em 24 horas (BING, 2014; PRESADO, 2018). Como efeito adverso, esses fármacos apresentam sedação e polifagia. (TEIXEIRA, 2014; PRESADO, 2018). Ainda pode ser utilizado o midazolam, outro representante do grupo dos benzodiazepínicos, para o controle das crises epiléticas. A dosagem indicada é de 0,066-0,22mg/kg via intravenoso, intramuscular ou intranasal (LORENZ; COATES; KENT, 2011). O midazolam possui meia-vida mais curta em relação ao diazepam, sendo necessária maior frequência de administração. Porém ele apresenta um menor efeito depressor do sistema nervoso central quando comparado ao diazepam (PRESADO, 2018).

Para pacientes refratários ao controle das crises, pode ser realizada a infusão contínua de diazepam na dose de 0,5 a 2 mg/kg/h, diluída em solução salina 0,9%, a fim de que não ocorra novas crises em até 12 horas e de midazolam na dose de 0,5-1mg/kg/h em infusão contínua (BING, 2014; PRESADO, 2018). Após esse período, é necessário realizar a diminuição da dosagem pela metade a cada quatro a seis horas, e não retirá-la abruptamente (BING, 2014). Na maioria dos casos, infusão contínua de diazepam apresenta um bom controle das crises epiléticas agudas, bem como crises em *cluster* e *status epilepticus*. Ao realizar a infusão contínua com o fármaco, é necessário tomar cuidado para que a quantidade total de solução administrada por hora não ultrapasse o valor de fluidoterapia de manutenção do paciente (BING, 2014).

Em último caso, ainda pode ser realizado o uso de anestésico como propofol e cetamina em *bolus* ou infusão contínua, caso as crises ainda não estejam controladas. A dosagem do propofol intravenoso é de 1-2mg/kg ou em infusão contínua de 0,1-0,6 mg/kg/minuto até ter efeito ou até 6 mg/kg/h (PRESADO, 2018). Para cetamina intravenosa é utilizado 5mg/kg seguido de 5 mg/kg/h em infusão contínua (PRESADO, 2018; FERRONI *et al.*, 2020).

6.2 Tratamento de manutenção das crises epiléticas

Para o tratamento da epilepsia com fármacos anticonvulsivantes, é preferível a monoterapia, ou seja, a utilização de apenas um medicamento anticonvulsivante, pois dessa

forma se reduz os custos de tratamento, facilita a administração pelo proprietário, os efeitos colaterais são menores e evita-se a possível interação entre fármacos da mesma classe (TEIXEIRA, 2014; BERENDT *et al.*, 2015). O tratamento inicial com um único fármaco é utilizado iniciando-se pela mínima dosagem e aumentando até a máxima dose permitida de acordo com a concentração sérica do mesmo antes de incluir um segundo fármaco no protocolo terapêutico (AIELLO *et al.*, 2017). Segundo Rocha (2013), aproximadamente 20 a 30% dos pacientes epiléticos não apresentam um adequado controle das crises epiléticas, sendo necessário um fármaco adicional para o melhor controle da doença. Existem pacientes que ainda precisarão de um terceiro fármaco para o controle das crises (ROCHA, 2013). É importante ressaltar que não existe uma combinação de fármacos que trará o controle para todos os animais, sendo necessário avaliar caso a caso e descobrir a melhor combinação para cada paciente (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

Existem diversas opções terapêuticas de anticonvulsivantes orais para gatos, sendo o fenobarbital o fármaco de primeira linha recomendado, assim como para cães (MARTÍNEZ, 2017). Para felinos, a terapia utilizada é a mesma, apenas modificando a dosagem. É preferível a utilização da monoterapia, porém podem ser adicionadas medicações caso o controle das crises não seja adequado (PELLEGRINO, 2018).

A maioria dos fármacos anticonvulsivantes age através do aumento de canais de cloro ativados por GABA, age modulando canais de cálcio e sódio ou reduzindo excitação mediada por glutamato (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Em alguns casos, o mecanismo de ação ainda não é conhecido (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Os fármacos de primeira linha utilizados para o controle das crises epiléticas são o fenobarbital e o brometo de potássio (TEIXEIRA, 2014; PRESADO, 2018). Em felinos, não é utilizado brometo de potássio, pois o mesmo causa pneumonia na espécie, e o diazepam por via oral também é contraindicado devido a sua possível hepatotoxicidade (PELLEGRINO, 2018). Já os fármacos de segunda linha são utilizados quando os primeiros não apresentam eficácia no controle das crises ou ainda podem ser utilizados como terceiros fármacos no tratamento, concomitantemente com os fármacos de primeira linha (FERRONI *et al.*, 2020). Também podem ser utilizados quando os efeitos adversos dos fármacos de primeira geração são intoleráveis para os pacientes, como no caso de pacientes hepatopatas utilizando fenobarbital. Como exemplos de fármacos de segunda geração são o levetiracetam, gabapentina, pregabalina, zonisamida, felbamato, topiramato, benzodiazepínicos, fenitoína e imepitoína (TEIXEIRA, 2014). Geralmente o protocolo utilizado é iniciar o tratamento com o fenobarbital. Se o paciente for refratário ao fenobarbital, adiciona-se o brometo de potássio. Caso o controle das crises ainda seja

insatisfatório com os ambos os fármacos, adiciona-se um terceiro fármaco anticonvulsivante (de segunda linha) (ROCHA, 2013; TEIXEIRA, 2014).

No caso de felinos, uma falta de informação sobre o tratamento da epilepsia idiopática na espécie é relatada em diversos estudos, segundo Pellegrino (2018). Alguns estudos revelam que em relação à eficácia e segurança dos fármacos antiepilépticos é demonstrado que o fenobarbital é o fármaco de primeira escolha em pacientes felinos epiléticos, seguido do uso de levatiracetam e da imepitoína (PELEGRINO, 2018).

A monitoração dos níveis séricos dos fármacos anticonvulsivantes é de extrema importância, pois dizem a respeito da eficácia do medicamento dentro do organismo de cada paciente. Além disso, traz informações a respeito da toxicidade desses fármacos nos animais, evitando-se efeitos adversos irreversíveis (TEIXEIRA, 2014). A monitoração sérica das medicações anticonvulsivantes deve ser realizada assim que o fármaco atingir seu nível estável e é importante avaliá-la em pacientes nos quais estão apresentando efeitos colaterais inesperados ou ainda apresentam controle de crises insatisfatório (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Caso seja encontrado um nível sérico alto do medicamento e o paciente está recebendo uma dosagem baixa, isso indica que a metabolização do fármaco está acontecendo de forma inadequada, sendo necessário reavaliar o uso da medicação nesse paciente. Em pacientes que apresentam dosagem sérica baixa e baixo controle das crises epiléticas, é necessário aumentar a dose do medicamento até atingir concentrações séricas terapêuticas (TEIXEIRA, 2014).

Apesar de o tratamento ser necessário para a vida inteira, a descontinuação da medicação é possível, porém só é indicada para pacientes que não apresentem crises epiléticas por um a dois anos (MARTÍNEZ, 2017). Aproximadamente 15 a 30% dos pacientes epiléticos conseguem retirar as medicações anticonvulsivantes e não apresentar novas crises (GOMES; SILVA 2020; AIELLO *et al.*, 2017). Para descontinuar a medicação, é necessário realizar o desmame da mesma em um período de aproximadamente seis meses (LORENZ; COATES; KENT, 2011). A interrupção brusca da medicação pode levar a quadros de *status epilepticus* graves ou crises de abstinência, portanto ela é contraindicada (BING, 2014).

6.2.1 Fenobarbital

O fenobarbital é o fármaco de primeira escolha para pacientes epiléticos e também pode ser utilizado em pacientes que estejam apresentando crises epiléticas agudas (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Sua função se dá através do efeito inibitório do ácido

gama-aminobutírico (GABA) e inibição do glutamato através do fechamento de canais de sódio (FERRONI *et al.*, 2020). Também possui efeito nos canais de cloro, prolongando sua abertura através do aumento de correntes pós-sinápticas de receptores mediados por cloreto (TEIXEIRA, 2014). É preferencialmente utilizado devido a seu baixo preço, facilidade de administração pelo proprietário, efeitos adversos previsíveis, curto tempo para iniciar sua ação e boa eficácia (TEIXEIRA, 2014).

Possui absorção oral e biodisponibilidade de 90%, além de apresentar 40-50% de ligação a proteínas plasmáticas. Quanto maior a proporção do fármaco sérico livre, maior a chance de neurotoxicidade devido à sua alta concentração cerebral (TEIXEIRA, 2014). Seu pico concentração plasmática máxima é atingida entre 4-8 horas em cães e 1-1,5 horas em gatos, após aproximadamente duas horas da absorção (TEIXEIRA, 2014). Sua semi-vida de eliminação em gatos ocorre entre 34-43h e em cães ocorre entre as 32-89h após a administração oral (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Sua dose inicial indicada para controle de crises epiléticas é de 2 a 3mg/kg em cães e 1,5 a 2,5mg/kg em gatos a cada 12 horas (BID) (TEIXEIRA, 2014; MARTÍNEZ, 2017). Nos casos em que as convulsões não estão controladas, a dose deve ser aumentada em, aproximadamente, 25% e a concentração plasmática deve ser avaliada em duas semanas, até atingir doses plasmáticas de 30µg/ml ou se não observarem-se efeitos adversos que tragam risco à vida do paciente (POODEL *et al.*, 2004). Em um estudo realizado por Aiello *et al.* (2017), 28,57% dos cães medicados com fenobarbital, a dose estava entre 1,4 e 3 mg/kg, 57,14% entre 3,1 e 6 mg/kg e 14,29% acima de 6 mg/kg.

Sua metabolização é hepática, através da atividade enzimática do Citocromo P-450 e possui um terço de excreção renal de forma inalterada na urina em cães e um quarto em gatos (MARTÍNEZ, 2017; FERRONI *et al.*, 2020).

O fenobarbital demora entre 7 a 18 dias para alcançar a concentração plasmática de estado de equilíbrio dinâmico com doses de manutenção (TEIXEIRA, 2014). O nível sérico é considerado seguro quando atingir 23µg/ml (FERRONI *et al.*, 2020), porém valores entre 15 e 45µg/ml também se provaram seguros em cães. (LORENZ; COATES; KENT, 2011; RISIO *et al.*, 2015; LIRA, 2018). Segundo Martínez (2017), o nível sérico recomendado para felinos é de 23-30µg/ml. A monitoração sérica deve ser realizada após três semanas do início do tratamento ou da troca da dosagem (BING, 2014; TEIXEIRA, 2014). Em pacientes que fazem uso crônico da medicação, os níveis séricos podem estar diminuídos em comparação ao início do tratamento devido à metabolização hepática mais rápida após um longo tempo (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

Em um estudo realizado por Aiello *et al.* (2017), foram considerados refratários ao tratamento com fenobarbital os pacientes que apresentavam nível sérico de 35 µg/ml e ainda apresentavam controle das crises epiléticas insatisfatório, sendo que o controle das crises era considerado satisfatório quando a frequência das crises eram reduzidas pela metade. Nesse estudo, o fenobarbital se mostrou eficaz como monoterapia em 76,2% dos pacientes. Os pacientes desse estudo apresentaram uma média de nível sérico de 26,41 µg/ml.

Em relação aos efeitos adversos do fenobarbital, o mais comum é a sedação, que normalmente desaparece após a segunda semana de tratamento. Esse efeito é mais comum em cães idosos ou cães de raças grandes (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Outros efeitos adversos que podem ser encontrados são ataxia, polifagia, poliúria, polidipsia. Em felino, há relatos de hipersensibilidade imunomediada ao fenobarbital, apresentando erupções cutâneas e linfadenopatias acentuadas (LORENZ; COATES; KENT, 2011; TEIXEIRA, 2014; MARTÍNEZ, 2017; PRESADO, 2018). Com a retirada do fármaco, o quadro de hipersensibilidade é reversível (MARTÍNEZ, 2017).

O fenobarbital é um medicamento metabolizado pelo fígado, portanto pode gerar um quadro de hepatotoxicidade. A monitoração sanguínea das enzimas hepáticas e do nível sérico do fármaco é de extrema importância para, quando necessário, intervir a fim de evitar casos mais graves. A hepatotoxicidade pode ser um risco quando o nível sérico do fenobarbital ultrapassa os 35µg/ml (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Estudos mostram que quando a dosagem do fármaco alcança 5mg/kg BID para o controle das crises, gera um aumento de ALT e fosfatase alcalina (FA) após 29 semanas de tratamento (LORENZ; COATES; KENT, 2011). A GGT também pode aumentar transitoriamente e AST, ácidos biliares e bilirrubina não são alteradas (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Alguns estudos como Aiello *et al.* (2017) relatam o aumento da FA em aproximadamente 25% dos pacientes e da ALT em aproximadamente 15% dos pacientes. Após 6-8 semanas da retirada do fármaco, as enzimas tendem a normalizar. Em felinos, a hepatotoxicidade é menor quando comparado em cães e não ocorre o aumento das enzimas hepáticas (MARTÍNEZ, 2017). Em exames de imagem, pode ser observada uma discreta hepatomegalia (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Também é descrito em felinos a hipoplasia de medula como reações idiossincráticas, hipoalbuminemia e diminuição de tiroxina total e livre (MARTÍNEZ, 2017).

São relatados neutropenia e trombocitopenia em pacientes que receberam fenobarbital tanto em tratamentos agudos quanto crônicos (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Quando o medicamento é retirado, as citopenias normalmente são resolvidas.

Alterações em hormônios tireoideos e no eixo hipófise-adrenal também são relatadas em cães. Tratamentos longos com aproximadamente mais de três semanas tendem a diminuir a concentração de T4 total e T4 livre, sugerindo um hipotireoidismo, sendo que valores de TSH estão normais ou minimamente aumentados (LORENZ; COATES; KENT, 2011). O fenobarbital pode também provocar falsos-positivos em testes de supressão com dexametasona a doses baixas e no teste de estimulação com ACTH (MARTÍNEZ, 2017).

Em relação a interações medicamentosas, o fenobarbital, quando administrado juntamente com ciclosporinas e teofilina, tende a diminuir a concentração desses medicamentos e na presença de cetoconazol e cimetidina, a concentração do fenobarbital tende a aumentar (PRESADO, 2018). O efeito do fenobarbital também pode diminuir quando na presença de analgésicos narcóticos, derivados de morfina, fenotiazinas, anti-histamínicos, clomipramina e cloranfenicol. Ao contrário, a doxiciclina, o metronidazol, o cloranfenicol, os corticosteroides, os beta-bloqueadores e outros fármacos antiepiléticos são reduzidos quando na presença do fenobarbital (PRESADO, 2018).

6.2.2 Brometo de Potássio

O brometo de potássio é um fármaco que possui como principal efeito a hiperpolarização da membrana pós-sináptica, gerando um aumento no limiar de excitabilidade e por consequência, reduz a chance da ocorrência de uma crise epilética (PRESADO, 2018). O brometo de potássio é um sal e possui carga negativa superior em relação ao cloreto, portanto se acumula intracelularmente nos canais de cloro quando em concentração plasmática adequada (PRESADO 2018; FERRONI *et al.*, 2020). Ele pode ser usado como monoterapia ou em conjunto com o fenobarbital. Como monoterapia só é indicado quando o paciente apresentar hepatopatias nas quais impeçam o uso do fenobarbital (PRESADO, 2018). Por ser um sal com carga negativa, é um fármaco instável de acordo com a sua concentração plasmática. Quando utilizado como adjuvante com o fenobarbital, a frequência das crises epiléticas pode ser reduzida em 50% a 70% dos cães tratados, podendo alcançar aproximadamente 25% dos pacientes livre de convulsões (BING, 2014). Segundo Lorentz, Coates, Kent (2011), seu uso de forma adicional ao fenobarbital também permite a diminuição da dose pela metade deste último fármaco em aproximadamente 70% dos pacientes.

O brometo de potássio possui semi-vida de aproximadamente 15 a 25 dias, podendo demorar até três meses para atingir uma concentração sérica estável em cães. Sua biodisponibilidade é de 46% após a administração oral em cães (TEIXEIRA, 2014; PRESADO, 2018). É um fármaco que não se liga a proteínas plasmáticas, portanto se difunde

livremente pelas membranas celulares (TEIXEIRA, 2014). Seu efeito terapêutico é longo e possui duração de aproximadamente 24 horas (PRESADO, 2018). A dose recomendada é 70 a 80 mg/kg uma vez ao dia por via oral como agente único ou 22 a 30 mg/kg uma vez ao dia por via oral quando em associação com fenobarbital, de forma fracionada devido a sua hipertoncidade e sempre acompanhada da alimentação a fim de evitar distúrbios gastrointestinais (LORENZ; COATES; KENT, 2011; TEIXEIRA, 2014; PRESADO, 2018).

É um fármaco que não apresenta metabolismo hepático, possuindo eliminação renal. Esse fármaco sofre reabsorção tubular competindo com o cloro, portanto dietas ricas em cloro podem levar a aumentos de excreção do fármaco, diminuindo assim sua semi-vida (TEIXEIRA, 2014). Do contrário, dietas pobres em cloro aumentam a semi-vida do fármaco devido a menor excreção deste (TEIXEIRA, 2014). A dieta do paciente recebendo brometo de potássio deve se manter constante a fim de evitar flutuações nas concentrações plasmáticas do fármaco (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

A monitoração dos valores séricos do brometo de potássio deve ser efetuada em alguns casos como, por exemplo, um mês após o início do tratamento ou um mês após qualquer alteração na dieta devido ao seu efeito dose-dependente em relação à concentração plasmática. Caso o paciente receba medicamentos antidiuréticos e fluidoterapia, também é necessário realizar sua monitoração, pois pode comprometer o efeito do fármaco (PRESADO, 2018). No caso do paciente estável pode ser realizada entre seis a dose meses. O nível sérico ideal para o efeito do fármaco é entre 1200-2000µg/ml se usado como adjuvante na terapia com fenobarbital, e 2500-3000 µg/ml se utilizado como monoterapia (BERENDT, 2001).

Como efeitos adversos do brometo de potássio, foram relatadas letargia e sedação no início do tratamento com fármaco, parestesia de membros pélvicos e dermatite alérgica (LORENZ; COATES; KENT, 2011; TEIXEIRA, 2014; PRESADO, 2018). Vômitos e pancreatite também podem ocorrer devido à hipertoncidade do sal de brometo, portanto é sempre recomendado que se administre com alimentação a fim de evitar a irritação gástrica (TEIXEIRA, 2014). Também deve ser evitado em pacientes nefropatas devido a sua eliminação renal, podendo causar toxicidade nesses pacientes devido a sua eliminação incorreta (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

Em felinos, seu uso não é recomendado, pois gera pneumonia alérgica severa e fatal em 35% a 42% dos gatos, podendo levar a óbito (MARTÍNEZ, 2017). Os sinais clínicos são similares a uma asma bronquial, podendo apresentar tosse, e os achados são padrão bronquial em radiografia torácica, inflamação eosinofílica isolada ou em combinação com inflamação neutrofílica em lavado broncoalveolar (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Em um estudo

realizado com 17 gatos, 47% apresentaram toxicidade pelo brometo de potássio e sua eficácia como medicamento anticonvulsivante não se comprovou (LORENZ; COATES; KENT, 2011; MARTÍNEZ, 2017).

6.2.3 Levatiracetam

O levatiracetam é um medicamento anticonvulsivante relativamente novo. Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido, entretanto é o único fármaco antiepiléptico que atua por ligação seletiva à proteína de vesícula sináptica específica chamada SVA2 no cérebro, modelando a liberação, recaptação e reciclagem de neurotransmissores (LORENZ; COATES; KENT, 2011; TEIXEIRA, 2014; JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Estudos mostram que o medicamento pode inibir a aparição de descargas elétricas sem afetar a excitabilidade neuronal normal, sendo sugerido que o levatiracetam pode prevenir seletivamente a sincronização da crise e da propagação da atividade convulsiva, sendo um mecanismo totalmente diferente dos outros fármacos antiepilépticos conhecidos (MARTÍNEZ, 2017). Pode ser utilizado como adjuvante no tratamento de pacientes refratários concomitantemente ao uso do fenobarbital e do brometo de potássio, porém o seu uso em monoterapia pode apresentar resposta insatisfatória, pois pode perder efeito em médio prazo, o chamado o efeito “lua de mel” (PRESADO, 2018; FERRONI *et al.*, 2020). Apresenta queda de 50% da frequência das crises epiléticas em 60% dos pacientes quando utilizado como adjuvante no tratamento antiepiléptico com o fenobarbital (BING, 2014). Em um estudo realizado com gatos, observou-se uma redução de 50% das crises epiléticas em 92% dos pacientes tratados com levatiracetam (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

É um medicamento que não possui metabolização hepática, sendo uma ótima opção em pacientes hepatopatas (TEIXEIRA, 2014). Assim como o brometo de potássio, possui sua eliminação total via renal e sua semi-vida é de 3 a 4 horas. Pode ser utilizado tanto em cães quanto em gatos e sua dosagem indicada é de 10 a 20mg/kg por via oral três vezes ao dia (LORENZ; COATES; KENT, 2011; JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Possui biodisponibilidade de 100% após sua administração oral, sendo considerado o fármaco ideal para pacientes epiléticos (TEIXEIRA, 2014). Possui rápida absorção e seu pico de concentração ocorre em até duas horas. Sua concentração sérica ideal ainda é desconhecida (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

Possui como efeitos adversos observados em cães e gatos a sedação, diminuição do apetite, ataxia e letargia, sendo considerados leves, de rara ocorrência e transitórios. Sua administração contínua não apresenta efeitos colaterais severos e sua semi-vida reduzida

apresenta baixos riscos para pacientes com nefropatias, sendo considerado um medicamento seguro. Não apresenta tolerância e nem dependência na administração continuada (PRESADO, 2018; TEIXEIRA, 2014). Sua limitação é o alto custo do medicamento (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

6.2.4 Gabapentina e Pregabalina

São fármacos nos quais atuam através do bloqueio de canais de cálcio dependentes de voltagem, reduzindo a conseqüente liberação de neurotransmissores e o fluxo de íons de cálcio pós-sinápticos, gerando uma inibição na excitação do potencial de membrana (FERRONI *et al.*, 2020). Também possui redução de glutamato no sistema nervoso central (TEIXEIRA, 2014). Não são fármacos antiepilépticos, porém seu uso se dá como adjuvante ao tratamento da epilepsia como fármacos que possuem propriedades neuroprotetoras, possuindo boa penetração na barreira hematoencefálica (ROCHA, 2013; PRESADO, 2018). O uso principalmente no caso da gabapentina já é conhecido há alguns anos e comprova eficácia na diminuição das crises de até 50% ou então em um aumento de duração do período entre crises, como relatado em diversos estudos (PODELL; 2004; LORENZ; COATES; KENT, 2011). São normalmente utilizados junto do uso de fenobarbital e do brometo de potássio, sendo então considerados como um terceiro fármaco para o controle das crises epilépticas (ROCHA, 2013; FERRONI *et al.*, 2020).

Apresenta biodisponibilidade de 80% e, após sua absorção no organismo, apresentam concentração máxima sérica de 1,5 a 2 horas (ROCHA, 2013; TEIXEIRA, 2014). Possuem um terço da sua metabolização por via hepática. Sua semi-vida é curta, de até 4 horas no caso da gabapentina e de até 7 horas no caso da pregabalina, sendo esta mais longa (ROCHA, 2013). Possuem eliminação renal (TEXEIRA, 2014).

A dosagem recomendada para cães é de 10-20mg/kg de gabapentina e de 3-4mg/kg de pregabalina a cada oito horas e por via oral (TEXEIRA, 2014; MARTÍNEZ, 2017). Já em gatos, a dose da gabapentina é de 5-10 mg/kg cada 8 a 12 horas e de pregabalina 1-2 mg/kg a cada 12 horas, ambas com um tempo de acumulação desconhecido (PELLEGRINO, 2018)

Como efeitos adversos, apresentam basicamente sedação e ataxia. Também apresentam custo elevado e sua administração três vezes ao dia pode tornar o tratamento inviável para alguns tutores (MARTÍNEZ, 2017).

6.2.5 Zonisamida

É um medicamento que atua através do bloqueio de canais de cálcio, aumenta a liberação de GABA e inibe a liberação de glutamato, bloqueando a propagação de descargas epiléticas e suprime a atividade epilética focal, além de atuar na modulação de diversos neurotransmissores (PODELL, 2004; LORENZ; COATES; KENT, 2011). É um medicamento sintético originado de sulfonamidas com efeito anticonvulsivante e neuroprotetor. Estudos comprovam que pode reduzir a frequência crises epiléticas em até 80% dos casos quando utilizada como adjuvante junto com o fenobarbital e o brometo de potássio, porém também pode ser utilizada como monoterapia (TEIXEIRA, 2014; PRESADO, 2018).

A zonisamida sofre metabolização hepática via enzimas microssomais e é eliminada pelos rins de forma inalterada. Sua biodisponibilidade é de aproximadamente 70% e apresenta pico de concentração sérica após 3h em cães e 4h em gatos (TEIXEIRA, 2014). A dose recomendada em cães é de 5-10 mg/Kg via oral BID (PRESADO, 2018) e em gatos é 5-10 mg/kg via oral SID (MARTÍNEZ, 2017). Apresenta semi-vida de 15h em cães, podendo ser utilizada duas vezes ao dia na espécie e de 35h em gatos, por isso sua utilização somente uma vez ao dia (TEIXEIRA, 2014). Estudos revelam que quando administrado concomitante com o fenobarbital, sua farmacocinética pode ser alterada, reduzindo a concentração sérica (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

Como efeitos adversos possui ataxia leve, letargia e ceratoconjuntivite seca (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Em felinos, um estudo demonstrou que uma dosagem de 20mg/kg/dia na espécie se mostrou tóxica, levando a efeitos adversos como anorexia, diarreia, vômito, sedação e ataxia (MARTÍNEZ, 2017).

6.2.6 Felbamato

É utilizado com sucesso em animais que apresentam crises epiléticas parciais, principalmente em associação ao fenobarbital e/ou ao brometo de potássio, podendo também ser utilizado como adjuvante no tratamento de crises epiléticas generalizadas (FERRONI *et al.*, 2020). Seu mecanismo de ação aumenta os efeitos inibitórios do GABA, atua nos canais de sódio e bloqueia o receptor N-metil-D-aspartato nos canais iônicos (TEIXEIRA, 2014).

Possui boa disponibilidade de absorção oral, semi-vida de aproximadamente 6 horas e é eliminado de forma inalterada via renal (LORENZ; COATS; KENT, 2011). Um terço do medicamento é metabolizado pelo fígado. Em cães, sua dosagem recomendada é de 15mg/kg três vezes ao dia por via oral, sendo relatado que o uso de até 70mg/kg é considerado seguro

(TEIXEIRA, 2014; JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015; FERRONI *et al.*, 2020). Dosagens ultrapassando 300mg/kg/dia podem causar toxicidade (TEIXEIRA, 2014). Em gatos, não foram relatadas dosagens seguras.

Os efeitos adversos são incomuns, porém foram relatados discrasias sanguíneas como trombocitopenia e leucopenia, além de hepatopatias, portanto seu uso deve ser cauteloso concomitantemente com fenobarbital (TEIXEIRA, 2014; JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). É um fármaco que não possui como efeito adverso a sedação (PODELL, 2004). Seu custo elevado e a administração três vezes ao dia podem ser considerados desvantagens no tratamento com este fármaco.

6.2.7 Topiramato

É um fármaco substituto do sulfamato que possui três mecanismos de ação, sendo eles o bloqueio de canais de sódio, excitação via inibição do glutamato e potenciação da condução de cloreto pelo GABA (PODELL, 2004; TEIXEIRA, 2014). É eficaz no controle de crises generalizadas e focais.

Sua semi-vida varia de 20 a 30 horas após múltiplas doses e sua dose recomendada é de 5 a 10mg/kg via oral duas vezes ao dia (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Possui eliminação de 90% via renal (TEIXEIRA, 2014).

Como efeitos adversos foram relatados distúrbios gastrointestinais e sedação (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Como desvantagens possui custo elevado (TEIXEIRA, 2014).

6.2.8 Imepitoína

É um fármaco muito utilizado para a redução da frequência das crises epiléticas generalizadas em cães. Sobre seu mecanismo, sabe-se que é semelhante ao do fenobarbital, penetrando a barreira hematoencefálica com facilidade sem necessidade de transporte ativo, tendo ação central e levando ao equilíbrio entre o plasma e o cérebro (TEIXEIRA, 2014; PRESADO, 2018). Atua como agonista parcial de baixa afinidade dos receptores benzodiazepínicos, potencializando a ação do GABA, hiperpolarizando a membrana, e levando a um aumento do limiar de excitabilidade, diminuindo as chances de crises epiléticas (PRESADO, 2018. FERRONI *et al.*, 2020). É um medicamento de última geração da família das imidazolininas (PRESADO, 2018).

Possui eliminação via fecal, portanto ser utilizado em pacientes com comprometimento renal (TEIXEIRA, 2014). Possui semi-vida curta de até duas horas e sua

biodisponibilidade é aumentada quando administrada em jejum. Sua dosagem recomendada é 10mg/kg por via oral duas vezes ao dia. É segura sua utilização na dosagem limite de 30mg/kg BID (PRESADO, 2018; FERRONI *et al.*, 2020). Possui grande segurança, pois possui ação dose-dependente, diminuindo o risco de sobredosagens. Além disso, não apresenta interação com outros fármacos e nem necessita de controle de concentração sérica, diferente do fenobarbital. Também não causa efeito secundário sistêmico (PRESADO, 2018).

Possui diversos efeitos adversos relatados como a polifagia, poliúria, polidipsia, hiperatividade, sonolência, hipersalivação, vômitos, ataxia, apatia, diarreia, prolapso de terceira pálpebra, diminuição da visão e sensibilidade ao som. Porém esses efeitos tendem a ter curta apresentação. Também possui contraindicação para pacientes hepatopatas e cardiopatas (TEIXEIRA, 2014).

6.2.9 Benzodiazepínicos

É um grupo de fármacos utilizados mais comumente para tratar crises epiléticas isoladas, *status epilepticus* e crises em *cluster*, mas também podem ser utilizados como adjuvantes no tratamento da epilepsia com outros fármacos anticonvulsivantes. O fármaco mais utilizado do grupo é o diazepam (LORENZ; COATS; KENT, 2011). Com a possibilidade de outros medicamentos anticonvulsivantes, os benzodiazepínicos foram deixados de lado como drogas adicionais para a terapia das crises epiléticas a longo prazo devido a sua duração muito curta, sendo necessárias diversas administrações para manter concentrações plasmáticas adequadas para o controle das crises, e a sua tolerância é desenvolvida rapidamente pelos animais, no qual irá diminuir a eficácia do medicamento (LORENZ; COATS; KENT, 2011; TEIXEIRA, 2014; PRESADO, 2018).

Seu mecanismo de ação se dá através do aumento da atividade do GABA e são fármacos metabolizados pelo fígado (LORENZ; COATS; KENT, 2011). Possui como principal efeito adverso a sedação (LORENZ; COATS; KENT, 2011).

Em felinos, foi relatado que não desenvolvem tolerância ao diazepam, além de possuir semi-vida mais longa na espécie. Em cães, possui semi-vida de 3 horas, já em gatos, sua semi-vida chega até 20 horas. Porém, em gatos, o uso do diazepam via oral pode causar necrose hepática fatal, levando o animal ao óbito (LORENZ; COATES; KENT, 2011; MARTÍNEZ, 2017). O diazepam pode ser utilizado em gatos para o controle das crises epiléticas agudas na dose de 0,25-0,5mg/kg a cada 8-12 horas (MARTÍNEZ, 2017) e em cães pode ser utilizado na dose de manutenção de 0,5-2mg/kg BID ou TID (TEIXEIRA, 2014; PRESADO, 2018).

Outro fármaco do grupo dos benzodiazepínicos que pode ser utilizado como adjuvante no tratamento da epilepsia idiopática em cães e gatos é o clorazepato dipotássico, sendo um dos metabólicos ativos do diazepam (LORENZ; COATS; KENT, 2011; BING, 2014). Pode ser utilizado no controle de crises refratárias em longo prazo. Sua dosagem recomendada é de 2-4mg/kg por via oral duas vezes ao dia (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

O clonazepam também pode ser utilizado para o controle a curto prazo de crises epiléticas, possuindo um tempo de ação mais longo que o diazepam. Porém possui como efeito adverso a hepatotoxicidade se utilizado por alguns meses. A dosagem recomendada é 0,5mg/kg BID (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

6.2.10 Fenitoína

É um fármaco anticonvulsivante com potente efeito, porém pouco utilizado devido a sua semi-vida curta e baixa absorção nos animais. Seu mecanismo de ação se dá por meio da inibição de canais de sódio voltagem-dependentes (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Pode ser utilizado no tratamento de *status epilepticus* na dosagem de 2-5mg/kg via intravenosa (FERRONI *et al.*, 2020), porém não é recomendado devido a hipotensão gerada pela administração via intravenosa e possível necrose muscular quando administrada via intramuscular (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). É também contraindicada sua administração como adjuvante ao tratamento com o fenobarbital devido a interações medicamentosas e hepatotoxicidade (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

6.3 Tratamentos não farmacológicos

Existem algumas opções de tratamentos não farmacológicos que auxiliam no melhor controle das crises epiléticas. Em geral, são utilizadas de forma adjunta ao tratamento farmacológico, proporcionando uma melhor resposta no controle efetivo das crises. Essas alternativas são viáveis para pacientes que apresentem elevados efeitos colaterais frente aos medicamentos epiléticos ou que não apresentem adequada resposta ao tratamento com os medicamentos tradicionais (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015; PRESADO, 2018).

6.3.1 Alimentação

A dieta para pacientes epiléticos pode ser importante no controle das crises. Em pacientes que utilizam brometo de potássio, uma dieta com adequada quantidade de sal é importante, evitando as variações nas quantidades. Portanto é indicado que o paciente se alimente sempre com a mesma ração e evite a troca de rações ou ingestão de outros alimentos

em horários alternativos, sendo sua alimentação indicada a cada 12 horas, junto com a administração do medicamento (PRESADO, 2018).

Dietas com elevado teor de triglicerídeos de cadeia média como, por exemplo, o ácido valpróico e o ácido decanóico demonstram que apresentam propriedades antiepiléticas, sendo comprovado por meio de estudos que auxiliam na redução da frequência das crises epiléticas em pacientes com epilepsia idiopática (PRESADO, 2018). Em um estudo realizado com 21 cães que receberam uma dieta com 5,5% de AGCM concomitantemente com fármacos antiepiléticos, houve uma redução significativa na frequência das crises epiléticas quando comparados aos pacientes que não receberam a dieta, sendo que sete cães obtiveram uma redução de 50% nas crises epiléticas e três cães não apresentaram mais crises epiléticas. O estudo foi realizado com a ração Nestlé® Purina® Pet Care Neurologic, na qual possui sua formulação com AGCM e é indicada para pacientes com epilepsia idiopática associado ao tratamento com fármacos antiepiléticos (LAW *et al.*, 2015).

6.3.2 Acupuntura

A acupuntura é um tratamento alternativo que visa regular a atividade cerebral, aumentando o limiar das crises epiléticas através da utilização de agulhas em locais específicos do corpo. Ela pode ser realizada através da estimulação vagal por meio da eletroacupuntura ou pela acupuntura auricular via ativação do sistema nervoso parassimpático, apresentando uma diminuição das crises epiléticas (SILVA, 2016). É uma boa alternativa para o tratamento da epilepsia, pois é um método seguro e pouco invasivo, tendo a ausência de qualquer efeito colateral nos pacientes (SILVA, 2016).

Segundo Silva (2016), a acupuntura apresenta efeito neuroprotetor no cérebro por meio do sistema opióide, regulando a liberação de opióides endógenos, além de regular e modular a homeostase de canais de sódio e de potássio no córtex cerebral. Outros estudos revelam que a acupuntura pode levar a um aumento de taurina no sistema nervoso central, tendo um importante papel no controle das crises epiléticas (SILVA, 2016).

6.3.3 Terapia canábica

O canabidiol possui propriedades anticonvulsivantes, podendo modificar a atividade neuronal através de diversos mecanismos como inibição mediada por GABA sobre neurônios glutaminérgicos e modulação do cálcio intracelular através de receptores TRPV. Em geral, os canabideóides agem nos receptores CB1 diminuindo a liberação de neurotransmissores em terminais gabaérgicos e glutamatérgicos, modulando as sinapses inibitórias e excitatórias do

sistema nervoso (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021), Sendo assim, o canabidiol possui a capacidade de interromper o foco de origem de uma crise convulsiva originada em sistemas em que se localizam os receptores CB1 de neurônios excitatórios (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021).

Já se reconhece que tanto os animais quanto os humanos possuem dois tipos de receptores endocanabinóides, sendo eles o tipo 1, chamado de CB1, e o tipo 2, chamado de CB2. Os CB1 são encontrados em diversos locais do sistema nervoso central como no córtex frontal, cerebelo, núcleos da base, hipocampo e região límbica cerebral, porém também podem estar presentes na medula espinhal, gânglios da medula dorsal, células endoteliais, adipócitos, tecido muscular, hepatócitos, trato gastrintestinal, sistema nervoso entérico e nervos periféricos (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021). Já os CB2 são encontrados em células do sistema imunológico, baço, células B, células T, amígdalas e células microgliais ativadas (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021).

Existe uma grande variação de doses existentes em diversos estudos, podendo variar de 2,5-50mg/kg/dia. As dosagens variam de acordo a individualidade de cada paciente a resposta ao tratamento com o canabidiol (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021).

Sabe-se que o canabidiol é metabolizado no fígado através do citocromo P-450, assim como outros medicamentos anticonvulsivantes como o fenobarbital e o levatiracetam, sendo questionado se a concentração de algum desses fármacos poderia se alterar quando utilizado concomitantemente com o canabidiol (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021). Alguns estudos mostram que, com a dosagem de 2,5mg/mg/dia, não há variação na concentração de fenobarbital em cães quando usado junto com o canabidiol. Em um estudo realizado por McGrath *et al.* (2019), os cães que utilizaram uma dosagem de 2,5mg/kg duas vezes ao dia tiveram um aumento da enzima fosfatase alcalina sérica, sendo necessário usar com cautela em pacientes hepatopatas.

Alguns estudos comprovam também que, quando as crises epiléticas são desencadeadas por fatores estressantes como o medo, o uso do canabidiol pode auxiliar nesse processo devido ao fato de ser um ansiolítico, antidepressivo e antioxidante (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021). O canabidiol pode ser uma boa opção de tratamento devido a seus poucos efeitos colaterais, característica não psicoativa e propriedades antiepiléticas (SIQUEIRA; BOTTOSSO, 2021). O uso do canabidiol para pacientes epiléticos na medicina veterinária vem sendo estudado cada vez mais como uma boa alternativa de tratamento para animais epiléticos, apesar de algumas restrições legais (LIRA, 2018). Alguns estudos realizados obtiveram boas respostas em relação ao uso do canabidiol, como relata McGrath *et*

al. (2019), no qual os cães que utilizaram *cannabis sativa* na dose de 2,5mg/kg duas vezes ao dia tiveram uma redução em 33% das crises epiléticas. Para um controle satisfatório, seria necessária uma redução de pelo menos 50% na frequência das crises, portanto, o autor relata que, caso a dose fosse maior, possivelmente os resultados poderiam ser mais satisfatórios, obtendo um controle maior ou igual a 50% das crises.

6.3.4 Estimulação vagal

É utilizada a implantação de um marca-passo promovendo estimulação elétrica repetitiva no nervo vago esquerdo (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). É uma técnica já conhecida em medicina humana, porém há poucos estudos na medicina veterinária que comprovem a eficácia do tratamento (PRESADO, 2018). Seu efeito se dá através das inúmeras conexões corticais através de neurônios viscerais aferentes do nervo vago e suas sinapses no núcleo do trato solitário (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015). Além disso, possui um elevado custo. Por meio de eletro-acupuntura, a estimulação vagal também é possível, sendo realizada na extremidade dos membros (SILVA, 2016). Ela estimula o núcleo do trato solitário na medula oblonga, sendo este o local onde o nervo vago termina e, também, é a região das vias de acupuntura da cabeça, face e orelhas por meio dos nervos trigêmeo, cervical da coluna e glossofaríngeo. Estudos sugerem que os efeitos neurotrópicos e anti-inflamatórios da eletro-acupuntura diminuem a liberação de ocitocinas, diminuindo consequentemente a ocorrência de crises epiléticas (SILVA, 2016).

7 ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE EPILÉPTICO

Os pacientes com diagnóstico presuntivo ou diagnóstico definitivo de epilepsia idiopática devem ser acompanhados periodicamente, principalmente quando o tratamento anticonvulsivante for iniciado. É de extrema importância que o tutor consiga acompanhar quando o animal apresentar as crises, com que frequência elas ocorrem, sua gravidade e sua duração, para que o médico veterinário possa avaliar a eficácia do tratamento anticonvulsivante e ajustes de dosagens quando achar necessário, caso o controle das crises esteja sendo insuficiente. Uma resposta adequada à terapia anticonvulsivante é a redução da frequência das crises, sendo o intervalo entre elas mais espaçado, uma menor severidade das crises quando comparadas as crises antes do tratamento antiepilético e uma diminuição na duração das crises (BING, 2014).

O paciente epilético deve realizar coletas de sangue regulares para avaliação de perfil hepático a fim de monitorar o efeito dos medicamentos em relação à função hepática, sendo que diversos medicamentos anticonvulsivantes podem ter como efeito colateral o aumento dessas enzimas e uma hepatotoxicidade. Caso isso ocorra, é necessária a suspensão do medicamento em uso e escolha de um novo medicamento ou uma nova alternativa para o controle das crises. Também é importante mensurar o nível sérico do fármaco escolhido para o tratamento, para avaliar sua concentração terapêutica, principalmente para evitar efeitos colaterais como a hepatotoxicidade caso o nível sérico esteja muito elevado, ou a falta da efetividade do medicamento caso o nível sérico esteja abaixo do ideal (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

É do dever do médico veterinário comunicar ao tutor quando o paciente epilético deve ser levado à emergência. Alguns exemplos são quando uma crise convulsiva tem duração igual ou maior que cinco minutos, sendo caracterizada como um *status epilepticus*, ou quando, após a administração de um medicamento anticonvulsivante de uso domiciliar em casos de crises agudas, a crise não cessar, ou ainda quando o paciente apresentar duas ou mais crises dentro de 24 horas, sendo caracterizando uma crise em *cluster*. Também é necessário reconhecer sinais clínicos graves devido à ocorrência de crises epiléticas, como cegueira, dificuldade de respirar, cianose ou alteração de comportamento (BING, 2014).

Pacientes epiléticos devem receber uma dieta balanceada e evitar situações de estresse que possam desencadear uma crise convulsiva. Também é necessário manter uma rotina e ter períodos de descanso e de exercício, a fim de evitar desequilíbrios na rotina do animal (BING, 2014).

É importante ressaltar que o paciente epiléptico deverá ser acompanhado pelo resto de sua vida, bem como o tratamento será contínuo e não deverão ocorrer interrupções, podendo agravar o quadro (MARTÍNEZ, 2017). Em alguns casos específicos, os animais podem não apresentar mais crises, e caso isso ocorra por um período de um ano, a dosagem da medicação poderá reduzida (BING, 2014).

8 PROGNÓSTICO

O prognóstico do paciente epilético depende da causa base da crise epilética e da resposta ao tratamento instituído. Animais epiléticos que possuem baixa resposta aos tratamentos antiepiléticos possuem prognóstico reservado, bem como pacientes com epilepsia sintomática quando comparados a pacientes com epilepsia idiopática. Segundo Nelson e Couto (2015), quanto mais jovem o paciente for quando apresentar sua crise convulsiva, pior será o controle da mesma, tendo este também um prognóstico reservado. Além disso, cães de grande porte respondem com mais dificuldade ao tratamento quando comparados a cães de pequeno e médio porte, além de apresentarem maior tendência em desenvolver *status epilepticus* (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

Em um geral, os pacientes com epilepsia idiopática podem apresentar uma vida longa e saudável, porém é necessária a monitoração de bioquímicos e hemograma sempre que possível, a fim de intervir precocemente quando algum parâmetro estiver alterado (BING, 2014).

Em um estudo realizado por Schriefl *et al.*, (2008) foi comparado o tempo de sobrevivência de felinos diagnosticados com epilepsia idiopática e estrutural, sendo concluído que os pacientes diagnosticados com epilepsia idiopática têm uma taxa de sobrevivência maior em relação a epilepsia estrutural, sendo que 82% dos felinos com epilepsia idiopática tem probabilidade de sobrevivência maior que um ano após o diagnóstico (MARTÍNEZ, 2017).

O tipo de crise também pode influenciar no prognóstico dos pacientes, sendo que pacientes que apresentam uma crise individual e maior intervalo entre crises tendem a ter um prognóstico melhor. Pacientes que apresentam crises em *cluster* ou *status epilepticus* tendem a ter um prognóstico reservado (MARTÍNEZ, 2017).

O tratamento adequado também é fundamental para o prognóstico do paciente epilético, bem como a escolha ideal de fármaco ou a combinação de medicamentos, dosagem adequada e eficácia para cada paciente. Pacientes que iniciam a terapia anticonvulsivante o mais cedo possível, geralmente apresentam um melhor prognóstico, tendo um melhor controle das crises epiléticas (JERICÓ; NETO; KOGIKA, 2015).

9 CONCLUSÃO

A epilepsia idiopática é uma doença neurológica crônica e frequente, que afeta tanto cães e gatos. Seu diagnóstico pode ser desafiador, visto que é baseado em exclusões e são necessárias diversas investigações, desde uma anamnese bem detalhada, um exame físico e neurológico completo e a realização de diversos exames complementares e de imagem, que muitas vezes são custosos e de difícil acesso, para chegar ao seu diagnóstico definitivo. Apesar de diversos estudos, a doença ainda é pouco compreendida no que se diz respeito a sua fisiopatologia. Seu tratamento requer acompanhamento e atenção por parte do médico veterinário e do tutor, visando um melhor controle de crises possível com o monitoramento sérico dos fármacos, atenção aos efeitos colaterais, adequada dosagem e resposta terapêutica individual de cada paciente, bem como a observação da frequência, duração e complicações durante a crise convulsiva em si. Em diversos casos, a adição de um segundo medicamento anticonvulsivante é necessário, bem como uma adequação de doses ao longo do tratamento, até chegar a um controle satisfatório das crises epiléticas, sendo todos esses componentes de extrema relevância para um prognóstico favorável ao paciente. Diversos fármacos modernos ainda não foram bem compreendidos na sua utilização em medicina veterinária, portanto são necessários mais estudos na área para uma melhor compreensão dos seus efeitos em cães e gatos, bem como estudos relacionados a tratamentos alternativos, como a medicina canábica, que vem sendo cada vez mais estudados com a finalidade de tratamento alternativo para a epilepsia em cães e gatos.

Por fim, é importante salientar que o tratamento para epilepsia idiopática não possui um protocolo apenas, sendo necessário avaliar cada paciente individualmente. É necessária dedicação tanto do tutor quanto do médico veterinário para obter sucesso a terapia anticonvulsivante, muitas vezes podendo ser custosa e frustrante, visto que o tratamento não cessa a crise, apenas diminui a frequência. Porém é de extrema relevância salientar que, com um controle adequado das crises epiléticas e acompanhamento constante, o paciente epilético pode ter uma vida longa e saudável.

REFERÊNCIAS

- AIELLO, G. *et al.* Aspectos terapêuticos em cães com diagnóstico presunto de epilepsia idiopática. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 45, p. 1-9, Jun. 2017.
- AIELLO, G. *et al.* Epilepsia em cães: 66 casos (2005-2010). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Santa Maria, v. 32, n. 4, p. 347-351, Abr. 2012.
- BERENDT, M. **Epilepsy and epidemiology: Methods and Methodological Problems.** *In:* WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION WORLD CONGRESS PROCEEDINGS, 2001, Denmark.
- BERENDT, M. *et al.* International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. **BMC Veterinary Research**, UK, v.11, n.182, Aug.2015, DOI 10.1186/s12917-015-0461-2.
- BING, R. **Epilepsia em cães.** 2014. 74 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) — Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.
- COX, S.; WHITON, A.; BOWMAN, H. Determination of bromide in canine plasma using ion chromatography. **Journal of Chromatography B**, v.870, n. 2, p. 255–258, Jul.2008, DOI:10.1016/j.jchromb.2008.06.023.
- DE LAHUNTA, A.; GLASS, E. **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology**, 3. ed, Missouri: Saunders Elsevier, 2008.
- ENGEL, J. ILAE classification of epilepsy syndromes. **Epilepsy Research**, v. 70, n.1, p. 5-10, Jul.2006, DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2005.11.014.
- FERRONI, L. *et al.* Epilepsia idiopática em cães: aspectos terapêuticos. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 10, p. 76485-76501, Oct. 2020.
- GOMES, F.; SILVA, A. **Epilepsia em cão: relato de caso.** *In:* SEMINÁRIO INTERINSTITUCIONAL DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 25., 2020, Cruz Alta.
- GONÇALVES, R. *et al.* Effect of seizures on cerebrospinal fluid analysis in dogs with idiopathic epilepsy. **The Veterinary Record**, v.166, n.16, p. 497–508, Apr.2010, DOI: 10.1136/vr.b4812.
- KUWABARA, T. *et al.* A familial spontaneous epileptic feline strain: A novel model of idiopathic/genetic epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 92, n.1, p.85-88, Sep.2010, DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2010.08.010.
- LAW, T. *et al.* A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. **The British Journal of Nutrition**, v.114, n.9, p.1438-1447, Sep. 2015, DOI: 10.1017/S000711451500313X.
- LIRA, D. **Epilepsia idiopática felina: relato de caso.** 2018. 18 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em medicina veterinária) — Faculdade de Medicina Veterinária, Centro Universitário CESMAC, Maceió, 2018.

LORENZ, M.; COATES, J.; KENT, M. Seizures, Narcolepsy, and Cataplexy – 13. *In:* LORENZ, M.; COATES, J.; KENT, M. **Handbook of Veterinary Neurology**. 5. ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2011.

MARTÍNEZ, A. **Epilepsia Felina**. 2017. 44 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) — Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 2017.

MATIJATKO, V. *et al.* Magnetic resonance as a part of a broad approach to seizures in dog—two cases of hydrocephalus in dogs with cluster seizures. **Veterinary Archivists**, v. 77, n. 5, p. 377-386, Jan.2007.

MCGRATH, S. *et al.* Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Colorado, v. 254, n. 11, p. 1301-1308, Jun.2019.
DOI: 10.2460/javma.254.11.1301.

NELSON, R.; COUTO, C. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

NETO, J. Epilepsia e Convulsão – 226. *In:* JERICÓ, M.; NETO, J.; KOGIKA, M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LDTA, 2015.

PAKOZDY, A. *et al.* Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.15, n.4, p.267–273, Apr. 2013a,
DOI: 10.1177/1098612X12464627.

PAKOZDY, A.; HALASZ, P.; KLANG, A. Epilepsy in Cats: Theory and Practice. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n.2, p. 255-263, Mar/Apr.2014,
DOI: 10.1111/jvim.12297.

PANCOTTO, T. Fact Sheet: Idiopathic Epilepsy. **American College of Veterinary Internal Medicine**, 2015.

PELLEGRINO, F. Epilepsia en gatos. **Revista Argentina de Neurología Veterinaria**, Buenos Aires, v. 6, n. 6, p. 1-8, 2018.

PINTO, C. **Confiança no diagnóstico da epilepsia idiopática canina**. 2016. 39 f. Tese (Mestrado integrado em medicina veterinária) — Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Porto, Porto, 2016.

PLATT, S.; OLBY, N. **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**, 4. ed. United Kingdom: BSAVA, 2014.

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

PLATT, S. *et al.* Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. **Veterinary Record**, v.159, n.26, p. 881-884, Dec.2006.

PODELL M. SEIZURES. *In*: PLATT, S.; OLBY, N. **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**, 3. ed. United Kingdom: BSAVA, n.7, p. 97-112, 2004.

PRESADO, N. **Abordagem diagnóstica e terapêutica à epilepsia idiopática canina**. 2018. 88 f. Tese (Mestrado integrado em medicina veterinária) — Escola de Ciências e Tecnologia, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade de Évora, Évora, 2018.

RISIO, L. *et al.* International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. **BMC Veterinary Research**, v.11, n.1, p. 148, Aug.2015, DOI:10.1186/s12917-015-0462-1.

ROCHA, L. **Gabapentina como adjuvante no tratamento de cães com epilepsia idiopática refratários ao fenobarbital ou fenobarbital associado ao brometo de potássio: revisão sistemática**. 2013. 26 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em medicina veterinária) — Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araçatuba, 2013.

RUSBRIDGE, C. Diagnosis and control of epilepsy in the cat. **In Practice**, v.27, n.4, p.208–214, Apr.2005. DOI:10.1136/inpract.27.4.208.

SCHRIEFL, S. *et al.* Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000–2004). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 233, n.10, p.1591–1597, Nov.2008, DOI: 10.2460/javma.233.10.1591.

SILVA, J. **Tratamento da epilepsia com acupuntura e implante de ouro em cães**. 2016. 54 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em medicina veterinária) — Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

SIQUEIRA, E.; BOTTOSSO, B. Uso da *Cannabis* na epilepsia humana e canina. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 19, n. 1, Set.2021, DOI:10.36440/recmvz.v19i1.38128.

SKERRIT, G. **Kings Applied Anatomy of the Central Nervous System of Domestic Mammals**. 2. ed. USA: John Wiley & Sons, Inc, 2018.

STANCIU, G-D. *et al.* Clinical reasoning in feline epilepsy: which combination information is useful? **Veterinary Journal**, v.225, p.9-12, Jul.2017, DOI: 10.1016/j.tvjl.2017.04.001.

STERIADE, M.; MC CORMICK, D.; SEJNOWSKI, T. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. **Science**, v.262, n.5134, p.679–685, Oct.1993, DOI: 10.1126/science.8235588.

TANAKA, T. *et al.* Electroclinical features of kainic acid-induced status epilepticus in freely moving cats: microinjection into the dorsal hippocampus. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 54, n.3, p. 288–300, Sep.1982, DOI: 10.1016/0013-4694(82)90178-x.

TEIXEIRA, A. **Epilepsia: Maneio terapêutico em cães e gatos**. 2014. 20 f. Tese (Mestrado integrado em Medicina Veterinária) — Escola Universitária Vasco da Gama, Coimbra, 2014.