

Atualização em epilepsia canina parte II – Terapia antiepiléptica

Canine epilepsy update part II: antiepileptic therapy

Bruno Benetti Junta Torres - Professor Substituto em Anestesiologia e Cirurgia de Pequenos Animais - Universidade Federal de Lavras (UFLA). Doutorando em Ciência Animal - Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (EV/UFMG). E-mail: brunobjtorres@yahoo.com.br

Bernardo De Caro Martins - Mestrando em Ciência Animal - EV/UFMG.

Guilherme De Caro Martins - Médico Veterinário Residente II em Clínica Médica - EV/UFMG.

Eliane Gonçalves de Melo - Professora Associada II em Clínica e Cirurgia Veterinárias - EV/UFMG.

Holger Andrea Volk - Lecturer in Veterinary Neurology and Neurosurgery, The Royal Veterinary College, University of London, UK.

Torres BBJ, Martins BC, Martins GC, Melo EG, Volk HA. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 2012; 10(32); 141-149.

Resumo

As crises epilépticas são manifestações de distúrbios neurológicos, e ocorrem com grande frequência na clínica de pequenos animais. O sucesso na terapia antiepiléptica pode ser traduzido por redução em no mínimo 50% da frequência das crises epilépticas. Para isso é de extrema importância definir e tratar a causa primária quando ela existir, já que a maioria dos fármacos não possui atividade antiepileptogênica. Novas drogas antiepilépticas, utilizadas em humanos, estão sendo estudadas para uso em cães, porém, até agora, o fenobarbital e o brometo de potássio, associados à correta monitoração do paciente, continuam sendo as melhores opções de tratamento. Quando uma crise não é bem controlada, o animal pode apresentar *status epilepticus*, situação que requer tratamento emergencial. Busca-se com essa revisão de literatura realizar uma abordagem aplicada e crítica sobre o tratamento de crises epilépticas em cães, sejam elas simples, recorrentes, agrupadas ou contínuas.

Palavras-chave: Neurologia, epilepsia, crise epiléptica, droga antiepiléptica, cão.

Abstract

The epileptic seizures are manifestations of neurological disorders, and occur with great frequency in small animals. The success in antiepileptic therapy can be translated by reduction in at least 50% of the epileptic seizure frequency. For this reason is very important to define and treat the primary cause when it exists, since the majority of drugs has no antiepileptogenic activity. New antiepileptic drugs are being studied for use in dogs but up to now none of them replaces or equals the benefits that the phenobarbital and potassium bromide brings to the patient. When seizure is not well controlled, the animal may present status epilepticus, which is a situation of emergency treatment. With this review we pretend to give a practical and critical approach to the treatment of single, recurrent, cluster or continuous epileptic activity in dogs.

Keywords: Neurology, epilepsy, seizure, antiepileptic drug, dog.

Introdução

As crises epilépticas são os distúrbios neurológicos que ocorrem com maior frequência em pequenos animais (1,2). São manifestações clínicas decorrentes de descargas

neurônais anormais e hiperassíncronas, caracterizadas por alterações estereotipadas e paroxísticas de comportamento (2,3,4). Quando as crises epilépticas continuam por período prolongado ou sofrem recorrência sem que haja intervalos de consciência e recuperação, define-se tal

manifestação como *status epilepticus*, condição esta considerada emergência neurológica com risco de morte do paciente (5).

O tratamento deve basear-se, além da terapia antiepiléptica, na elucidação da causa primária, quando ela existir, pois se sabe que a maioria dos fármacos utilizados não possui atividade antiepiléptogênica (6). O paciente em *status epilepticus* deve receber atenção especial e ser tratado com base em alguns critérios que vão desde a estabilização hemodinâmica até a remissão da crise epiléptica (6).

Em aproximadamente 20-30% dos cães tratados, as crises epilépticas não são adequadamente controladas com as drogas antiepilépticas convencionais. O aumento excessivo das doses poderia controlar as crises epilépticas, porém, seus efeitos colaterais e toxicidade inviabilizam tal procedimento (7). Muitas das novas drogas antiepilépticas utilizadas com êxito e boa tolerabilidade na medicina humana, não são eficazes em cães. Isso ocorre devido à farmacocinética inapropriada nessa espécie, ocorrência de toxicidade, tolerância farmacológica e também ao custo elevado de muitas delas (6,8).

Na maioria dos cães, o sucesso terapêutico, traduzido por redução em no mínimo 50% na frequência das crises epilépticas, pode, perfeitamente, ser alcançado com uso de fármacos convencionais como o fenobarbital e o brometo de potássio (6,8). As causas de refratariedade estão mais relacionadas à negligência do proprietário, falta de orientação deste por parte do veterinário, falta de monitoração das concentrações séricas das drogas e diagnóstico equivocado, do que propriamente à ineficiência terapêutica primária ou farmacoresistência (6,7).

Frente à importância do assunto em questão, este trabalho tem como objetivo fundamental realizar uma abordagem atualizada, aplicada e crítica sobre a terapia das crises epilépticas em cães, a fim de fornecer subsídios para auxiliar no tratamento ambulatorial de crises simples, recorrentes, agrupadas ou contínuas.

Revisão de Literatura

Quando tratar uma crise epiléptica?

Existem alguns preceitos de que animais com crises epilépticas devem receber tratamento antiepiléptico apenas quando apresentarem mais de três crises em um período de um mês (8). Porém, sabe-se que há um mecanismo de “ignição” em que uma crise predispõe o encéfalo a desenvolver mais crises. Além disso, sabe-se que quanto maior a frequência de crises, mais predisposto estará o paciente a desenvolver crises agrupadas (*cluster*)

e, conseqüentemente, *status epilepticus*, o que aumenta a chance de refratariedade (1,7). Em nossa experiência, o sucesso terapêutico em cães, precocemente tratados, é muito maior comparado aos animais que não receberam tratamento imediato. Portanto, o início precoce da terapia antiepiléptica em cães, principalmente portadores de epilepsia idiopática, é um ponto chave para o controle desse distúrbio (2, 5, 9).

Objetivo das drogas anti-epilépticas (DAE)

O que posso esperar de uma DAE? Quando uma nova DAE é estabelecida no mercado humano, tem de apresentar, pelo menos, 50% ou mais de redução da frequência de crises epilépticas do paciente (1,8). Essa informação é importante para que possamos dar uma perspectiva para o proprietário, uma vez que eles têm a expectativa de que as crises devem ser completamente interrompidas. A maioria das DAE apresenta ação antiepiléptica, mas, com raras exceções, não apresentam ação antiepiléptogênica, ou seja, não são capazes de alterar a doença de base que gera os disparos elétricos anormais (6,8). Por isso, é de extrema importância definir as causas dessas crises epilépticas. Torna-se de grande utilidade pedir ao proprietário que mantenha um diário das crises. Isso proporcionará duas vantagens principais: primeiro pode-se estabelecer a frequência de crises durante um determinado período de tempo e definir se o tratamento está funcionando; segundo, ajuda o dono a diminuir o impacto emocional com os eventos de crise.

A maioria das DAE altera a excitabilidade dos neurônios encefálicos, e reajusta o equilíbrio entre excitação e inibição para que as crises epilépticas sejam controladas (5,8). Existem vários mecanismos básicos que estão envolvidos na ação das DAE (Figura 1).

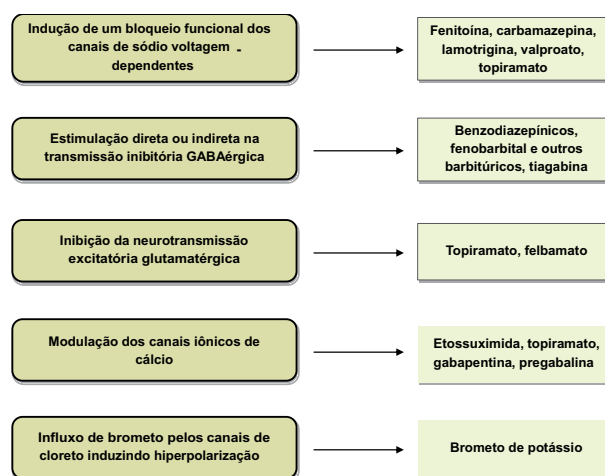


Figura 1 - Mecanismos básicos de ação das drogas antiepilépticas

Drogas antiepilépticas

Existem muitas drogas antiepilépticas disponíveis para tratamento de cães (Quadro 1), mas, com utilização apropriada, consegue-se sucesso terapêutico com o fenobarbital e o brometo de potássio, como demonstrado na Figura 2.

Droga Antiepiléptica	T ½ vida	Margem Terapêutica	Dose Inicial	Efeitos adversos potenciais
Fenobarbital	24-40 horas	25-35 µg/ml	3-5 mg/kg (cada 12 horas)	Sedação, hepato e hemotoxicidade, polidipsia, poliúria, ataxia, reações idiossincráticas
KBr	15-20 dias	0.7-2.3mg/ml	40 mg/kg/dia em monoterapia; 30 mg/kg/dia em associação. Dose de sobrecarga: 600mg/kg durante 1-6 dias	Polidipsia, poliúria, sedação, ataxia, sinais gastrintestinais, pancreatite
Gabapentina	2-4 horas	4-16 mg/l (humanos)	10 mg/kg (cada 8 horas)	Sedação, ataxia
Pregabalina	7 horas	Desconhecido	2-4 mg/kg (cada 8 horas)	Sedação, ataxia
Levetiracetam	3-4 horas	10-50 µg/ml (humanos)	10-20 mg/kg (cada 8 horas)	Sedação (raro)
Topiramato	3-4 horas	Desconhecido	2.5-10 mg/kg (cada 8 horas)	Sedação (raro)
Zonisamida	15-20 horas	10-40 µg/ml (humanos)	5-10 mg/kg (cada 12 horas)	Sedação, ataxia, sinais gastrintestinais
Felbamato	5-6 horas	25-100 mg/l (humanos)	20 mg/kg (cada 8 horas)	Discrasias sanguíneas, hepatopatia descrita em humanos

Quadro 1 - Características das drogas antiepilépticas disponíveis para tratamento em cães

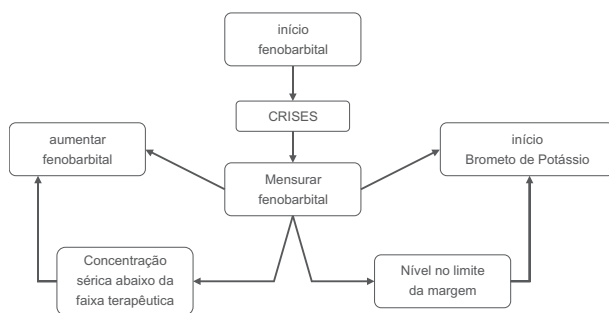


Figura 2 - Modelo para utilização da terapia antiepiléptica com fenobarbital e brometo de potássio

Drogas antiepilépticas

Fenobarbital (PB) é a DAE de primeira escolha recomendada para cães epilépticos (6,8,10). No entanto,

alguns neurologistas estão usando brometo de potássio (KBr) como tratamento de primeira linha em cães, especialmente se o cão apresenta baixa frequência de crises, hepatopatia e/ou trata-se de um paciente jovem (11).

O mecanismo de ação do PB é baseado no aumento da resposta neuronal ao neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), em seus efeitos antiglutamérgicos e de inibição do influxo de sódio nos neurônios (8). Nos cães é rapidamente absorvido dentro de duas horas e atinge concentração máxima no plasma em torno de quatro a oito horas após administração oral. A maior parte é metabolizada pelo fígado sendo o restante eliminado pela urina sem alteração (12). Recomenda-se uma dose inicial de 3mg/kg, a cada 12 horas e, naqueles cães com crises em *cluster* ou *status epilepticus* pode-se iniciar com 5mg/kg. Sabe-se que a concentração sérica eficaz relatada em cães é de 15-45 µg/mL, porém concentrações séricas de fenobarbital abaixo de 20 µg/mL, são insuficientes para controle efetivo das crises epilépticas e acima de 35 µg/mL conferem um risco maior de efeitos colaterais (1, 6). A mensuração da concentração sérica deve ser realizada em duas a três semanas após o início da terapia, e sempre após alteração da dose (2,4,5,6). O objetivo dessa monitoração é determinar se a concentração plasmática mínima de fenobarbital, que ocorre 12 horas após a administração do medicamento, é suficiente para o controle das crises, além de evitar efeitos tóxicos (12).

As reações idiossincráticas relatadas incluem discrasias sanguíneas (13,14), dermatite necrótica superficial (15), dissinesias(16) e distúrbios persistentes do comportamento. Estas reações idiossincráticas não são relacionadas à dose e normalmente, resolvem-se uma semana após o tratamento ser interrompido. Os efeitos adversos dose-dependentes previsíveis incluem polidipsia, poliúria, polifagia (2,4,6). Outros efeitos colaterais como ataxia, sedação e aumento dos valores séricos das enzimas hepáticas podem ocorrer. A monitorização cuidadosa da função hepática é necessária quando os níveis séricos da droga estiverem acima de 35 µg/ml(17). No geral, o PB pode ser utilizado com sucesso na maioria dos casos, sendo bem tolerado. Não se deve retirar a droga abruptamente, uma vez que a dependência física ocorre durante o tratamento crônico, e as crises epilépticas induzidas pela retirada podem ocorrer (6,8,10). Se o tratamento com PB tiver de ser interrompido, recomenda-se 20% de diminuição a cada mês ou que outra DAE seja adicionada com uma dose de sobrecarga antes da interrupção do PB.

Relacionou-se a administração crônica de fenobarbital, na dose padrão, à diminuição de valores séricos T4 total e T4 livre e ao aumento nas concentrações séricas de TSH. Isso pode estar relacionado ao aumento do metabolismo hepático e à diminuição da síntese e secreção da

tiroxina ocasionando o hipotireoidismo induzido (6, 11). Em nossa rotina clínica, mensuramos T4 livre e TSH antes do início da terapia com fenobarbital, para avaliar as alterações que este fármaco pode induzir ao paciente. A reposição hormonal com L-tiroxina em animais que apresentam redução de T4 livre, T4 total e aumento de TSH associados aos sinais clínicos de hipotireoidismo, como ataxia e diminuição de atividade física, tem se mostrado eficiente em controlar tais alterações.

Brometo de potássio (KBr): O brometo de potássio é a mais antiga dentre as DAE. No entanto, seu mecanismo de ação ainda não foi completamente esclarecido. Acredita-se que o brometo seja confundido com cloreto pelo organismo. Assim, o brometo passa pelos canais de cloro no encéfalo e provoca uma hiperpolarização dos neurônios, tornando-os menos propensos para disparar (6,8,18).

Nos seres humanos, seu emprego está associado com efeitos colaterais graves, como lesões cutâneas, além de sinais gastrintestinais e neurológicos. Em cães é seguro desde que não seja administrado em doses muito altas (19). Os efeitos colaterais relatados são polidipsia, poli-fagia, sedação, ataxia, pancreatite e sinais gastrintestinais (20). Pode causar irritação da mucosa gástrica e, portanto, causar vômito. Isto pode ser evitado, administrando-se a droga após ou junto com alimentação. Outra opção é dividir a dose em quantidades menores, fornecidas várias vezes ao dia. É importante ressaltar ao proprietário que a modificação do alimento do paciente deve ser evitada, uma vez que os teores de salda dieta podem alterar a taxa de eliminação renal do fármaco. Assim, dietas ricas em cloreto vão aumentar a eliminação renal do brometo e, portanto, menores concentrações séricas serão atingidas (21).

Pode ser usado como primeira opção de tratamento na dose de 40 mg/kg/dia ou como terapia adicional ao fenobarbital, na dose de 30mg/kg/dia (18). Quando o KBr é utilizado em cães refratários ao PB, o tratamento é eficaz em aproximadamente dois terços dos casos (18). A associação desses fármacos deve ser considerada a partir do momento em que não se consegue manter controle adequado das crises epiléticas, mesmo com a concentração sérica ideal de fenobarbital (22). Sua meia-vida é longa, aproximadamente de 15 a 20 dias, de modo que a estabilidade sérica será atingida em 100-200 dias (22). Para que a concentração sérica ideal seja atingida em menos tempo, o KBr pode ser administrado como dose de sobrecarga de 600 mg/kg durante 1-6 dias, seguida de dose de 40 mg/kg/dia para manutenção (6,8,18). A concentração sérica terapêutica varia entre 0.7 e 2.3µg/mL, quando administrado como terapia adjuvante ao fenobarbital, e, de 1-3 µg/ml quando em monoterapia (6). Deve ser mensurada um mês após a dose de sobrecarga, até três meses

após início da dose de manutenção e periodicamente, principalmente após alteração na dose (6).

Diazepam: O diazepam não deve ser utilizado como terapia antiepiléptica de manutenção em cães. Isso devido às suas características farmacológicas, tais quais como a curta meia vida plasmática, às diversas administrações necessárias para manutenção da concentração sérica ideal, e ao desenvolvimento de tolerância após uma a duas semanas de uso (6,23,24). Porém é útil para cessar rapidamente crises epiléticas, principalmente quando o animal se encontra em *status epilepticus*, pois tem a capacidade de penetrar rapidamente na barreira hematoencefálica e ter início rápido de ação em torno de um a dois minutos (25,26). Pode ser utilizado como terapia temporária, por via retal na dose de 1-2mg/kg, nas situações em que é necessário o controle imediato da crise, como em controle do *status epilepticus* ou de crises agrupadas (*cluster*), iniciada pelo proprietário em casa (2,25,27,28). Essa aplicação pode ser repetida por no máximo três vezes em um período de 24 horas e nunca deve exceder uma dose total de 3 mg/kg (2,6)

Novas DAE

Quando o tratamento está sendo corretamente acompanhado e o fenobarbital e o brometo de potássio atingem a concentração sérica ideal, mas não são capazes de conter as crises, novas DAE podem ser utilizadas como terapias adjuvantes (29).

Gabapentina: Gabapentina foi originalmente desenvolvida como um análogo do neurotransmissor inibitório GABA. No entanto, ela não interage com os receptores GABA_A ou GABA_B e não é um inibidor da absorção ou da degradação do GABA. Seu mecanismo de ação baseia-se em sua ligação a uma subunidade dos canais de cálcio voltagem-dependentes, o que parece aumentar a síntese de GABA (30). Cerca de 30% da droga é metabolizada em N-metilgabapentina no fígado. Sua biodisponibilidade oral é de 80%, menos de 3% se liga às proteínas plasmáticas e sua via de excreção é principalmente por via renal (31). Dois estudos demonstraram que pouco mais de 50% de cães refratários ao tratamento com PB e/ou KBr responderam a terapia com gabapentina, com uma redução da frequência de crises em mais de 50% (30, 32). A dose inicial de 10 mg/kg, a cada oito horas, tem sido sugerida para cães (32), embora a redução da dose possa ser necessária em pacientes com insuficiência renal. Sedação e ataxia são os efeitos colaterais mais comumente relatados.

Pregabalina: A pregabalina tem um perfil farmacológico semelhante ao seu antecessor gabapentina (33,34). As doses administradas no estudo variaram de 2-4 mg/kg, a cada oito horas. No entanto, a mesma dose também pode ser fornecida, com sucesso, duas vezes por dia. Os

efeitos colaterais relatados foram semelhantes aos da gabapentina, embora a sedação tenha sido mais grave com uso da pregabalina. Pode ser considerada como um adjuvante antiepiléptico promissor para animais refratários aos outros tratamentos (33,35).

Levetiracetam: O levetiracetam é na atualidade uma das DAE mais populares na medicina humana. Sua principal via metabólica não depende de sistema do citocromo hepático P450, e portanto, não causa inibição ou auto-indução das enzimas hepáticas de forma significativa. Apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas, biodisponibilidade de aproximadamente 100%, é excretada quase que em sua totalidade de maneira inalterada pelos rins, e não parece interagir com outras DAE (7,36). Aparentemente não afeta as vias comuns dos neurotransmissores ou canais iônicos. Pode inibir correntes de cálcio de alta voltagem e age, principalmente, interferindo com moduladores alostéricos negativos das vias inibitórias de GABA e glicina no cérebro. O levetiracetam apresenta ainda, uma nova forma de ação, diferente de qualquer outra DAE: liga-se a uma vesícula pré-sináptica SV2A (36), o que é interessante no que diz respeito ao desenvolvimento de DAEs mais toleráveis e eficazes. A dose de 10-20 mg/kg, a cada oito horas, tem sido recomendada em cães (7). Administração em associação ao fenobarbital altera significativamente a farmacocinética deste fármaco sendo necessário ajuste da dose (37). Seu tempo de meia-vida no cão é de 3-4 horas. Os efeitos colaterais são raramente descritos, sendo relatada sedação discreta (38).

Topiramato: O topiramato é uma droga estruturalmente distinta das outras DAE, pois é um derivado natural do monossacarídeo D-frutose (39). Seus mecanismos de ação são múltiplos e incluem o bloqueio de canais de sódio, modulação de canais de cálcio, aumento da condutância de canais de potássio, potencialização da inibição do GABA, antagonismo do glutamato em receptores não-NMDA e discreta inibição da anidrase carbônica (40,41,42). Há também relatos de modelos animais que sugerem efeitos neuroprotetores do topiramato, principalmente sobre o sistema límbico.

Recentemente, alguns artigos têm sido publicados na literatura médica relatando o uso bem sucedido de topiramato em casos de *status epilepticus* (42). Em cães, tem sido utilizado, na dose de 2,5 a 10 mg/kg a cada oito horas, como terapia adicional ao uso de fenobarbital e KBr em pacientes refratários, embora a redução da frequência de crises não tenha se mostrado satisfatória (7). Isso pode estar relacionado ao tempo de meia-vida dessa droga na espécie canina, em torno de 2 a 4 horas (43).

Felbamato: Felbamato tem se mostrado muito eficaz para tratar crises parciais epiléticas focais (44). Também foi eficaz no tratamento de uma subpopulação de cães

farmacorresistentes a outras DAE (6). No entanto, o custo do felbamato ainda é muito elevado.

Zonisamida: Zonisamida é um derivado do 1,2 benzisoxazol que funciona tanto pelo bloqueio da propagação das descargas epiléticas quanto suprimindo atividades epileptogênicas focais (45). Em cães, zonisamida é bem absorvida, apresenta uma meia-vida relativamente longa (15 horas) e alta afinidade de ligação às proteínas plasmáticas. É metabolizada no fígado e, portanto, sua eficácia pode sofrer influência pela administração concomitante de outras drogas com metabolização hepática. Em humanos, foi verificado seu amplo espectro de atividade antiepiléptica contra uma variedade de tipos de crises, com melhora em particular no tratamento de epilepsia mioclônica em adultos. Os principais efeitos adversos em humanos incluem uma maior incidência de cálculos renais, sedação e distúrbios gastrointestinais. Efeitos colaterais em cães são transitórios, dentre os quais sedação, ataxia e vômito são os mais relatados (46). Uma dose de 5-10 mg/kg, a cada 12 horas, tem sido usada com sucesso em cerca de dois terços de pacientes refratários a outras DAE (46). Em alguns casos, o efeito foi apenas transitório (47).

Efeito “Lua-de-mel”: Na medicina humana, recentes estudos demonstraram que algumas drogas possuem um excelente efeito antiepiléptico nas primeiras semanas de tratamento, mas perdem a capacidade de controlar as crises epiléticas nas semanas seguintes (48,49). Na medicina veterinária, esse efeito chamado de “*honey-moon*” (lua-de-mel) foi documentado com a utilização da maioria das novas DAEs como levetiracetam, topiramato, pregabalina e zonisamida (7,33,37,50). Em cães, nossa experiência tem demonstrado que esse período de melhora significativa ocorre durante aproximadamente dois meses após a instituição da nova DAE, e que, após esse período, as mesmas tornam-se ineficazes em controlar a frequência das crises. Opcionalmente, quando as novas DAE falham em controlar as crises epiléticas após esse período de “lua-de-mel”, pode-se lançar mão de sua utilização, ao invés de uso contínuo, somente como pulsoterapia, ou seja, utiliza-se a droga adicional somente no dia em o paciente apresentar crises em *cluster* ou *status epilepticus* e nas 48-72 horas subsequentes ao evento.

Outras opções de tratamento

Estimulação do nervo vago: Estimulação do nervo vago é um tratamento antiepiléptico aprovado para epilepsias parciais farmacorresistentes em seres humanos. A estimulação do nervo vago esquerdo através de um dispositivo implantado por via subcutânea tem sido descrita em cães (51). No entanto, o resultado não parece ser encorajador. Além disso, é muito oneroso. A compressão do bulbo ocular também tem sido descrita como um método

de estimular o nervo vago para controlar temporariamente as crises epiléticas em cães em *status epilepticus* (52).

Dieta: Dieta cetogênica, que é caracterizada por uma ingestão de baixos teores de carboidratos e altos teores de gorduras, é altamente eficaz no tratamento antiepiléptico em crianças e já vem sendo empregado durante várias décadas. O mecanismo de ação não é totalmente compreendido. Uma justificativa proposta é a de que o aumento da acetona no encéfalo teria propriedades antiepilépticas (53). Em cães, é muito mais difícil induzir cetose, quando comparados aos humanos (54) e, portanto, não se sabe se a dieta cetogênica seria um tratamento antiepiléptico eficaz nesta espécie.

Alergia alimentar: Alguns relatos em humanos sugerem que reações de hipersensibilidade podem estar associadas com epilepsia, enxaqueca e hiperatividade em crianças. Nesses indivíduos, uma dieta hipoalergênica parece reduzir a frequência das crises epiléticas. Recentemente, descreveram-se oito cães com epilepsia refratária que foram tratados após instituição de uma dieta de exclusão. Sete dos cães tinham doença gastrointestinal crônica e apresentaram redução da frequência das crises epiléticas após tratamento da alergia alimentar (12). Mais trabalhos precisam ser feitos para determinar o papel da alergia alimentar na epilepsia.

Perspectivas futuras: O uso de terapia celular é uma abordagem atual e promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas, seja por ação direta pela sua diferenciação em neurônios que irão substituir aqueles que foram lesados, ou estímulo da produção de fatores neurotróficos, os quais supostamente promoveriam neurogênese das células-tronco neurais endógenas. Estudo recente sugere que o transplante de células-tronco humanas pode reduzir a excitabilidade e as crises epiléticas recorrentes pelo restabelecimento da inibição sináptica, suprimindo ou reduzindo a atividade epileptiforme (55). Entretanto, ainda existe um escasso conhecimento sobre a interação das células-tronco com o tecido nervoso e sua influência sobre as células neuronais.

Tratamento no *status epilepticus*

O *status epilepticus* (SE) é uma emergência neurológica caracterizada por atividade epilética prolongada que implica em risco de morte. Danos encefálicos histopatológicos podem ser observados em humanos e animais após poucos minutos de atividade epilética constante (26). Sabe-se que, em uma atividade epilética que dure mais de 10 minutos, é pouco provável que haja remissão, sem tratamento farmacológico (56). Deve-se diferenciar o SE das crises epiléticas agrupadas (*cluster*) que são caracterizadas como duas ou mais crises epiléticas em um pe-

ríodo de 24 horas, que também necessitam de tratamento antiepiléptico imediato.

A atividade epilética prolongada causa danos cerebrais primários que originam complicações secundárias. A injúria primária pode ter várias causas, tais como hipoxemia, excitotoxicidade e isquemia (56). A excitotoxicidade é secundária à ativação excessiva dos receptores glutamatérgicos NMDA, levando a um influxo excessivo de íons cálcio para o meio intracelular e consequente ativação da cascata de apoptose.

Durante o SE, os pacientes podem desenvolver hipertensão, aumento do fluxo sanguíneo encefálico, hipoxemia, hipercarbica, hiperglicemia e acidose láctica. Os eventos descritos podem levar a edemaciação do parênquima encefálico e aumento de pressão intracraniana, o que pode resultar em herniações encefálicas (56).

Se não houver remissão da crise epilética, a pressão arterial tende a diminuir, e hipertermia, hipoglicemia, miólise, hipercalemia e arritmias cardíacas podem se desenvolver (2). Estas alterações podem ser ainda mais agravadas pelo tratamento agressivo com drogas antiepilépticas, as quais diminuem a pressão arterial e reduzem as frequências cardíaca e respiratória. A associação desses fatores pode levar à falência múltipla de órgãos. Se houver sinais clínicos de aumento da pressão intracraniana é indicado uso de manitol na dose de 1-2 g/kg, aplicado lentamente durante 15-20 minutos (6).

Objetivos do tratamento no *status epilepticus* (Figura 3)

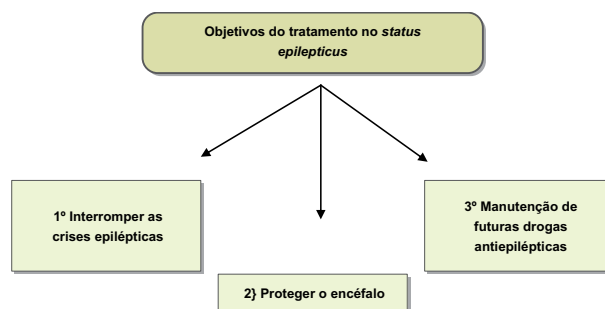


Figura 3 - Principais objetivos do tratamento no *status epilepticus*

Fase I: estabilizar o paciente

O estado de uma paciente com SE é considerado emergencial. Primeiramente, deve ser estabelecido suporte as vias aéreas, respiratórias e circulatórias. A concentração de oxigênio sanguíneo deve ser avaliada com um oxímetro de pulso e/ou hemogasometria arterial. Devem ser mensurados a pressão arterial e os níveis de eletrólitos sanguíneos (sódio, potássio, cálcio, cloreto), glicemia,

volume globular e proteínas totais. Contagem de células sanguíneas, bioquímica sérica e mensuração do nível sérico da droga antiepiléptica (caso o paciente já esteja sob terapia) devem ser também analisadas.

O animal deve receber oxigênio e fluidoterapia a base de 0,9%NaCl (10 ml/kg/h). A temperatura retal deve ser cuidadosamente monitorada e, caso haja hipertermia, esta deve ser minimizada. O tratamento do SE em si deve iniciar primeiramente com a aplicação de diazepam (0,5 mg/kg, IV ou 1 mg/kg, IV, se o animal já estiver recebendo fenobarbital), o qual começa a agir quase que imediatamente. Essa aplicação pode ser repetida por no máximo três vezes em um período de 24 horas e nunca deve exceder uma dose total de 3 mg/kg (2,6). Na ausência imediata de um acesso venoso, o diazepam pode ser aplicado por via retal (1 mg/kg ou 2 mg/kg se já estiver recebendo fenobarbital).

Se o animal não recebe tratamento prévio com o fenobarbital, o mesmo pode ser administrado em conjunto com o diazepam, pois sua ação pode levar até 20 minutos para iniciar enquanto o tempo de ação do diazepam dura apenas cerca de 20-30 minutos. Para iniciar uma monoterapia com fenobarbital pode-se administrar 20mg/kg em um período de 24 horas (dividida em doses múltiplas).

Se o paciente já estiver recebendo PB e as concentrações séricas estiverem inadequadas, deve-se administrar 1 mg/kg para cada $\mu\text{g/ml}$ que se deseja aumentar no plasma. Não se deve aumentar a dose muito rapidamente, e indica-se que os níveis séricos do PB sejam aumentados em no máximo 5 $\mu\text{g/ml}$ de cada vez.

Fase II: terapia de manutenção

Após controle inicial das crises deve-se instituir tratamento de manutenção com PB para um efeito antiepiléptico prolongado da seguinte maneira:

- Monoterapia em cães: 3-5mg/kg, duas vezes ao dia
- Se já estiver recebendo PB, administrar 1 mg/kg para cada $\mu\text{g/ml}$ sérico a ser elevado, até no máximo 5 $\mu\text{g/ml}$ de cada vez.

Se o animal não estiver respondendo ao PB, recomenda-se iniciar o uso do brometo de potássio como agente adjuvante, ou como monoterapia em casos em que o PB cause riscos ao animal:

- Iniciar com 600 mg/kg (100 mg/kg, a cada 24 horas, por 6 dias ou a cada 4 horas, até que uma dose total de 600 mg/kg seja alcançada). Após, manter uma dose de 40mg/kg uma vez ao dia ou 20 mg/kg duas vezes ao dia.

Fase III: tratar as crises epiléticas recorrentes

Se as crises continuam apesar dos tratamentos acima mencionados, pode-se tentar administrar o diazepam a uma taxa de infusão contínua de 0,5 mg/kg/h, ou midazolam, que apresenta menos comprometimento cardiovascular a 0,3 mg/kg/h (25).

Entretanto, torna-se difícil encontrar o medicamento mais apropriado já que após 30 minutos do início da crise, os receptores de GABA mudam a conformação de sua subunidade levando a refratariedade aos benzodiazepínicos. Isso ocorre, pois o diazepam liga-se a receptores GABA para aumentara abertura dos canais e hiperpolarizar a célula (23,24). Depois de uma atividade epilética prolongada, o GABA pode estar esgotado sendo assim o diazepam não terá efeito.

Nesses casos, pode-se infundir continuamente propofol, a 4-8mg/kg, i.v., lento até efeito desejado, seguido por 4-12 mg/kg/h (57). A retirada rápida de propofol pode induzir contraturas musculares, o que pode ser confundida com crises epiléticas e, portanto, outras terapias antiepilépticas não devem ser administradas.

Levetiracetam na dose de 60 mg/kg, i.v., seguido de 20 mg/kg, três vezes ao dia pode ainda ser utilizado (49). A ketamina, um antagonista NMDA, também vem sendo uma alternativa promissora. A dose de ketamina é de 5 mg/kg, i.v. em bolus, em seguida, 5 mg/kg /h em infusão contínua pode ser uma alternativa (58).

A dificuldade para todos os tratamentos mencionados é detectar se a atividade epilética cessou e, para isso, o único método confiável seria o traçado encefalográfico.

Fase IV: anestesia prolongada

Quando todas as alternativas falharem, pode-se tentar a indução de coma por um período de no mínimo 12 horas com agentes anestésicos gerais intravenosos (barbitúricos ou não) ou inalatórios. Neste caso a utilização de respiradores mecânicos e monitoração constante do paciente devem ser fornecidas.

O SE é uma condição grave, potencialmente fatal, que requer uma intervenção rápida do médico veterinário. Deve-se buscar um protocolo de tratamento preventivo que ajude amenizar a gravidade e a frequência das crises no futuro.

Sucesso e falha na terapia antiepiléptica

O sucesso na terapia antiepiléptica só será obtido com o manejo adequado do paciente que inclui a escolha correta do fármaco, orientação adequada e cooperação do proprietário, tratamento concomitante da afecção base, quando presente, e mensurações constantes da concentração sérica das drogas (2,6).

Diante disso, antes de se iniciar uma terapia antiepiléptica, deve-se conscientizar os proprietários de que o sucesso não implica em remissão completa dos episódios epiléticos, e que isso dificilmente será alcançado (6).

Deve-se ainda frisar que a dose prescrita não deve de maneira alguma ser alterada sem consulta prévia, mesmo quando o animal não estiver apresentando mais crises epiléticas. Ajustes na dosagem e associação com outros

fármacos podem ser necessários para que se obtenha melhor controle.

Se todos esses cuidados forem tomados um sucesso terapêutico possivelmente será conquistado. Contudo, animais com doenças progressivas e os portadores de epilepsias refratárias podem ainda, não responder adequadamente ao tratamento (2,6).

Sabemos que o tempo de sobrevida de uma paciente epiléptica pode ser menor. Entretanto, se as crises epilépticas estiverem bem controladas, o paciente terá uma vida normal. Cabe a nós, médicos veterinários juntamente com os proprietários, zelar pela qualidade de vida de nosso paciente, a fim de se evitar a eutanásia precipitada de pacientes epilépticos.

Considerações Finais

O tratamento de animais com crise epiléptica é uma situação que exige comprometimento dos clínicos e do proprietário. A utilização de novas DAEs na medicina humana chama atenção dos médicos veterinários que procuram novas terapias para as epilepsias de difícil controle. Entretanto, o sucesso terapêutico é dependente de vários fatores, que vão desde a escolha adequada do fármaco à correta monitoração do paciente. Apesar da incessante procura por novas DAEs a terapia com fenobarbital e brometo de potássio em cães, quando utilizada de forma correta, permite um bom controle das crises epilépticas.

Referências

- Chandler K. Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *Vet J.* 2006;172(2):207-17.
- Thomas WB. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010;40:161-79.
- Fisher RS, Van Em de Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46(4):470-2.
- Jaggy A, Bernardini M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings; *J Small AnPract.*1998; 39:23-9.
- De Lahunta A, Glass E. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology.* 3 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
- Dewey CW. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small AnimPract.*2006;36:1107-27.
- Volk HA, Matiasek LA, LujánFeliu-Pascual A, Platt SR, Chandler KE. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. *Vet J.* 2008;176(3):310-9
- Podell M. Antiepileptic drug therapy. *Clin Tech: Small Anim Pract.* 1998;13(3):185-92.
- Heynold Y, Faissler D, Steffen F, Jaggy A. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *J Small Anim Pract.* 1997, 38(1): 7-14.
- Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia.* 1997;38(8):859-80.
- Lorenz MD, Coates JR, Kent M. *Handbook of veterinary neurology.* 5ª ed. St Louiz: Saunders Elsevier, 2011
- Platt SR.; Olby NJ. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology.* 3. ed. England, British Small Animal Veterinary Association, 2004. 432p
- Jacobs G, Calvert C, Kaufman A. Neutropenia and thrombocytopenia in three dogstreated with anticonvulsants. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;212(5):681-4.
- Khoutorsky A, Bruchim Y. Transient leucopenia, thrombocytopenia and anemia associated with severe acute phenobarbital intoxication in a dog. *J Small AnimPract.*2008; 49:36-9.
- March PA, Hillier A, Weisbrode SE, Mattoon JS, Johnson SE, DiBartola SP, et al. Superficial necrolytic dermatitis in 11 dogs with a history ofphenobarbital administration (1995-2002). *J Vet Intern Med.* 2004;18(1):65-74.
- Kube SA, Vernau KM, LeCouteur RA. Dyskinesia associated with oralphenobarbital administration in a dog. *J Vet Intern Med.* 2006;20(5):1238-40.
- Dayrell-Hart B, Steinberg SA, VanWinkle TJ, Farnbach GC. Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc.* 1991;15;199(8):1060-6.
- Podell M, Fenner WR. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy.*J Vet Intern Med.* 1993;7(5):318-27.
- Yohn SE, Morrison WB, Sharp PE. Bromide toxicosis (bromism) in a dog treatedwith potassium bromide for refractory seizures. *J Am Vet Med Assoc.* 1992;201(3):468-70
- Gaskill CL, Cribb AE. Pancreatitis associated with potassiumbromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J.* 2000;41(7):555-8.
- Trepanier LA, Babish JG.Effect of dietary chloride content on the eliminationof bromide by dogs. *Res Vet Sci.* 1995;58(3):252-5.
- Knowless K. Idiopathic epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract.,* v.13, n.3, p.144-151, 1998
- March PA, Podell M, Sams RA. Pharmacokinetics and toxicity of bromide following high-dose oral potassium bromide administration in healthy Beagles.*J Vet Pharmacol Ther.* 2002;25(6):425-32.
- Löscher W, Frey HH. Pharmacokinetics of diazepam in the dog.*Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1981, 254(2):180-95.
- Frey HH, Philippin HP, Scheuler W. Development of tolerance to the anticonvulsant effect of diazepam in dogs.*Eur J Pharmacol.* 1984, 104(1-2):27-38.
- Podell M. The use of diazepam per rectum at home for the acute management of cluster seizures in dogs. *J Vet Intern Med.* 1995, 9(2): 68-74.
- Leppik IE, Patterson E, Hardy B, Cloyd JC. Canine status epilepticus: Proof of principle studies. *Epilepsia.* 2009;50(Suppl 12):14-5.
- Podell M. Seizures in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996, 26(4):779-809.
- Chandler K. Treatment and monitoring of epilepsy in dogs. In *Practice.*2011, 33:98-104.
- Lowrie M. Canine epilepsy: The drugs don't work. *Irish Vet J.* 2010; 63:237-242.
- Govendir M, Perkins M, Malik R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Aust Vet J.* 2005;83(10):602-8
- Radulovic LL, Turck D, Von Hodenberg A, Vollmer KO, McNally WP, DeHart PD, et al. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice,rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos.* 1995;23(4):441-8.
- Platt SR, Adams V, Garosi LS, Abramson CJ, Penderis J, De Stefani A, et al. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Vet Rec.* 2006;23-30;159(26):881-4.
- Salazar V, Dewey CW, Schwark W, Badgley BL, Gleed RD, Horne W, et al. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs.*Vet Anaesth Analg.* 2009;36(6):574-80.
- Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia.* 2004;45(Suppl 6):13-8.
- Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Levine JM, Badgley BL, Ducoté JM, Silver GM, et al. Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 2009;235(12):1442-9.
- Kaminski RM, Matagne A, Leclercq K, Gillard M, Michel P, Kenda B, et al. SV2A protein is a broad-spectrum anticonvulsant target: functional correlation between protein binding and seizure protection in models of bothpartial

- and generalized epilepsy. *Neuropharmacology*.2008;54(4):715-20.
38. Moore SA, Muñana KR, Papich MG, Nettifee-Osborne JA. The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. *J Vet Pharmacol Ther*. 2011;34(1):31-4.
 39. Dewey, C. W., Bailey, K. S., Boothe, D. M., Badgley, B. L. and Cruz-Espindola, C. Pharmacokinetics of single-dose intravenous levetiracetam administration in normal dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. 2008;18:153-157.
 40. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*.2000, 41:3-9.
 41. Huguenard JR. Neuronal circuitry of thalamocortical epilepsy and mechanisms of antiabsence drug action. *Adv Neurol*.1999. 79:991-9.
 42. Remy S, Urban BW, Elger CE, Beck H. Anticonvulsant pharmacology of voltage-gated Na⁺ channels in hippocampal neurons of control and chronically epileptic rats. *Eur J Neurosci*. 2003, 17(12):2648-58.
 43. Waugh J, Goa KL. Topiramate: as monotherapy in newly diagnosed epilepsy. *CNS Drugs*. 2003, 17(13):985-92.
 44. Streeter AJ, Stahle PL, Holland ML, Pritchard JF, Takacs AR. Pharmacokinetics and bioavailability of topiramate in the beagle dog. *Drug Metab Dispos*. 1995, 23(1):90-3.
 45. Ruehlmann D, Podell M, March P. Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. *J Small Anim Pract*. 2001;42(8):403-8.
 46. Ito T, Hori M, Masuda Y, Yoshida K, Shimizu M. 3-Sulfamoylmethyl-1,2-benzisoxazole, a new type of anticonvulsant drug. *Electroencephalographic profile*. *Arzneimittelforschung*. 1980;30(4):603-9.
 47. Dewey CW, Guiliano R, Boothe DM, Berg JM, Kortz GD, Joseph RJ, et al. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2004;40(4):285-91.
 48. Von Klopman T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract*. 2007;48(3):134-8.
 49. Boggs JC, Nowack WJ, Drinkard CR. Analysis of the "honeymoon" effect in adult epilepsy patients. *Epilepsia*. 2000. 41:222.
 50. French J, Di Nicola S, Arrigo C. Fast and sustained efficacy of levetiracetam during titration and the first 3 months of treatment in refractory epilepsy. *Epilepsy*.2005, 26:1304-07.
 51. Von-Klopman T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract*. 2007, 48(3):134-8.
 52. Muñana KR, Vitek SM, Tarver WB, Saito M, Skeen TM, Sharp NJ, et al. Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy indogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2002;221(7):977-83.
 53. Speciale J, Stahlbrodt JE. Use of ocular compression to induce vagalstimulation and aid in controlling seizures in seven dogs. *J Am Vet Med Assoc*.1999;214(5):663-5.
 54. Likhodii SS, Serbanescu I, Cortez MA, Murphy P, Snead OC 3rd, Burnham WM. Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Ann Neurol*. 2003;54(2):219-26.
 55. Puchowicz MA, Smith CL, Bomont C, Koshy J, David F, Brunengraber H. Dog model of therapeutic ketosis induced by oral administration of R,S-1,3-butanedioldiacetoacetate. *J NutrBiochem*. 2000;11(5):281-7.
 56. Li T, Rena G, Kaplanb DL, Boison D. Human mesenchymal stem cell grafts engineered to release adenosine reduce chronic seizures in a mouse model of CA3-selective epileptogenesis. *Epilepsy Res*. 2009; 84:238-41.
 57. De Lorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia*. 1999;40(2):164-9.
 58. Claasen J; et al. Treatment of Refractory Status Epilepticus with Pentobarbital, Propofol, or Midazolam: A Systematic Review. *Epilepsia*.2002, 43(2):146-153
 59. Serrano S, Hughes D, Chandler K. Use of ketamine for the management of refractory status epilepticus in a dog. *J Vet Intern Med*. 2006;20(1):194-7.

Recebido para publicação em: 28/09/2011.
Enviado para análise em: 28/09/2011.
Aceito para publicação em: 06/10/2011.

Curso Avançado em Acupuntura Veterinária

Estudar, trabalhar, sair de casa, alimentação, despende recursos...
Fatores estes limitantes em nosso crescimento profissional

Professores reconhecidos com mais de dez anos de vivências acadêmicas em Acupuntura, uniram-se para criar este curso único, elaborado no propósito do maior aproveitamento dos conhecimentos.

O CTV, unido à certificação do Instituto Jacqueline Peker, oferece o lugar ideal que propicia, com conforto e lazer, a aquisição dos conhecimentos profissionais.

Incluso: Hospedagem, refeição nos 26 módulos dos estudos.

Consulte as diretrizes e grade curricular

Secretarias: Botucatu (014) 38139991 / Campinas (019) 32080993 www.veterinariaholistica.com.br

Anio: Patricia Vadilietti



PegLeve

modelo específico

o mais leve na categoria

VetCar[®]

Pat. Marc.

Aparelho de Fisioterapia Veterinária

Evite constrangimentos:
não deixe seu cliente ficar sabendo tarde demais ou por outros meios dos benefícios do VetCar e PegLeve

CONSULTE-NOS




Em muitos casos, o uso do VetCar é a única forma do paciente voltar a andar por si só.

Caixa Postal 1040 - CEP 16600-971 - Botucatu - SP - Brasil
Suporte Veterinário: (14) 9798-9123 Fone/Fax: (14) 3881-1658
www.vetcar.com.br vetcar@vetcar.com.br - nos EUA: www.4cats.com
Veterinário responsável: Eduardo Diniz - CRMV-SP: 7054

Há 40 anos no mercado dos EUA e Europa, sendo o único reconhecido cientificamente através de tese de mestrado no Brasil

CONSULTE-NOS