

Aspectos terapêuticos de cães com diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática

Therapeutic Aspects of Dogs with Presumptive Diagnosis of Idiopathic Epilepsy

Graciane Aiello¹, Amanda Oliveira de Andrades¹, Angel Ripplinger¹, Dakir Polidoro¹, Rafael Oliveira Chaves¹, Priscila Ferreira² & Alexandre Mazzanti³

ABSTRACT

Background: Epilepsy is a chronic neurological condition characterised by recurrent epileptic seizures. Various antiepileptic drugs are used for the management of canine idiopathic epilepsy. Phenobarbital is the drug of choice for long-term treatment in dogs. Although it is well tolerated, phenobarbital can cause liver injury if administered alone or in combination with other drugs. Therefore, the main of this study was to identify dogs with presumptive diagnosis of idiopathic epilepsy and information about the antiepileptic drugs, the dose and frequency of administration, period of treatment, frequency of the seizure before and after start the treatment, complementary exams and adverse effects.

Materials, Methods & Results: In this study were included 21 dogs with idiopathic epilepsy. All dogs were examined and having blood taken for blood count, biochemical tests (ALT, AST, AP, total protein, albumin, creatinine, urea, amylase, lipase, cholesterol and triglycerides), measurement of serum phenobarbital and/or potassium bromide and, some dogs, free T4 by dialysis and canine TSH. In this study, it was observed monotherapy (phenobarbital) in 76.19% (16/21), double therapy (phenobarbital and potassium bromide) in 19.05% (4/21) and triple therapy (phenobarbital, potassium bromide and gabapentin) in 4.76% (1/21) of dogs. The phenobarbital was used as monotherapy with dose between 1.4 and 12 mg kg⁻¹ and the median of serum concentration was 26.41 µg kg⁻¹. There was significant reduction in the frequency of the seizure after start the treatment. There was refractory to antiepileptic drugs in two dogs (9.5%). In blood analysis, there was increase serum activities of AP (23.81%) and ALT (14.20%), decrease total protein (42.29%), hypoalbuminemia (9.5%) and it was not increased AST activities. The main adverse effects were nodular liver damage and hypothyroidism.

Discussion: In most cases of dogs with idiopathic epilepsy, monotherapy is preferred, because it tends to avoid complications that may arise from drug interactions and may also improve compliance by providing a simple treatment regimen. In this study, the phenobarbital controlled the seizures when used as monotherapy. It is considered success of an antiseizure drug when there is a reduction of seizure frequency by at least 50%, with minimal drug side effects. Approximately 20-30% of dogs with epilepsy do not have satisfactory seizure control or experience intolerable adverse effects with appropriate conventional medical treatment. In this study, there was refractory to antiepileptic drugs in 9.5%, one dog treated with phenobarbital and other with phenobarbital and potassium bromide. The long-term use of phenobarbital causes increase in liver enzymes, ALT and, mainly, ALP, these are attributed to enzymatic induction and to low degree of liver damage. ALT and AP increased the values and this does not necessarily indicate clinically significant liver damage or the need to stop therapy. The risk of liver toxicity appears to be greater with concentrations higher than 35 µg mL⁻¹ or when multiple potentially hepatotoxic drugs are used. Other factors associated to the long-term use of anticonvulsant, such phenobarbital, potassium bromide or both, for the treatment of idiopathic epilepsy in dogs is acute pancreatitis and hypothyroidism. In this study, it was not observed acute pancreatitis, but there were two dogs with hypothyroidism. The long-term use of phenobarbital did not cause significant side effects, even with changes in the biochemical tests.

Keywords: seizure, phenobarbital, potassium bromide, adverse effects, clinical neurology.

Descritores: crise, fenobarbital, brometo de potássio, efeitos adversos, neurologia clínica.

INTRODUÇÃO

Epilepsia idiopática é uma afecção neurológica crônica caracterizada por crises epiléticas recorrentes com prevalência que varia entre 0,5% e 5,7% [19]. Para o controle das crises epiléticas em cães, o fenobarbital e o brometo de potássio são os fármacos de escolha [25]. O fenobarbital é utilizado com mais frequência, pois o controle das crises é obtido mais rápido que o brometo de potássio e demais fármacos disponíveis no Brasil [8].

Diversos efeitos adversos foram relatados pela utilização crônica dos fármacos antiepiléticos, sendo necessário o acompanhamento periódico do paciente para um adequado tratamento [26]. No Brasil, poucos são os artigos que demonstraram estudos sobre a epilepsia idiopática em cães, referente à idade de início das crises, o número de crises, os fármacos antiepiléticos empregados, bem como o acompanhamento em longo prazo da eficácia clínica e dos efeitos adversos [7,15].

Diante disso, o objetivo deste estudo foi identificar cães com diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática atendidos, durante uma década (entre janeiro de 2005 e fevereiro de 2015), pelo Serviço de Neurologia do Hospital Veterinário Universitário (HVU) da UFSM e obter informações a respeito do fármaco antiepilético utilizado, da dose, da frequência de administração, do tempo de tratamento, das quantidades de crises epiléticas antes e após a instituição da terapia, dos exames complementares e dos efeitos adversos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento experimental

Foram revisados e selecionados os registros de cães atendidos pelo Serviço de Neurologia do Hospital Veterinário Universitário da Instituição, durante uma década (janeiro de 2005 - fevereiro de 2015), pelo Serviço de Neurologia do Hospital Veterinário Universitário (HVU) da UFSM, com histórico de crises epiléticas recorrentes e diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática e que estavam em tratamento domiciliar com fármacos antiepiléticos por no mínimo um ano.

Metodologia

Dos pacientes selecionados, foi realizado contato telefônico, por um único médico veterinário, com os tutores para solicitar o agendamento de uma avaliação clínica e realização de exames laboratoriais

e ultrassonográfico. Foi solicitado jejum alimentar de 12 h previamente à consulta e padronizado o horário de coleta de sangue uma hora antes da administração do fármaco antiepilético. Para o contato telefônico, foi pré-estabelecida a realização de cinco tentativas em diferentes turnos, sendo excluídos os casos em que não foi possível realizar o contato neste período.

Histórico clínico

Durante a consulta clínica, cada tutor foi questionado sobre: a idade de início das crises epiléticas; o número de crises que o paciente apresentou antes do início do tratamento; qual a duração das crises epiléticas; o fármaco antiepilético administrado, a dose, a frequência de administração, o tempo de tratamento, se não esqueceu ou atrasou a medicação nos últimos 21 dias; se apresentou crises epiléticas agrupadas (cluster), ou seja, mais de uma crise em menos de 24 h ou crises epiléticas com duração superior a 5 min (estado epilético) [24] e qual a frequência das crises após o início do tratamento.

Tratamento

Os cães foram medicados com fenobarbital, como fármaco antiepilético de primeira escolha, na dose de 2,5 mg kg⁻¹ a cada 12 h. As doses foram alteradas individualmente de acordo com o número de crises epiléticas e com os valores da concentração sérica. Foi estabelecido o nível sérico terapêutico do fenobarbital entre 25 e 35 µg mL⁻¹ [26]. Foi considerado satisfatório o controle das crises epiléticas quando houve a redução de 50% da frequência após o início do tratamento [18].

Os pacientes que apresentaram controle insatisfatório e estavam sendo tratados com fenobarbital, com a concentração sérica no limite máximo dos níveis terapêuticos (35 µg mL⁻¹), foram considerados refratários ao tratamento com esse fármaco [24]. Foi instituída, nesses pacientes, a associação do brometo de potássio na dose de 30 mg kg⁻¹ a cada 24 h, cujos valores séricos terapêuticos foram considerados entre 100 e 300 mg dL⁻¹.

O fármaco de terceira escolha foi a gabapentina, na dose inicial de 10 mg kg⁻¹, a cada 8 h [16]. A gabapentina foi acrescentada quando o cão estava sendo medicado com o fenobarbital associado ao brometo de potássio, ambos com a concentração sérica no limite superior aos níveis terapêuticos e as crises epiléticas controladas insatisfatoriamente.

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais incluíram hemograma, dosagem da concentração sérica do fenobarbital e/ou brometo de potássio, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), albumina, proteínas totais, creatinina, ureia, colesterol e triglicerídeos, cujos valores de referência foram descritos na literatura [9].

Os cães que apresentaram aumento nos níveis de colesterol e triglicerídeo, associados aos sinais clínicos sugestivos de hipotireoidismo (sobrepeso, letargia, alterações dermatológicas e/ou neurológicas), foram realizada a dosagem de T4 livre por diálise e TSH canino.

Análise estatística

Os dados obtidos foram avaliados por análise descritiva e de variância de uma via (ANOVA) e teste F sobre o modelo de parcela subdividida no tempo de tratamento e em caso significativo foi aplicado o teste Tukey de comparação de médias. O nível de significância foi de $P < 0.05$.

RESULTADOS

A média de idade para o início das crises epiléticas, o número de crises antes de iniciar o tratamento, o tempo entre o início das crises epiléticas e do diagnóstico presuntivo e os tipos de fármacos empregados no tratamento dos 21 cães deste estudo estão representados na Tabela 1.

O fenobarbital como monoterapia controlou as crises epiléticas (redução de 50% das crises) em 76,2% (16/21) dos pacientes deste estudo. Somente em quatro (19%) foi necessário associar com brometo de potássio e, em um cão (4,8%), também foi adicionada a gabapentina.

A dose de fenobarbital variou de 1,4 a 12 mg kg^{-1} , com média de 4,6 mg kg^{-1} com administração a cada 12 h. Em 28,57% dos cães medicados com fenobarbital, a dose estava entre 1,4 e 3 mg kg^{-1} ; 57,14% entre 3,1 e 6 mg kg^{-1} ; 14,29% acima de 6 mg kg^{-1} . A concentração sérica do fenobarbital foi em média de 26,41 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (10,2 a 70,6 $\mu\text{g mL}^{-1}$).

Foi observado aumento da FA em 23,81% (31 a 1079 UI L^{-1}) (5/21) dos cães, ALT em 14,29% (3/21) e sem aumentos nos níveis da AST (Tabela 2) [24].

Não foi verificada diferença significativa nos valores da ALT e da FA entre as doses, as concentrações séricas e nem entre os tempos de tratamento ($P= 0,67$ e $P= 0,18$, respectivamente).

DISCUSSÃO

Como demonstrada na Tabela 1, a média de idade dos 21 cães incluídos neste estudo para o início das crises epiléticas foi de 3,4 anos (2 meses a 10 anos), semelhante ao descrito por outros autores, em que variou de 3 a 5 anos de idade [16,24]. Em 19,04% (4/21) dos cães a idade foi inferior a 1 ano e 23,8% (5/21) superior a 5 anos de idade. Portanto, cerca de 57,1% dos cães tiveram diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática entre 1 e 5 anos.

O número de crises antes de iniciar o tratamento pode variar entre 2 e 30 episódios, sendo observado melhor controle em cães que tiveram o início tardio e com menos crises epiléticas antes do início do tratamento [13]. Neste estudo, a média de crises epiléticas antes do início do tratamento foi 25,7 (1 a 90 crises) [Tabela 1].

O tempo entre o início das crises epiléticas e do diagnóstico presuntivo foi de 71 dias, havendo uma grande variação, de um a 370 dias (Tabela 1). Um estudo demonstrou que a média de dias da primeira crise epilética até o diagnóstico, em cães, foi de 150 dias (38 a 360 dias) e com duração média da afecção até o início do tratamento de 67,5 dias (30 a 180 dias) [20].

Para o controle das crises epiléticas, a monoterapia é preferida a associação de fármacos, pois evita interações farmacológicas, apresenta uma previsibilidade das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco, reduz a probabilidade de ocorrerem efeitos adversos e tem um menor custo [26]. Neste estudo, foi instituída a monoterapia em 76,19% (16/21), terapia dupla em 19,05% (4/21) e terapia tripla em 4,76% (1/21) dos cães (Tabela 1). Os autores desse trabalho recomendam o tratamento inicial com um único fármaco, tentando utilizar a máxima dose permitida de acordo com a concentração sérica terapêutica antes de incluir um segundo fármaco no protocolo terapêutico [10].

O uso do fenobarbital mostrou-se eficiente no controle das crises em 76,19% (16/21) dos pacientes deste estudo. A efetividade do fenobarbital, como único fármaco, pode acontecer em 60 a 80% dos cães com epilepsia idiopática, desde que a concentração sérica esteja dentro do intervalo terapêutico preconizado [21,27]. Por outro lado, há relatos que aproximadamente 20 a 50% dos cães com epilepsia idiopática e tratados com fenobarbital apresentaram ineficácia ao tratamento, mesmo na concentração sérica ideal para

a espécie [22]. Deste modo, quando houver refratariedade a um fármaco, necessita-se de uma combinação com um fármaco de segunda escolha, com o brometo de potássio, fato ocorrido em 19,05% dos cães do presente estudo. Somente um cão deste estudo, que não houve controle das crises com a associação do fenobarbital e do brometo de potássio, foi necessária a associação com a gabapentina [12].

Neste trabalho, a dose de fenobarbital variou de 1,4 a 12 mg kg⁻¹, com média de 4,6 mg kg⁻¹ com administração a cada 12 h. Foi observado que em 28,57% dos cães medicados com fenobarbital a dose estava entre 1,4 e 3 mg kg⁻¹; 57,14% entre 3,1 e 6 mg.kg⁻¹; 14,29% acima de 6 mg.kg⁻¹ (Tabela 1). Em outro trabalho, a média das doses foi de 2,7 mg kg⁻¹, sendo que 73,9% dos cães estavam sendo administrados 2 mg.kg⁻¹ e 9,1% com doses acima de 6 mg.kg⁻¹ [27].

A concentração sérica do fenobarbital foi em média de 26,41 µg mL⁻¹ (10,2 a 70,6 µg mL⁻¹). Dos pacientes que apresentaram controle satisfatório das crises epiléticas, a concentração sérica média foi 25,78 µg mL⁻¹. Doze cães (57,14%) tiveram a concentração sérica do fenobarbital dentro do intervalo terapêutico preconizado (25 a 35 µg mL⁻¹) e 2 (9,52%) acima (44 e 70,6 µg mL⁻¹, respectivamente). Seis cães (28,57%), no entanto, a concentração abaixo dos valores de referência (10,2 a 17,4 µg mL⁻¹), sendo 1 (16,6%) associado ao brometo de potássio e outro ao brometo de potássio e à gabapentina.

Neste estudo, foi observada uma correlação positiva entre a dose e a concentração sérica de fenobarbital ($r = 0,77$). Embora exista uma alta correlação entre a concentração sérica de fenobarbital e a dose administrada, neste estudo, foi encontrada variação da concentração sérica em relação à dose (Figura 1). Essas mudanças podem ser decorrentes das alterações nas concentrações séricas do fenobarbital livre e daquele ligado à proteína, uma vez que só a porção livre do fenobarbital sérico atravessa a barreira hematoencefálica e desencadeia a ação antiepiléptica [6]. As alterações acontecem naturalmente nos pacientes e a porção de fenobarbital livre não pode ser determinada com base nos níveis do fenobarbital total [23]. Portanto, é fundamental acompanhar a concentração sérica nos pacientes tratados com fármacos antiepilépticos.

O objetivo do tratamento com fármacos antiepilépticos é ocasionar a redução das crises epiléticas ($\leq 50\%$ das crises) [20], já que a remissão não é alcançada em aproximadamente 33,3% dos cães com epilepsia [2] e continuarão com crises, mesmo sendo realizada a terapia correta com os fármacos antiepilépticos [22]. Neste estudo, foi observado que 90,48% (19/21) dos cães tinham uma média de 25,7 crises epiléticas por mês antes do tratamento e, após o início da terapia, houve uma redução significativa ($P < 0,01$) para 0,4 crises/mês, ou seja, bem inferior ao preconizado pela literatura após início do tratamento [18].

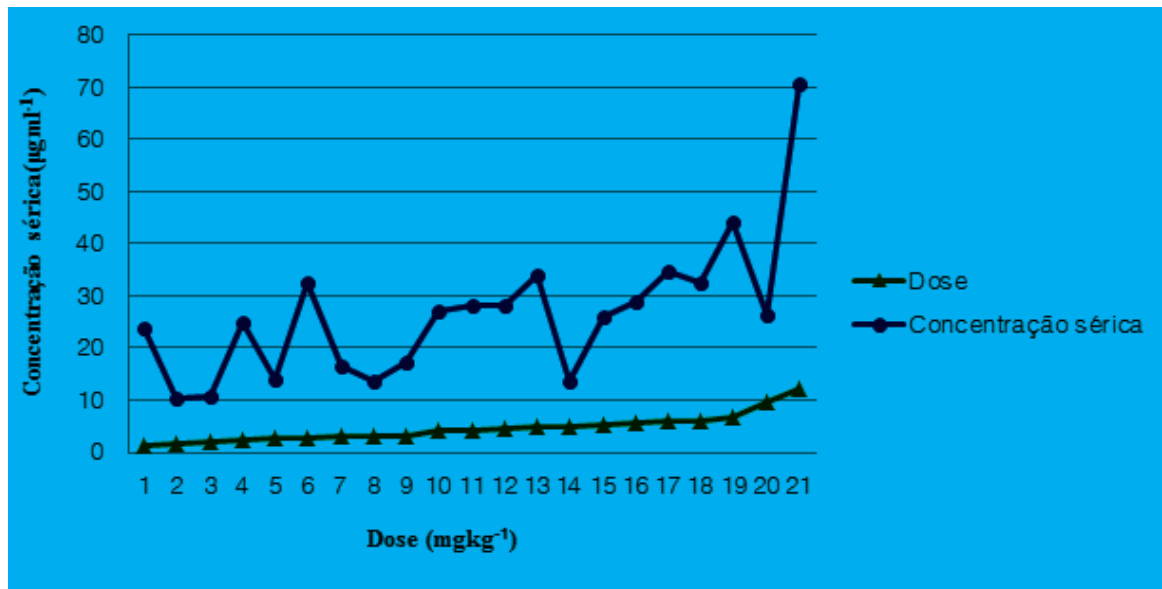


Figura 1. Variação da concentração sérica em relação a dose de fenobarbital em 21 cães com diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática.

Dos 2 (9,5%) cães que não apresentaram resposta satisfatória ao tratamento, um estava sendo tratado com fenobarbital e o outro com fenobarbital associado ao brometo de potássio. A concentração sérica de ambos estava dentro do intervalo de referência para a espécie ($34,8 \mu\text{g mL}^{-1}$, e $32,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $289 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente) [Tabela 1]. Estes pacientes continuaram apresentando a mesma frequência de crises epiléticas, sendo considerados refratários ao tratamento. Algumas pesquisas relataram refratariedade em 25 a 30% dos cães com epilepsia aos antiepiléticos convencionais [18,26]. Novos fármacos têm sido desenvolvidos, como o levotiracetam e a zonizamida. No entanto, o custo e a falta de comercialização no Brasil, impediram a sua utilização nos pacientes desta pesquisa.

Foi observado que 19% (4/21) dos cães apresentaram remissão das crises epiléticas. Este dado está de acordo com outro estudo, a qual determinou que a remissão das crises epiléticas ocorre apenas em 15 a 24% [3]. Porém, alguns autores constataram remissão das crises, cães sem crises epiléticas por mais de 6 meses de observação, após o início do tratamento [4] e outros com mais de 2 anos [3]. No presente estudo, 2 cães apresentaram remissão das crises num período de 12 meses e 2 (9,5%) tiveram remissão após 8 e 5 anos de tratamento (Tabela 1), respectivamente.

Um dos fatores que interfere na probabilidade de ocorrer a remissão das crises epiléticas é a ocorrência de cluster e/ou estado epilético (Tabela 2). Este fator é mais importante quando comparado ao número de crises antes de iniciar o tratamento [20]. No atual estudo, foi observada a presença de cluster em 57,12% (12/21) dos cães, estado epilético em 14,28% (3/21) e 4,76% (1/21) manifestaram cluster e estado epilético (Tabela 1). As taxas de ocorrência destas alterações variam entre os estudos, sendo que há relatos de 38% a 60% de incidência de cluster [20] e 2,5% a 59% de estado epilético [17].

O uso prolongado do fenobarbital causa aumento das enzimas ALT e principalmente da FA em decorrência da indução enzimática e do baixo grau de lesão hepática [26]. Neste estudo, foi observado aumento da FA em 23,81% (31 a 1079 UI L^{-1}) (5/21) dos cães, ALT em 14,29% (3/21) e sem aumento nos níveis da AST (Tabela 2). Este dado está de acordo com estudos que relatam a FA ser a principal enzima a apresentar valores aumentados em pacientes tratados com fenobarbital [26,27].

Apenas em um paciente foi observado, nas imagens do exame ultrassonográfico, sinais compatíveis com lesões hepáticas nodulares, porém sem sinais clínicos de hepatopatia. Portanto, o aumento dos valores da ALT e da FA nem sempre significará lesão hepática. O aumento da FA e da ALT cinco vezes superior aos valores de referência pode estar relacionado a lesão hepática, o que não ocorreu em alguns cães deste estudo, mesmo com níveis enzimáticos superiores ao limite recomendado [24].

Não foi observada diferença significativa nos valores da ALT e da FA entre as doses, as concentrações séricas e nem entre os tempos de tratamento ($P = 0,67$ e $P = 0,18$, respectivamente). Este dado difere de um estudo, ao qual mencionou que o aumento nos valores das enzimas hepáticas foi relacionado com o aumento da dose do fenobarbital [1]. Já em outra pesquisa, verificou-se aumento de FA somente em 9,2% ($n = 11$) dos cães, sendo que em 35,6% dos cães, a dose do fenobarbital era de 2 mg kg^{-1} e 81,8% de 6 mg kg^{-1} [27].

Neste estudo, 42,86% (9/21) apresentaram diminuição da proteína total e 9,5% (2/21) hipoalbuminemia (Tabela 2). Um dos cães com hipoalbuminemia estava em tratamento com fenobarbital há 41 meses, os níveis da albumina eram normais no início do tratamento e o cão não apresentava sinais clínicos de hepatopatia.

Outro animal, deste estudo, desenvolveu cirrose hepática secundária (diagnosticado por biopsia hepática) aos fármacos antiepiléticos (carbamezepina e fenobarbital) utilizados durante 3 anos, sem o acompanhamento de um médico veterinário. O valor da albumina era de $0,98 \text{ mg dL}^{-1}$ e a concentração sérica do fenobarbital era $81 \mu\text{g mL}^{-1}$. Foi alterado o tratamento com os fármacos antiepiléticos, sendo suspensa a carbamezepina, a dose do fenobarbital reduzida e a inclusão do brometo de potássio.

O paciente apresentou remissão dos sinais clínicos de hepatopatia, mas a hipoalbuminemia persistiu, porém com valores mais elevados ($1,29 \text{ mg dL}^{-1}$). Esta paciente está em tratamento há cinco anos com este protocolo e apresenta uma boa qualidade de vida. Não foi observada diferença significativa entre as doses ($P = 0,19$; $P = 0,08$, respectivamente), as concentrações séricas ($P = 0,54$; $P = 0,39$) e os tempos de tratamento ($P = 0,99$; $P = 0,77$). Este dado está de acordo com um estudo ao qual afirmou que altas doses de fenobarbital interferem na síntese da albumina e, conseqüente, causa

Tabela 1. Distribuição dos 21 cães com diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática quanto a raça, idade de início de crises epiléticas, total de crises antes do tratamento, frequência das crises após o tratamento, presença de cluster e/ou estado epilético, tempo total de tratamento, dose do fenobarbital, dose do brometo de potássio, dose da gabapentina, concentração sérica do fenobarbital e do brometo de potássio.

	Raça	Idade de início epilepsia	Tempo até diagnóstico (dias)	Total de crises antes de tratar	Crises após o tratamento (vezes/mes)	Cluster ou Estado epilético (EE)	Tempo total de tratamento (meses)	Dose Fenobarbital (mg kg ⁻¹)	Dose Brometo potássio (mg kg ⁻¹)	Dose Gabapentina (mg kg ⁻¹)	Concentração sérica Fenobarbital (µg mL ⁻¹)	Concentração sérica brometo de potássio (µg mL ⁻¹)
1	Bulldogue	2a	122	4	0 (Remissão)	Não	12	1,82			23,7	
2	Pinscher	3a	370	25	0 (Remissão)	Não	96	1,85			10,2	
3	Pinscher	2a	335	5	0,2	Cluster	20	3,12			10,8	
4	Poodle	6a	1	1	0,01	Não	60	2,7	46,87		25	410
5	Lhasa Apso	9a	1	20	0,33	Cluster	12	3,1			14,1	
6	Pitt Bull	1a	10	4	0,9	E.E	40	3,2			32,4	
7	Poodle	3m	5	30	0,02	Cluster	48	1,4	30,9		16,6	265
8	Yorkshire	3a	1	1	0,04	EE	84	2,5			13,5	
9	Labrador	1a	1	20	1	Cluster	48	5,17	60,97	10	17,4	222
10	Poodle	6m	90	50	0,33	Cluster	18	9,47			26,9	
11	SRD	6 a	183	90	0 (Remissão)	Cluster	12	4,11			28,3	
12	Poodle	1a	10	2	0,83	Cluster e EE	48	4,57			28,09	
13	São Bernardo	1a	274	10	0,15	Cluster	41	4,3			33,9	
14	Teckel	1a	1	15	0,04	Cluster	48	5,5			13,5	
15	SRD	1a	2	5	0,14	Cluster	63	2,8			25,9	
16	Poodle	1a	1	1	1	Cluster	48	5,99			28,8	
17	SRD	1a	30	5	1	Não	12	4,76			34,8	
18	SRD	1a	30	6	2	Não	48	5,9	35		30	289
19	SRD	1a	21	3	0,16	Cluster	36	12			44	
20	Pinscher	1a	1	3	0,16	EE	18	5	52,6		26,2	312
21	Teckel	1a	2	3	0,28	Cluster	21	6,66			70,6	

Tabela 2. Distribuição dos exames complementares, como a ALT, FA, albumina, proteínas totais, colesterol, triglicérides, AST, Amilase, Lipase, T4 livre por diálise e TSH, e da afeção secundária à utilização crônica dos fármacos antiepilépticos de 21 cães com diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática.

Cão	ALT (U/L ⁻¹)	FA (U/L ⁻¹)	Albumina (g dL ⁻¹)	PT (g dL ⁻¹)	Colesterol (mg dL ⁻¹)	Triglicérides (mg dL ⁻¹)	AST (U/L ⁻¹)	Amilase (U/L ⁻¹)	Lipase (U/L ⁻¹)	T4 (µg dL ⁻¹)	TSH (µg dL ⁻¹)	Creatinina (mg dL ⁻¹)	Afeção secundária
1	21	48	2,7	4,6	151	115	22	408	730			1,1	
2	26	39	3,04	4,8	122	42	47	578	57			1,3	
3	95	33	2,6	3,5	91	58	51	572	179			0,9	
4	141	355	1,29	4,9	140	44	76	948	86			0,5	CH
5	32	557	2,54	7,05	220	115	28	2040	104	0,68	0,77	0,9	HIPO/HEPA
6	48	1079	3,44	9,1	172	110	30,97	1926	102			1,04	
7	45	188	3,27	6,28	215	64	54	888	88,83			0,87	
8	80	96	3,08	5,1	256	53	50	371	86			1	
9	140	31	2,99	5,34	179	66	79	682	68,19			1,08	
10	49	70	2,49	7,19	84	28	51	1980	269			0,92	
11	47	144	2,11	5,1	115	60	37	529	136			1	
12	146	120	3,43	6,06	164	43	73	670	67,02			0,98	
13	108	364	3,47	5,6	201	55	38	996	813			0,8	
14	64	55	3,4	5,8	198	80	96	336	138			0,56	
15	60	261	2,89	5,1	230	97	45	515	31			0,7	
16	370	362	2,82	5,37	115	195	78,8	1754	65,08			1	HEPA
17	115	1336	2,98	5	140	75	86	1043	181			1,2	
18	272	655	4,14	6,47	176	220	66	1234	123,38			0,55	
19	32	120	2,45	5,8	110	61	56	544	320			1,3	
20	148	217	2,98	5,43	231	62	82	672	67,25			0,67	
21	59	86	1,88	5,3	192	219	59	927	126	0,28	0,47	1,2	HIPO

AST: alanina aminotransferase; ASAT: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina e PT: proteínas totais, CH: cirrose hepática, HIPO: Hipotireoidismo, HEPA: Hepatopatia.

lesão hepática. Os autores deste trabalho utilizaram a albumina como marcador de função hepática [5], já que esta proteína é unicamente sintetizada no fígado [11].

Em 19,04% (4/21) dos cães desta pesquisa foi observado efeito adverso pela administração contínua dos fármacos antiepiléticos, sendo 2 (9,52%) com lesões nodulares no fígado [1 (4,7%) com hipotireoidismo e 1 (4,7%) com insuficiência hepática] (Tabela 2). Em 1 dos cães que apresentava nódulos no fígado, foi verificado sinais clínicos e laboratoriais de hipotireoidismo.

Tem sido relatada na literatura a ocorrência de pancreatite em cães tratados com fenobarbital, com brometo de potássio ou associação de ambos, provavelmente pela hipertrigliceridemia, considerada um fator de risco para esta afecção em cães [14,28]. Neste estudo, no entanto, mesmo com o aumento dos níveis séricos da amilase (23,81%) e de triglicerídeos (14,29%), não foram observados sinais clínicos compatíveis com doença pancreática.

Pode-se verificar que o fenobarbital, tanto como monoterapia quanto associado a outros fármacos, foi eficiente no controle das crises epiléticas, principalmente quando a concentração sérica estava

no intervalo terapêutico preconizado. A administração de fenobarbital, em longo prazo, ocasiona alterações nos exames bioquímicas, principalmente nas enzimas hepáticas e nos valores dos triglicerídeos. Porém, na maioria dos casos não está associado às afecções adversas, como a insuficiência hepática.

Em frente aos novos fármacos antiepiléticos, que são de elevados custos e a maioria indisponível no Brasil, o fenobarbital e o brometo de potássio continuam sendo os fármacos de escolha, pois são eficientes, seguros e de baixo custo.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o fenobarbital e o brometo de potássio são os fármacos antiepiléticos mais utilizados em cães com epilepsia idiopática; o fenobarbital empregado como monoterapia controla as crises epiléticas na maioria dos casos, sem ocasionar efeitos adversos significativos, mesmo com alteração dos valores dos exames bioquímicos.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Andric N., Popovic N., Stepanov P., Francuski J. & Durdevic D. 2010.** Biochemical changes in the blood serum of dogs treated with phenobarbital. *Acta Veterinaria (Beograd)*. 60: 573-584.
- 2 **Arrol L., Penderis J., Garosi L., Cripps P., Gutierrez-Quintana R. & Gonçalves R. 2012.** Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. *Veterinary Record*. 170(13): 335.
- 3 **Berendt M., Gredal H., Ersboll A. & Alving J. 2007.** Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 21: 754-759.
- 4 **Boothe D.M., Dewey C. & Carpenter D.M. 2012.** Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *Journal of American Veterinary Medicinal Association*. 240: 1073-1083.
- 5 **Center S.A., Elston T.H., Rowland P.H., Rosen D.K., Reitz B.L., Brunt, J.E., Roman I., House J., Bank S., Lynch L.R., Dring L.A. & Levy J.K. 1996.** Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *Journal of American Veterinary Medicinal Association*. 209(3): 618-625.
- 6 **Cornford E.M., Diep C.P. & Pardridge W.M. 1985.** Blood-brain barrier transport of valproic acid. *Journal of Neurochemistry*. 44: 1541-1550.
- 7 **Cury E.Z. 2005.** Avaliação clínica, laboratorial e radiológica de filhotes de cães submetidos à terapia com fenobarbital. 102f. Curitiba, PR. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná.
- 8 **Dowling P.M. 1999.** Update on therapy of canine epilepsy. *Canadian Veterinary Journal*. 40: 595-598.
- 9 **Feldman B.F., Zinkl J.G. & Jain N.C. 2000.** *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th edn. Philadelphia: Elsevier Mosby, 1344p.
- 10 **Fenner W. & Hass J. 1989.** Mechanisms of Seizure Disorders. *Problems in Veterinary Medicine*. 1(4): 501-515.
- 11 **Foster S.F., Church D.B. & Watson A.D. 2000.** Effects of phenobarbitone on serum biochemical tests in dogs. *Australian Veterinary Journal*. 78(1): 23-26.

- 12 **Govendir M., Perkins M. & Malik R. 2005.** Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Australian Veterinary Journal*. 83(10): 602-608.
- 13 **Heynold Y., Faissler D., Steffen F. & Jaggy A. 1997.** Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *Journal of Small Animal Practice*. 38(1): 7-14.
- 14 **Kluger E.K., Malik R., Ilkin W.J., Snow D., Sullivan D.R. & Govendir M. 2008.** Serum triglyceride concentration in dogs with epilepsy treated with phenobarbital or with phenobarbital and bromide. *Journal of American Veterinary Medicinal Association*. 233: 1270-1277.
- 15 **Lima J.G. & Arias M.V.B. 2012.** Acompanhamento dos casos de epilepsia canina atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina. *MEDVEP - Revista Científica de Medicina Veterinária Pequenos Animais e Animais de Estimação*. 10: 134-140.
- 16 **Lorenz M.D., Coates J.R. & Kent M. 2011.** Seizures, Narcolepsy and Cataplexy. In: *Handbook of Veterinary Neurology*. 5th edn. St.Louis: Elsevier/Saunders, pp.384-400.
- 17 **Monteiro R., Anderson T.J., Innocent G., Evans N.P. & Penderis J. 2009.** Variations in serum concentration of phenobarbitone in dogs receiving regular twice daily doses in relation to the times of administration. *Veterinary Record*. 165: 556-558.
- 18 **Muñana K.R., Thomas W.B., Inzana K.D., Nettifee-Osborne J.A., McLucas K.J., Olby N.J., Mariani C.J. & Early P.J. 2012.** Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 26: 341-348.
- 19 **O'Brien DP. 2003.** Pathogenesis of idiopathic epilepsy. In: *Proceedings of 4th the American College Veterinary Internal Medicine Annual Forum* (National Harbor, USA). pp.404-406.
- 20 **Packer R.M.A., Shihab N.K., Torres B.B.J. & Volk H.A. 2014.** Clinical Risk Factors Associated with Anti-Epileptic Drug Responsiveness in Canine Epilepsy. *Plus One*. 9(8): e106026.
- 21 **Podell M. 2013.** Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Topics in Companion Animal Medicine*. 28: 59-66.
- 22 **Podell M. & Fenner W.R. 1993.** Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 7: 318-327.
- 23 **Reynolds N.C. & Murphy J.R. 1989.** Serum free levels and evaluation anticonvulsant drug interactions. *Wisconsin Medical Society*. 88: 25-27.
- 24 **Sanders S. 2015.** Antiseizure medications. In: *Seizures in dogs and cats*. Ames: John Wiley & Sons Inc., pp.166-220.
- 25 **Thomas W.B. 2010.** Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. *Veterinary Clinic of North America: Small Animal Practice*. 40(1): 161-179.
- 26 **Thomas W.B. & Dewey C.W. 2016.** Seizures and Narcolepsy. In: Dewey C.W. & Da Costa R.C. (Eds). *Practical guide to canine and feline neurology*. Ames: JohnWiley & Sons Inc., pp.249-268.
- 27 **Tipold A., Keefe T.J. Löscher W., Rundfeldt C. & de Vries F. 2015.** Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 38(2): 160-168.
- 28 **Xenoulis P.G., Levinski M.D., Suchodolski J.S. & Steiner J.M. 2011.** Serum triglyceride concentrations in miniature schnauzers with and without a history of probable pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25: 20-25.

