



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

Manifestações epileptiformes em animais de companhia

Filipe Castel-Branco da Fonseca Lebre

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor António José de Almeida Ferreira  
Doutor António José de Freitas Duarte  
Doutor José Paulo Pacheco de Sales Luís

ORIENTADOR

Doutor José Paulo Sales Luís

2010  
LISBOA

---





UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

Manifestações epileptiformes em animais de companhia

Filipe Castel-Branco da Fonseca Lebre

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor António José de Almeida Ferreira  
Doutor António José de Freitas Duarte  
Doutor José Paulo Pacheco de Sales Luís

ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco de Sales Luís

2009  
LISBOA

---

## Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer ao Prof. Doutor José Paulo Sales Luís, o meu orientador no período de estágio e durante a realização deste trabalho. Agradeço a sua constante disponibilidade na partilha de conhecimentos e o exemplo de dedicação e profissionalismo na prática clínica veterinária.

Agradeço também à Dr.<sup>a</sup> Ana Paula Carvalho pelos conhecimentos transmitidos, pelo constante desenvolvimento de oportunidades de aprendizagem e de consolidação de práticas clínicas. Pela sua constante preocupação e simpatia.

À Anabela e Olinda, funcionárias do IVP, pelos seus conhecimentos práticos na relação com os clientes e pela sua boa disposição. Além de nos proporcionarem um ambiente familiar.

Aos amigos que definiram a minha passagem académica e que me apoiam quando é preciso. Um agradecimento especial à Joana Guimarães pelo seu imprescindível apoio na finalização deste trabalho e pela incontestável amizade.

À minha família um especial obrigado pelo seu apoio, incentivo e constante preocupação.

Aos meus Pais, o maior agradecimento, por me terem permitido ter a formação que desejei, por me apoiarem incondicionalmente em todos os aspectos da minha vida e por tudo o que representam para mim.



## RESUMO

### MANIFESTAÇÕES EPILEPTIFORMES EM ANIMAIS DE COMPANHIA

**Palavras-chave:** Manifestações epileptiformes; canídeo; felídeo.

As manifestações epileptiformes são a sintomatologia neurológica com maior relevância na clínica veterinária de animais de companhia. Os episódios epiléticos são períodos transitórios paroxísticos de actividade neuronal excessiva e/ou sincrónica no córtex cerebral que podem surgir sob diversas formas clínicas.

A falta de uma classificação padrão para as manifestações epileptiformes em animais de companhia origina incoerências na utilização de termos específicos por diferentes autores. A partir da classificação utilizada em medicina humana, as manifestações epileptiformes são classificadas segundo a forma como se iniciam em generalizadas e focais, e segundo a etiologia em genéticas, metabólicas/estruturais e de causa desconhecida.

Nem sempre é possível obter um diagnóstico final em pacientes com manifestações epileptiformes. O plano de diagnóstico passa pela exclusão de doenças que requeiram tratamento médico ou cirúrgico específico, para além da terapêutica anti-epiléptica.

Neste trabalho é feita uma caracterização das manifestações epileptiformes. A informação foi reunida a partir de pacientes que tiveram pelo menos um episódio epilético durante a sua vida e que se apresentaram há consulta no Instituto Veterinário do Parque, no período compreendido entre 2 de Fevereiro de 2009 e 31 de Julho de 2010. Os dados obtidos foram depois comparados com a literatura de referência.



## ABSTRACT

### SEIZURES IN SMALL ANIMALS

**Keywords:** Seizure; canine; feline.

Seizures are the most frequent neurologic symptom in small animals practice. They represent excessive or synchronic paroxistic neuronal activity in the cerebral cortex that can arise in different clinical forms.

At the present, there is no defined standard classification for seizures in small animals, which may result in inconsistence use of specific terms by different authors. Based on human classification, seizures are said to be generalized or focal regarding on how they arise and genetic, metabolic/structural or of unknown cause regarding their etiology.

A final diagnosis is not always possible for patients with seizures. The diagnostic plan is then guided by the exclusion of diseases which may require specific treatment, other than anti-epileptic drug therapy.

In this study a characterization of seizures is made. Information was gathered from patients that have had seizures in their life, presented at the *Instituto Veterinário do Parque* during the period between 2 of February of 2009 and 31 of July of 2009. The information was then compared to data from reference literature.



# Índice

Índice.....	vii
Índice de Figuras .....	ix
Índice de Gráficos .....	ix
Índice de Tabelas.....	ix
Índice de abreviaturas e símbolos.....	x
Parte I – Introdução .....	1
Parte II – Casuística.....	2
Parte III – Revisão bibliográfica.....	7
1 - Fenomenologia, Nomenclatura e Classificação .....	8
1.1 - Classificação segundo a forma como se iniciam as crises.....	9
1.1.1. Manifestações Generalizadas.....	9
1.1.2. Manifestações Focais.....	11
1.2 - Classificação segundo a etiologia.....	11
2 – Fisiopatologia .....	12
2.1 Revisão da fisiologia do sistema nervoso .....	13
2.2 Fisiopatogenia das manifestações epileptiformes focais .....	17
2.3 Fisiopatogenia das manifestações epileptiformes generalizadas .....	21
2.3 Terminação das manifestações epileptiformes .....	23
3 - Diagnóstico Diferencial .....	24
3.1 Causas Extracranianas .....	25
3.1.1 Causas tóxicas .....	25
3.1.2 Causas metabólicas.....	27
3.2 Causas intracranianas .....	29
3.2.1 Anomalias do desenvolvimento.....	30
3.2.2 Doenças degenerativas .....	31
3.2.3 Doenças infecciosas e inflamatórias.....	31
3.2.4 Neoplasias .....	33
3.2.5 Outras causas .....	34
3.3 Epilepsia idiopática .....	35
4 - Plano de Diagnóstico.....	38
5 - Terapêutica anti-epiléptica .....	43
5.1 Início do tratamento.....	43
5.2 Educação do proprietário.....	44
5.3 Escolha da droga anti-epiléptica.....	45
5.4 Dose inicial e considerações farmacocinéticas .....	49
5.5 Monitorização da terapia .....	51
5.6 Cessar da terapia.....	53
5.7 Tratamento de cães e gatos jovens.....	54
5.8 Outros tratamentos.....	54
6 - Crises em salva e mal epilético .....	57
6.1 Classificação e caracterização do mal epilético.....	57

6.2 Tratamento de emergência em caso de mal epilético.....	58
7 – Prognóstico .....	61
Parte IV – Estudo e caracterização de população com manifestações epiléticas .....	62
1. Introdução .....	62
2. Materiais e métodos .....	62
3. Resultados.....	64
3.1. Caracterização da amostra populacional.....	64
3.1.1. Canídeos .....	64
3.1.2. Felídeos.....	65
3.2. Caracterização das crises epileptiformes .....	66
3.2.1. Canídeos .....	66
3.2.2. Felídeos.....	69
4. Discussão .....	71
4. Conclusão .....	76
Bibliografia.....	78
Anexos .....	85

## Índice de Figuras

Figura 1 - Variações ao potencial de membrana e ao estado dos canais iónicos nas diferentes fases, potencial de acção, pips e peps .....	14
Figura 2 - Sinapses glutamatérgicas e GABAérgicas .....	15
Figura 3 - Organização do córtex cerebral em camadas, localização dos neurónios piramidais, vias de excitação e inibição .....	16
Figura 4 - Vizinhança inibitória.....	17
Figura 5 - Variações ao potencial de membrana e estado dos canais iónicos durante a alteração paroxística despolarizante .....	18
Figura 6 - Efeitos de uma concentração de potássio elevada na génese das manifestações epileptiformes .....	20
Figura 7 - Algoritmo da tolerância de DAE .....	52
Figura 8 - Fórmula de cálculo da nova quantidade total de DAE.....	53

## Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição dos animais observados no IVP por espécie e por espécie e sexo .....	2
Gráfico 2 - Distribuição dos canídeos e felídeos por idade .....	3
Gráfico 3 - Distribuição das consultas por especialidade médico-veterinária .....	3
Gráfico 4 - Distribuição das intervenções cirúrgicas por espécie e tipo de cirurgia.....	5
Gráfico 5 - Distribuição das cirurgias de tecidos moles por área .....	6
Gráfico 6 - Distribuição da população de canídeos por género .....	64
Gráfico 7 - Distribuição da população por idade consoante o género .....	64
Gráfico 8 - Distribuição da amostra populacional por classes de estatura consoante o género .....	65
Gráfico 9 - Distribuição dos felídeos por idades consoante o género.....	65
Gráfico 10 - Motivo da consulta presenciada pelo autor .....	66
Gráfico 11 - Distribuição da amostra populacional de acordo com a idade da primeira manifestação .....	67
Gráfico 12 - Tempo de recuperação após a manifestação epiléptica.....	69

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Frequência absoluta e relativa das raças observadas .....	4
Tabela 2 - Os quatro estádios de uma manifestação epiletiforme .....	8
Tabela 3 - Caracterização fenomenológica das manifestações epileptiformes generalizadas .....	10
Tabela 4 - Causas de manifestações epileptiformes em cães e gatos.....	24
Tabela 5 - Sinais típicos de encefalopatia hepática em cães e gatos.....	29
Tabela 6 - Raças de cães com predisposição para hidrocéfalo congénito .....	30
Tabela 7 - Modos de hereditariedade de epilepsia idiopática propostos para algumas raças .....	37
Tabela 8 - Eventos de carácter paroxístico que podem ser mal interpretados por episódios epilépticos .....	39
Tabela 9 - Drogas anti-epilépticas utilizadas em canídeos .....	47
Tabela 10 - Drogas anti-epilépticas utilizadas em felídeos .....	48
Tabela 11 - Dados farmacocinéticos de drogas anti-epilépticas para cães e gatos .....	50
Tabela 12 - Frequência das manifestações epilépticas .....	68

## Índice de abreviaturas e símbolos

% - Percentagem

AED – *Antiepileptic drugs* – Drogas antiepilépticas

Ca<sup>2+</sup> - Ião Cálcio

CO – Compressão ocular

EEG – Electroencefalograma

EI – Epilésia Idiopática

EVN – Estimulação eléctrica do nervo vago

fi – Frequência absoluta

GABA – *Gamma-Aminobutyric acid* – Ácido Gama-Aminobutírico

GME- *granulomatous meningoencephalitis* – meningoencefalite granulomatosa

ILAE – *International League Against Epilepsy* – Liga Internacional Contra a Epilepsia

IM – Intramuscular

IV – Endovenoso

K<sup>+</sup> - Ião Potássio

kg – Quilograma

L – Litro

LCR – Líquido cefaloraquidiano

mEq - miliequivalente

mg – Miligrama

mV - Milivolt

Na<sup>+</sup> - Ião Sódio

PA – Potencial de acção

PDS – *Paroxysmal depolarising shift* – Alteração paroxística despolarizante

PMR – Potencial de membrana em repouso

RM – Ressonância magnética

SNC – Sistema nervoso central

TAC – Tomografia axial computadorizada

## Parte I – Introdução

Esta dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária tem por base o estágio curricular realizado no Instituto Veterinário do Parque (IVP), com a duração de 6 meses, compreendido entre 2 de Fevereiro de 2009 e 31 de Julho de 2009, sob a orientação do Professor Doutor José Paulo Sales Luís.

Durante este período foi adoptado um plano de actividades visando a consolidação de conhecimentos teóricos e aquisição de aptidões práticas na área da patologia médica e patologia cirúrgica em animais de companhia. Mais ainda, foi possível a apreensão de atitudes e comportamentos indispensáveis a uma prática clínica eticamente responsável.

O tema apresentado surge do interesse do autor na área da neurologia. A incidência nas manifestações epilépticas resulta da importância e prevalência deste sintoma na prática clínica, assim como no desafio que constitui o seu diagnóstico e tratamento.

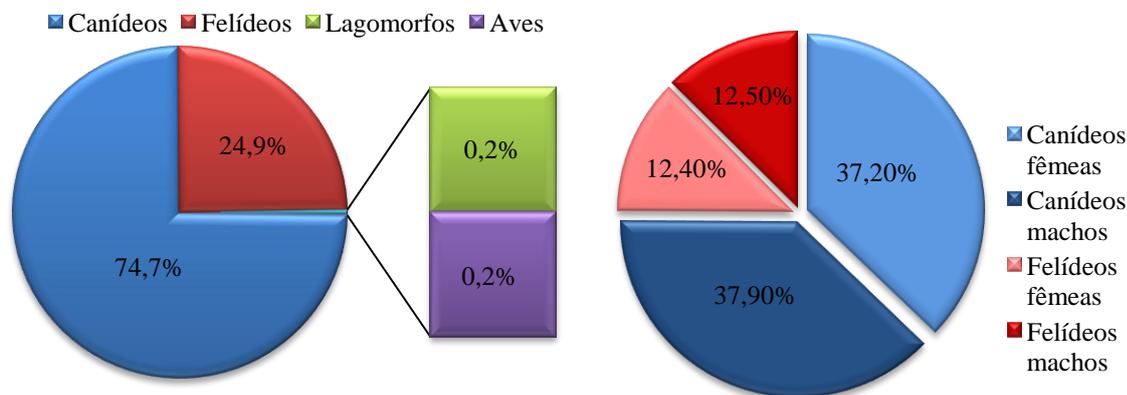
O presente trabalho encontra-se organizado em quatro partes. Após esta pequena introdução é realizada uma breve descrição da casuística presenciada no IVP. De seguida encontra-se uma revisão bibliográfica a cerca do tema Manifestações Epileptiformes em animais de companhia. A dissertação termina com um estudo, no qual se caracteriza os casos acompanhados de manifestações epileptiformes em cães e gatos que se apresentaram à consulta durante o período de estágio.

## Parte II – Casuística

O IVP está localizado na Rua Castilho, nº61, cave esquerda e é um centro veterinário de referência na cidade de Lisboa. A direcção clínica está a cargo do Professor Doutor José Paulo Sales Luís, que é auxiliado pela Dr<sup>a</sup> Ana Paula Carvalho e por duas funcionárias. O Instituto dispõe de uma sala de consulta, uma sala de tratamentos/electrocardiografia, uma sala de cirurgia, uma área de recobro pós-cirúrgico e internamento de felídeos e por outros espaços de apoio. O horário de funcionamento está compreendido entre as 11 e as 20 horas nos dias úteis, encerrando ao público das 13 às 15 horas período durante o qual se realizam as intervenções cirúrgicas. Está também aberto aos Sábados das 10 às 13 horas.

Por ser um centro dedicado à clínica e cirurgia de animais de companhia, o IVP recebe essencialmente canídeos e felídeos, e de forma esporádica, espécies que constituem os chamados novos animais de companhia. Durante o período de estágio, anteriormente referido, foram observados 986 animais, sendo 737 canídeos, 245 felídeos, 2 lagomorfos e 2 aves (Gráfico 1). Em relação ao género, tanto nos felinos como nos canídeos foram observados números semelhantes de fêmeas e machos (Gráfico 1). Nos lagomorfos observados, um era macho e o outro era uma fêmea. Já em relação às aves não foi feito o registo do género.

**Gráfico 1 - Distribuição dos animais observados no IVP por espécie (à esquerda) e por espécie e sexo (à direita) (frequência relativa)**

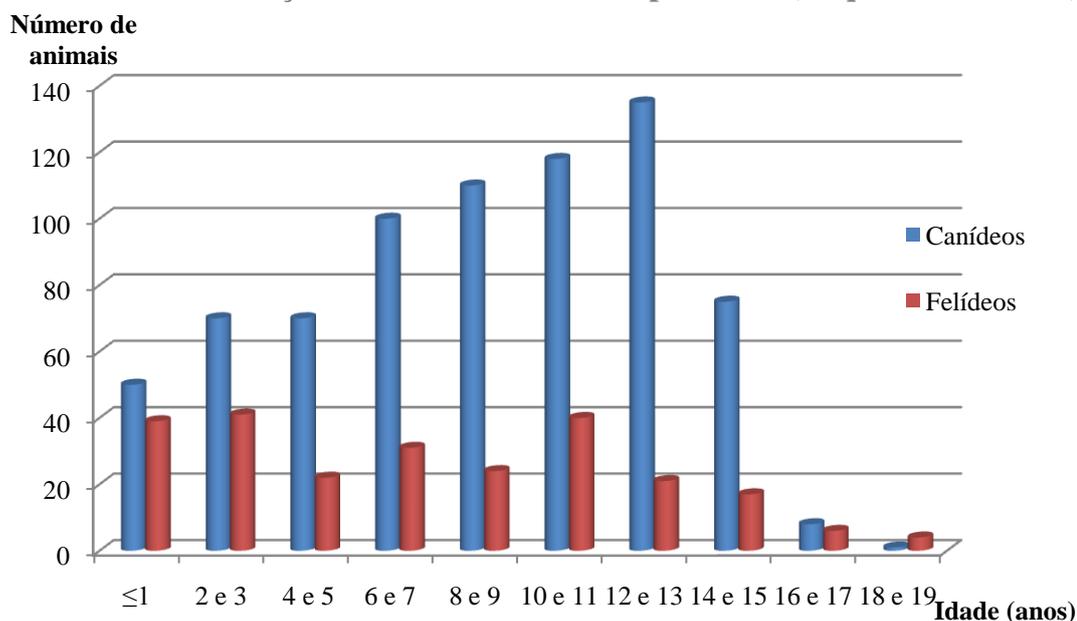


A distribuição por idades difere entre os cães e gatos. Nos primeiros a média foi de 9 anos, variando entre os 2 meses e os 19 anos, já nos felinos a média foi de 7 anos, com um mínimo inferior a 1 mês e um máximo de 19 anos (Gráfico 2).

Em relação às raças dos animais observados, 36,6% dos canídeos eram de raça indeterminada, sendo os restantes 63,4% de uma grande variedade de raças, cujas mais representativas foram o Caniche (9,9%), Cocker Spaniel Inglês (7,5%), Labrador Retriever (6,2%), Boxer (5,2%) e

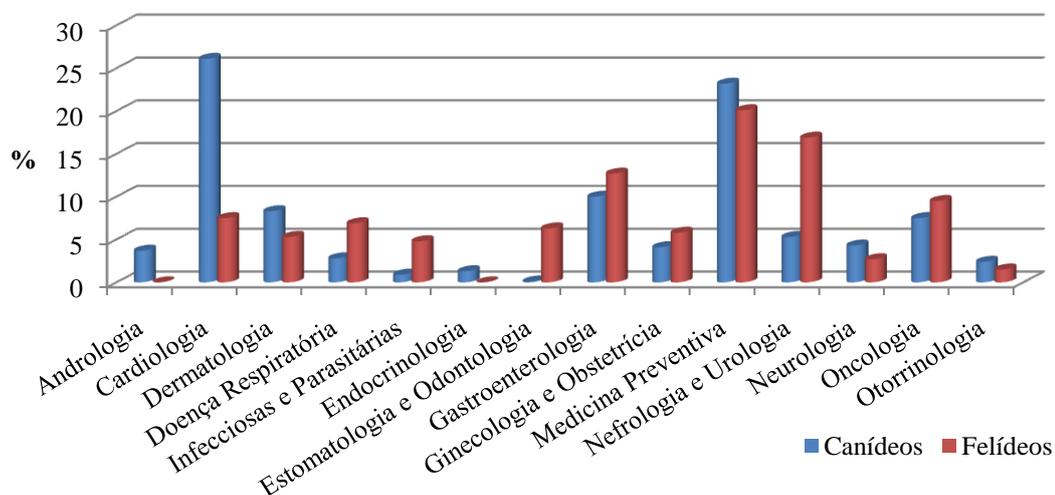
Yorkshire Terrier (4,8%). Já nos felídeos, a raça mais frequente foi a Europeu Comum (80%), seguindo-se o Persa (11%) e o Siamês (6,6%) (Tabela 1).

**Gráfico 2 - Distribuição dos canídeos e felídeos por idade (frequência absoluta)**



Como centro veterinário, o IVP dedica grande parte do seu tempo à medicina interna. Através do gráfico 3 é possível observar a diversidade de consultas observadas durante o período de estágio. É de sublinhar a grande prevalência de consultas na área de cardiologia em canídeos, o que reflecte o estatuto de clínica de referência nesta área. Muitos destes animais são referenciados por outras clínicas para consulta de especialidade, para segunda opinião, ou para a realização de exames complementares de diagnóstico cardiológico, nomeadamente a ecocardiografia e o electrocardiograma. Já em felídeos, foram mais prevalentes as doenças na área da urologia e nefrologia, o que mostra a sua importância na medicina desta espécie.

**Gráfico 3 - Distribuição das consultas por especialidade médico-veterinária (%)**



**Tabela 1 - Frequência absoluta e relativa das raças observadas**

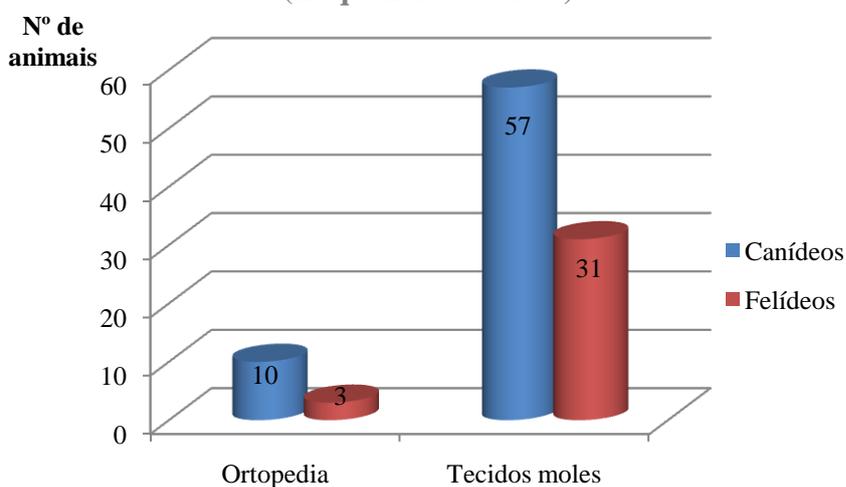
<b>Raça</b>	<b>fi</b>	<b>Fri (%)</b>
<b>Canídeos</b>		
Indeterminado	270	36,6
Caniche	73	9,9
Coker Spaniel Inglês	55	7,5
Labrador Retreiver	46	6,2
Boxer	38	5,2
Yorkshire Terrier	35	4,8
Golden Retriever	21	2,9
Doberman Pincher Miniatura; Rottweiler	12	1,6
Teckel	10	1,4
Fox Terrier	9	1,2
Cão de Água Português; Husky Siberiano; Pastor Alemão	8*	1,2*
Bichon Maltês; Shith-Tzu	7*	1*
Shar Pei	6	0,8
Cão da Serra da Estrela; Dálmata; Doberman Pincher; Pequinois; Perdigueiro Português; Podengo Médio; Schnauzer Miniatura; Weimaraner	5*	0,7*
Pit Bull; Pug Setter Irlandês	4*	0,5*
Breton Spaniel; Bull Terrier; Bulldog Francês; Chow Chow; Epagneul Breton; Schnauzer Gigante	3*	0,4*
Beagle; Cão da Terra Nova; Cavalier King Charles Spaniel; Chihuahua; Grand Danois; Leão da Rodésia; Lulu da Pomerânia; Malamute do Alaska; Rafeiro Alentejano; Rough Collie; Samoiedo; West Highland White Terrier; Whippet	2*	0,3*
Basset Hound; Boerboel; Border Collie; Bulldog Inglês; Cão da Serra de Aires; Cão de Montanha dos Pirenéus; Cão de São Bernardo; Cocker Spaniel Americano; Dogue Argentino; Jack Russel Terrier; Mastim Espanhol; Parson Russel Terrier; Pointer Inglês; Spitz Japonês; Springer Spaniel; Terrier Escocês	1*	0,1*
<b>Felídeos</b>		
Europeu Comum	196	80,0
Persa	27	11,0
Siamês	16	6,6
Bosque da Noruega	3	1,2
Main Coon	2	0,8
Ragdoll	1	0,4

\*Valores correspondentes às frequências, absoluta e relativa, de cada uma das raças apresentadas na coluna da esquerda.

O grande número de consultas na área da medicina preventiva, mostra a importância dada, por parte dos proprietários, à vacinação dos seus animais, visando a prevenção de doenças infecciosas.

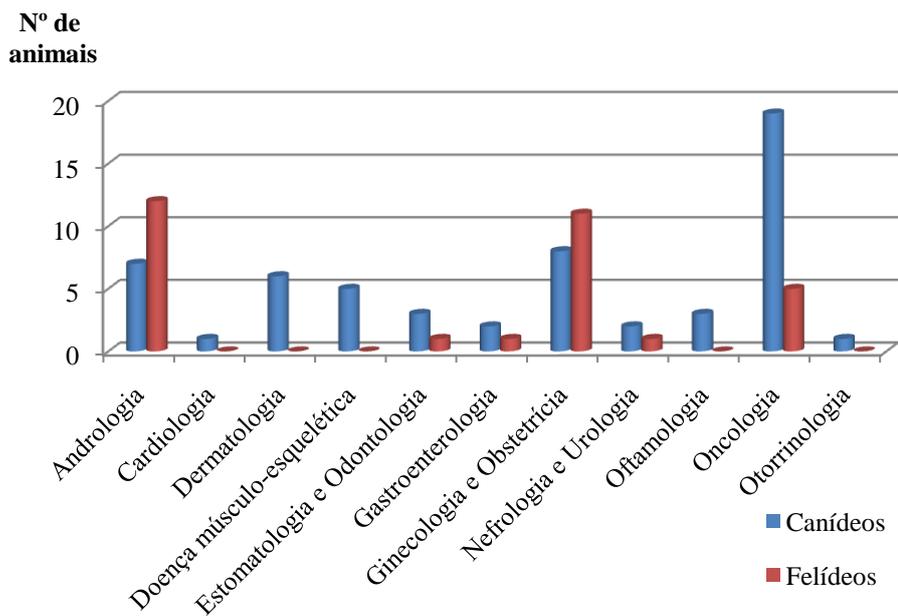
Outra das actividades com grande importância no IVP, é a realização de ecografias e electrocardiografias. Estes exames são realizados quando o quadro clínico do paciente assim o exige, mas uma grande parte resulta de requisições por parte de outras clínicas, para as quais é posteriormente enviado um relatório com o resultado. Durante o estágio realizaram-se 240 ecocardiografias/ecografias torácicas, das quais 211 foram a canídeos e 29 a felídeos, e 263 ecografia abdominais, sendo 188 a canídeos e 75 a felídeos. No que diz respeito à electrocardiografia, foram executados 117 exames, todos eles em canídeos.

**Gráfico 4 - Distribuição das intervenções cirúrgicas por espécie e tipo de cirurgia (frequência absoluta)**



Paralelamente à medicina interna, são também realizadas variadas intervenções cirúrgicas. Em relação às cirurgias realizadas existe uma grande parte que é referenciada ao IVP, sendo o acompanhamento pós-cirúrgico realizado pelo instituto ou pela clínica habitual do paciente. Nos casos de referência é sempre realizada uma consulta de anestesia e avaliação pré-cirúrgica. Durante o período de estágio foram realizadas 102 intervenções cirúrgicas, tendo sido intervencionados 67 canídeos, 34 felídeos e 1 lagomorfo. Foram mais prevalentes as cirurgias de tecidos moles (Gráfico 4), sendo nos canídeos mais prevalente a extirpação de massas tumorais e nos felídeos a castração/ovariohisterectomia (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Distribuição das cirurgias de tecidos moles por área (Frequência absoluta)



### Parte III – Revisão bibliográfica

As manifestações do tipo epileptiforme são a sintomatologia neurológica mais frequente na clínica veterinária, estimando-se que 0,5 a 5,7% de todos os cães experienciem um episódio durante a sua vida. Consistem em episódios transitórios paroxísticos de actividade neuronal excessiva e/ou sincronizada no córtex cerebral que podem surgir em diversas formas clínicas (Cochrane, 2007). Devido a esta diversidade é crucial que o clínico consiga identificar estes quadros, geralmente através do relato por parte dos proprietários, e assim seguir com o plano de diagnóstico e iniciar a terapêutica apropriada (Berendt M. , 2004).

Os termos relacionados com esta afecção são muitas vezes utilizados de forma incoerente na literatura científica. Com base no documento de Blume-Chair et al. (2001), seguem-se algumas considerações acerca destes conceitos de forma a melhorar e facilitar a compreensão do presente trabalho.

Entende-se por *manifestação epileptiforme* todo o quadro clínico que resulta da actividade neuronal excessiva e/ou sincronizada no cérebro, normalmente auto-limitante. Este termo não deve ser confundido com *epilepsia*, definida como doença neurológica crónica que se caracteriza por episódios de manifestações epilépticas recorrentes, cuja causa pode ou não ser conhecida. Destes conceitos ainda há que diferenciar *convulsão*, um termo essencialmente leigo, que deve ser reservado para as manifestações epilépticas com predominância de fenómenos de contracção muscular tónica, clónica ou tónica-clónica (Blume-Chair et al., 2001).

Existem ainda dois conceitos que são importantes definir devido ao carácter emergente que estas situações envolvem, podendo mesmo determinar a morte do paciente. Em primeiro lugar, as manifestações em salva, que consistem num número de episódios superior ao normal para o paciente num período de alguns dias. Neste tipo o paciente atinge a recuperação completa entre episódios. Em segundo, o mal epiléptico, ou *Status epilepticus* que se define como um episódio epileptiforme, que persiste após o tempo médio de duração da maioria das manifestações epileptiformes (aproximadamente cinco minutos) ou uma série de episódios consecutivos entre os quais não existe recuperação completa (Blume-Chair et al., 2001). Ambas as situações necessitam de um tratamento rápido, o qual será discutido mais à frente neste trabalho.

# 1 - Fenomenologia, Nomenclatura e Classificação

Segundo Chandler (2006) as manifestações epileptiformes podem incluir quatro estágios sequenciais, nomeadamente o pródromo, a aura, o ictus e a fase pós-ictal (tabela 2). O reconhecimento destes pode ser útil quando é necessário fazer a diferenciação entre uma manifestação epileptiforme e outras actividades episódicas como síncope ou fraqueza neuromuscular (Chandler, 2006).

**Tabela 2 - Os quatro estádios de uma manifestação epileptiforme (adaptado de Chandler 2006)**

Pródromo	Alterações comportamentais que antecedem em horas a dias as manifestações epileptiformes
Aura	Ocorre minutos a horas antes da manifestação epileptiforme e inclui sintomas sensoriais e psico-sensoriais
Ictus	O período de manifestação epileptiforme propriamente dita
Fase pós-ictal	Alterações comportamentais que se seguem em horas a dia as manifestações epileptiformes

O pródromo, se correctamente identificado, pode ser um indicador prévio de um período ictal, não constituindo parte da manifestação epileptiforme propriamente dita e não provocando alterações electroencefalográficas (EEG). Nos animais de companhia, este período caracteriza-se por alterações comportamentais, tais como desassossego e vocalizações persistentes. (Thomas W. B., 2000).

A aura é um conceito que tem vindo a sofrer alterações. Inicialmente este período era considerado como um evento pré-ictal (March, 1998), mas nos estudos mais recentes e acompanhando a tendência em medicina humana, a aura tem sido definida como um início focal de uma manifestação epileptiforme (Berendt & Gram, 1999). Em humanos, a aura é um período de experiências subjectivas, como tonturas e ansiedade, pelo que se torna difícil a sua caracterização nos animais. No entanto, muitos proprietários de animais epiléticos notam comportamentos estranhos imediatamente antes dos episódios, tais como reacções de fuga ou procura de atenção, agitação e vômitos, que são interpretados como aura (Thomas W. B., 2000).

O ictus constitui o período onde ocorrem os fenómenos epileptiformes e podem incluir uma grande variedade de quadros clínicos. Mais à frente neste capítulo, serão descritos diferentes quadros clínicos do ictus a propósito da classificação das manifestações epileptiformes.

A fase pós-ictal inicia-se após o término do ictus e consiste num período de exaustão cerebral devido à actividade excessiva que lhe antecedeu. Nem sempre está presente e a distinção entre

os dois estágios, ictus e pós-ictus, nem sempre é fácil. Este período pode incluir sinais como desorientação, ataxia, polifagia ou polidipsia, cegueira transitória e agressividade. (Berendt M. , 2004)

A nomenclatura das manifestações do tipo epiletiforme é complexa e nem sempre utilizada de forma consistente na literatura científica (Chandler, 2006). A medicina veterinária utiliza em grande parte os termos adoptados na medicina humana. No entanto até à data não existe uma terminologia padrão adaptada à clínica dos animais de companhia (Berendt, 2004; Licht, et al., 2002).

Para a classificação das manifestações epiletiformes nos animais de companhia, vários estudos utilizam uma versão modificada da classificação sugerida pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (International league against epilepsy - ILAE) para a epilepsia em humanos (Podell, Fenner, & Powers, 1995) (Berendt & Gram, 1999) (Berendt, Gredal, & Alving, 2004) (Licht, et al., 2002) (Berendt M. , Gredal, Pedersen, Alban, & Alving, 2002). Em Julho de 2009 foi publicada uma nova revisão à terminologia da ILAE, na qual os autores tentam fornecer novos conceitos e terminologias que melhor reflectam os actuais conhecimentos sobre estes assuntos (Berg, et al., 2009).

### *1.1 - Classificação segundo a forma como se iniciam as crises*

Neste conceito, as manifestações epiletiformes são classificadas segundo a sua forma clínica e os sinais electroencefalográficos que ocorrem durante os episódios. A falta de dados à cerca de padrões electroencefalográficos do cão e do gato levam a que esta classificação apenas se possa basear nas apresentações clínicas (Licht, et al., 2002). As manifestações epiletiformes são então divididas em dois grandes grupos, generalizadas e focais (estas últimas, antigamente denominadas de parciais) (Cochrane, 2007).

#### *1.1.1. Manifestações Generalizadas*

Clinicamente, as manifestações epiletiformes generalizadas apresentam alterações que indicam o envolvimento, desde o início, de ambos os hemisférios cerebrais (Berendt M. , 2004). As áreas afectadas podem incluir o córtex cerebral e estruturas subcorticais, mas nem todo o córtex está obrigatoriamente envolvido (Berg, et al., 2009). Segundo o estudo de Licht et al. (2002), uma manifestação generalizada caracteriza-se por movimentos bilaterais, na maior parte simétricos, e no caso de uma manifestação com duração superior a 30 segundos tem de haver perda de consciência. Na Tabela 3 encontra-se a classificação dos diferentes tipos de manifestação generalizada segundo o seu aspecto clínico.

**Tabela 3 - Caracterização fenomenológica das manifestações epileptiformes generalizadas**

Classificação	Notas	Referência
Tónica	Contração muscular aumentada e contínua que dura alguns segundos a minutos	(Blume-chair et al., 2001)
Clónica	Tipo de contração mioclónica repetitiva, regular e prolongada, que envolve o mesmo grupo de músculos a uma frequência de 2-3 ciclos por segundo	(Blume-chair et al., 2001)
Tónica-clónica	Sequência de sinais que consiste numa contração tónica seguida por movimentos clónicos. Podem aparecer em diversas variantes (ex. clónica-tónica-clónica)	(Blume-chair et al., 2001)
Atónica <sup>a</sup>	Perda ou diminuição súbita do tónus muscular que dura menos de 1-2 segundos e envolve a musculatura da cabeça, tórax ou membros.	(Blume-chair et al., 2001)
Ausência <sup>a</sup>	Perda de consciência muito breve, sem perda de tónus muscular e com registo EEG característico de ondas lentas e picos de 3 a 4 Hz	(Panayiotopoulos, 2000)
Mioclonias <sup>a</sup>	Contrações musculares únicas ou múltiplas, repentinas e de breve duração (<100ms), que surgem em músculos ou grupos de músculos	(Blume-chair et al., 2001)

a- Pouco descritas na literatura veterinária.

Nos animais de companhia os episódios mais frequentes são de carácter convulsivo (tónicos, clónico, tónico-clónicos ou mioclonias), sendo que são reconhecidos como mais frequentes os quadros tónico-clónicos acompanhados por sinais autonómicos, como dilatação pupilar, hipersialia, piloereção, micção e defecação. As crises não convulsivas atónicas são pouco frequentes. Os episódios de ausência, frequentemente reconhecidos em medicina humana, são pouco diagnosticados nos animais, facto este que se pode dever ao não reconhecimento das crises por parte do proprietário (Cochrane, 2007). No caso particular dos gatos, o ictus pode ser algo violento, podendo o animal durante o período clónico saltar e mostrar sinais de agressividade (Kline, 1998).

A percepção acerca da frequência das manifestações generalizadas vem-se alterando nos últimos anos. Em estudos como os de Podell et al. (1995) este tipo de manifestações epileptiformes em canídeos é considerada a mais comum, sendo que no referido estudo a sua frequência é de 73% (n=50). No entanto estudos mais recentes têm vindo a mostrar frequências menores, 32% (n=63) (Berendt et al., 1999), 17,1% (n=41) (Licht et al., 2002), 15,4% (n=39) (Patterson et al., 2003). Segundo Licht et al. (2002), esta diferença pode dever-se ao facto de que nos estudos anteriores as regras de classificação não davam suficiente relevância aos primeiros sinais dos episódios e por tanto subestimavam o número de manifestações de início focal. No que diz respeito aos gatos, os estudos indicam frequências de 79% (n=14) (Barnes, Chrisman, Mariani, Sims, & Alleman, 2004), 61% (n=154) (Cizinauskas S. , Fatzer, Schenkel, Gandini, & Jaggy, 2002) e 48% (n=91) (Schriebl et al., 2008).

### 1.1.2. Manifestações Focais

As manifestações do tipo focal têm origem apenas numa parte de um dos hemisférios cerebrais ou numa região específica do cérebro anterior, tal como o hipocampo (Chandler, 2006). Iniciam-se num grupo de neurónios localizados nesse local denominado de foco epiléptico (Berendt M. , 2004).

Os sinais clínicos reflectem as funções da área cerebral afectada e os registos no EEG mostram a activação inicial dessa mesma área. A actividade epileptiforme pode permanecer focal com pouca dispersão, ou propagar-se a outras regiões. Esta dispersão pode atingir o outro hemisfério cerebral, normalmente através de estruturas sub-corticais, originando uma crise focal com generalização secundária (Berendt M. , 2004).

Nas anteriores classificações da ILAE este tipo de manifestações era subdividido em duas categorias. As simples nas quais não existia compromisso da consciência durante o período de ictus e as complexas onde o estado de consciência era afectado. No entanto, segundo Berg et al. (2009) essa terminologia é imprecisa e difícil de definir cientificamente. Portanto a nova classificação da ILAE, não considera estas como classes, sendo apenas referidas para facilitar a compreensão das alterações propostas. Em medicina veterinária esta distinção é discutível, pois é feita com base na descrição do evento por parte dos proprietários (Berendt M. , 2004). Além disto, a distinção entre episódios simples e complexos não tem relevância clínica, uma vez que não fornece qualquer indicação quanto ao prognóstico ou quanto há localização anatómica do foco epiléptico (Berendt et al., 2004).

No estudo de Berendt et al. (2004) acerca da fenomenologia das manifestações epileptiformes caninas (n=70) os sinais clínicos foram divididos em três grande grupos. Em 80% dos casos ocorreram sinais comportamentais paroxísticos, tais como procura de atenção, reacção de fuga, desassossego, não reconhecimento do local ou do proprietário. Em 69% da população foram registados sinais motores como tremores da cabeça, retroflexão do pescoço, aumento do tónus ou clónus de um membro e ataxia. Por último foram registados 23% de animais com sinais autonómicos, tais como hipersialia, vómito e dilatação pupilar. Na sua maioria os animais apresentaram sinais de dois ou mais grupos e em 87% dos casos a manifestações epileptiformes tiveram uma generalização secundária.

## *1.2 - Classificação segundo a etiologia*

Uma outra forma de classificação baseia-se no conhecimento da afecção que se encontra na origem das manifestações epileptiformes.

A antiga classificação da ILAE, na qual se baseiam os estudos de medicina veterinária, incluía nesta categoria três classes. A etiologia das crises epileptiformes pode ter uma origem

conhecida, como por exemplo lesões cerebrais, neoplasias ou tóxicos, sendo então denominada sintomática; desconhecida, na qual nenhum tipo de causa subjacente é identificada, denominando-se de idiopática; e por fim suspeitar-se de uma causa, cujos meios actuais não permitem a sua confirmação, denominada de criptogénica. (Berg, et al., 2009) (Thomas W. B., 2000) (Berendt M. , 2004).

Devido à dualidade de conceitos e confusão na utilização dos referidos termos, a actual classificação proposta pela ILAE define três novos grupos de causas.

As manifestações epileptiformes de origem genética, incluem as doenças, cujo principal sintoma é a crise epileptiforme. Esta pode resultar de uma alteração genética conhecida, ou presumível, evidenciada por estudos familiares apropriados (Berg, et al., 2009).

Num segundo grupo encontram-se as manifestações epileptiformes devido a doenças metabólicas/estruturais. Este grupo reúne todas as afecções que, tendo por base uma alteração estrutural intracraniana ou uma afecção metabólica extracraniana, têm no seu quadro clínico as crises epileptiformes.

O último grupo inclui todas as manifestações epileptiformes de causa desconhecida. Esta causa pode ter a sua origem uma base genética não explícita ou ser resultado de uma condição ou doença ainda não reconhecida.

## **2 – Fisiopatologia**

As manifestações do tipo epileptiforme são sempre um sinal de alteração do funcionamento do cérebro (Lorenz & Kornegay, 2004). Estes fenómenos reflectem uma sincronização anormal da actividade eléctrica das redes neuronais, resultante de um desequilíbrio entre a excitação e inibição (Badawy, Harvey, & Macdonell, 2009a). O que está na base do referido desequilíbrio não é inteiramente conhecido. A sua melhor compreensão deverá possibilitar o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, mais específicos contra os mecanismos que originam os episódios epiléptiformes (Dichter, 1997).

Existe uma grande diversidade de doenças que podem originar manifestações epileptiformes, assim como são diversos os possíveis quadros clínicos. Contudo, é possível que os diferentes tipos ocorram através de mecanismos celulares e redes neuronais comuns (McCormick & Contreras, 2001). Os eventos fisiopatológicos subjacentes aos episódios epileptiformes resultantes de lesões intracraniais focais e alterações metabólicas extracraniais têm vindo a ser desvendados lentamente, devido à possibilidade de criar e estudar estas afecções de forma experimental. Pelo contrário, o conhecimento relativo à fisiopatologia das manifestações epileptiformes generalizadas e resultantes da epilepsia idiopática é menor, devido há

inexistência de alterações morfológicas e bioquímicas óbvias e há dificuldade em criar modelos animais apropriados (March, 1998).

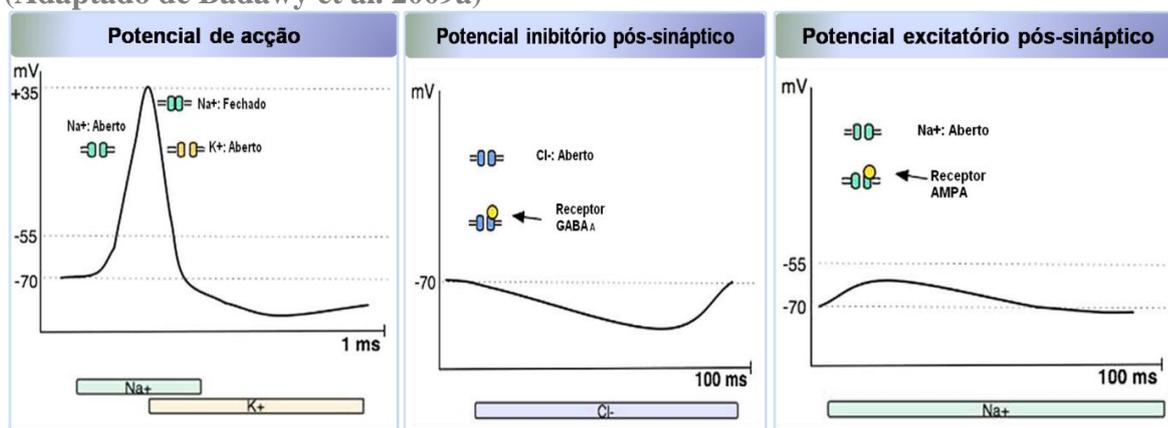
Será de seguida feita uma pequena revisão acerca da função neuronal normal, seguida da descrição dos fenómenos fisiopatológicos ocorrentes nas manifestações epileptiformes focais e generalizadas.

### *2.1 Revisão da fisiologia do sistema nervoso*

O normal funcionamento das estruturas neurológicas está dependente da formação, condução e integração da actividade eléctrica por parte da sua unidade funcional, o neurónio. A sua actividade normal está relacionada com o potencial de membrana em repouso (PMR) (Fenner & Hass, 1989) e a capacidade de transmitir alterações desse potencial eléctrico ao longo da sua membrana, denominada de excitabilidade (Russo, 1981). O PMR de um neurónio é de cerca de -70 mV e o seu interior é mais negativo que o exterior. O principal responsável por esta negatividade é a bomba sódio-potássio dependente de energia, que mantém o ião sódio concentrado no espaço extracelular e o ião potássio concentrado no interior da célula (Fenner & Hass, 1989).

Podem ocorrer dois tipos de alterações a este valor de potencial. Ele pode ficar mais negativo, hiperpolarização, ou menos negativo, despolarização. O potencial de acção (PA) consiste numa alteração muito rápida no potencial de membrana. Ocorre quando é atingido o valor de limiar (-55 mV) na célula nervosa e provoca uma subida do potencial para valores positivos (+30 mV) em poucos milisegundos. Este fenómeno tem origem nos segmentos iniciais do axónio ou cone axonal e propaga-se ao longo de todo o axónio até ao seu terminal (Badawy et al., 2009a). O mecanismo baseia-se essencialmente em canais iónicos activados por voltagem e num aumento da permeabilidade da membrana celular ao sódio. Uma vez iniciado, ou seja, uma vez atingido o limiar, processa-se sempre com a mesma magnitude e duração independentemente da magnitude do estímulo que lhe deu origem (lei do “tudo ou nada”) (Fig. 1). Por outro lado, também podem ocorrer potenciais locais, que não se dispersam do ponto onde têm origem e cuja amplitude é proporcional ao estímulo que os origina. Estes potenciais podem ainda sofrer somação, adição do efeito de dois potenciais locais, que pode ser temporal, o segundo estímulo surge enquanto o efeito do primeiro ainda decorre, ou espacial, quando os estímulos são aplicados suficientemente perto para a sua área de acção se sobrepôr (Fenner & Hass, 1989). Ao contrário do PA, os potenciais locais podem despolarizar ou hiperpolarizar. Quando ocorrem a nível sináptico, os potenciais despolarizantes são denominados de potencial excitatório pós-sináptico (peps) e os hiperpolarizantes denominam-se de potencial inibitórios pós-sináptico (pips) (Russo, 1981) (Fig. 1).

**Figura 1 - Variações ao potencial de membrana e ao estado dos canais iónicos nas diferentes fases, potencial de acção (à esquerda), pips (ao centro) e peeps (à direita) (Adaptado de Badawy et al. 2009a)**

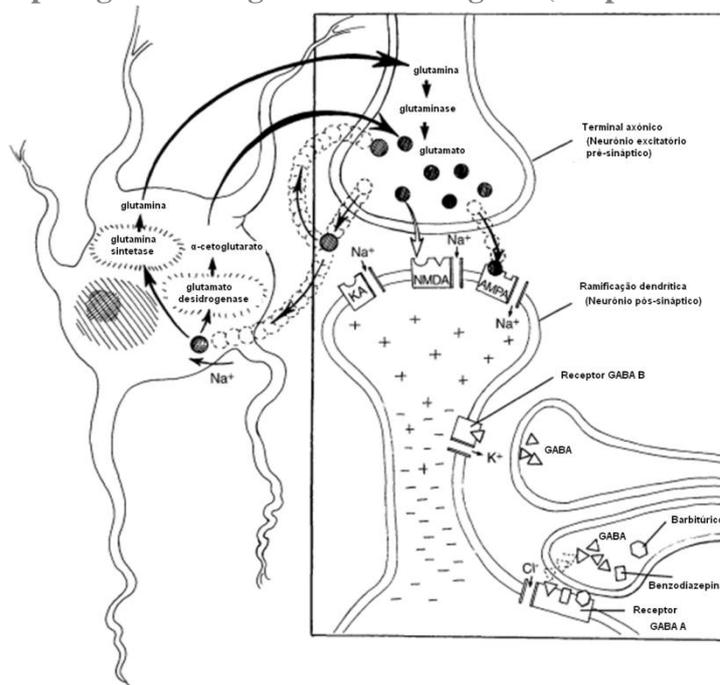


A transmissão a nível sináptico é intermediada por neurotransmissores. Estes, são moléculas libertadas a partir do neurónio pré-sináptico para a fenda sináptica e vão provocar uma alteração no potencial de membrana pós-sináptica, através da sua ligação a canais iónicos activados por ligando. Essa libertação ocorre quando um PA atinge o terminal nervoso provocando fusão de vesículas com a membrana celular, devido ao influxo de iões cálcio (Badawy et al., 2009a). Os neurotransmissores podem actuar como agentes despolarizantes ou hiperpolarizantes. A mesma molécula pode agir das duas formas, devido à grande variedade de receptores existentes em diferentes tipos de células. Os principais neurotransmissores excitatórios (despolarizantes) são o glutamato, aspartato, serotonina, noradrenalina e adrenalina. Os agentes inibitórios são o ácido gama-aminobutírico (gamma-aminobutyric acid - GABA). Os mais relevantes para os processos epilépticos são o GABA e o glutamato (Badawy et al., 2009a).

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central (SNC) e quando a sua acção é bloqueada surge uma manifestação do tipo epileptiforme (Chandler, 2006). Esta molécula produz o seu efeito na célula pós-sináptica principalmente através de dois receptores. A activação do receptor GABA<sub>A</sub> induz um fluxo de iões cloreto para o interior da célula, enquanto que a do receptor GABA<sub>B</sub> provoca um fluxo de potássio para o exterior (Fig. 2). Ambas as acções resultam na formação de um pips e inibição da actividade neuronal (Cloix & Hévor, 2009). O receptor GABA<sub>A</sub> é ele próprio um canal iónico ao passo que o receptor GABA<sub>B</sub> é um receptor ligado a uma proteína G (Badawy et al., 2009a). Além do local de ligação do GABA, os receptores GABA<sub>A</sub> possuem ainda outros locais de ligação para benzodiazepinas, barbituratos e outras substâncias como picrotoxinas, biculina e neuroesteroides (Badawy et al., 2009a). Este neurotransmissor é produzido através da descarboxilação do ácido glutâmico (glutamato) catalizada pela glutamato descarboxilase, que

se encontra apenas em células que utilizam o GABA como neurotransmissor. A sua eliminação da fenda sináptica após a sua acção, é levada a cabo pelo neurónio pré-sináptico, no qual fica disponível para ser reutilizado, e pelas células gliais envolventes, no qual é metabolizado, pela GABA transaminase, em glutamina que depois é enviada para o terminal nervoso (Olsen & DeLorey, 1999).

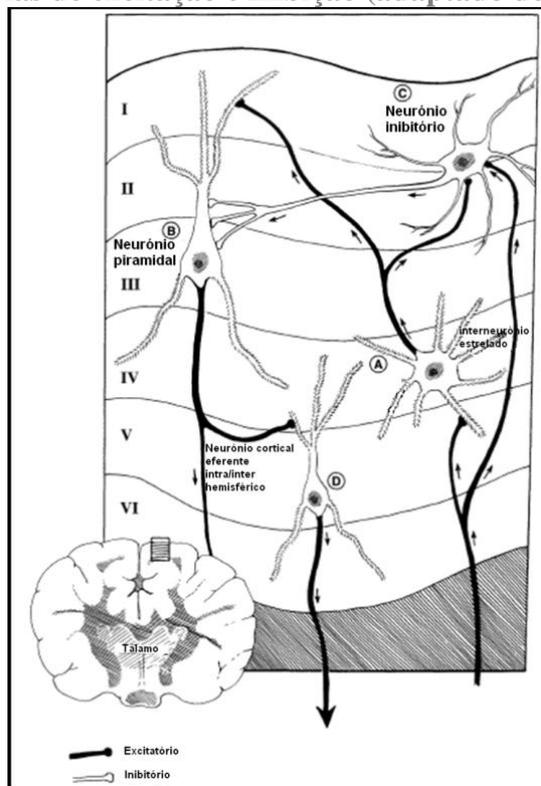
**Figura 2 - Sinapses glutamatérgicas e GABAérgicas (adaptado de March 1998)**



O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. As manifestações epileptiformes consistem na transmissão da actividade sincronizada dos neurónios, que se dá principalmente através da actividade excitatória glutamatérgica. Isto leva a crer que este neurotransmissor também possa contribuir para estes fenómenos. Os receptores existentes nas membranas pós-sinápticas para o glutamato são de três famílias de receptores ionotrópicos, todos eles constituindo canais iónicos permeáveis a catiões (Fig. 2). A sua denominação tem por base os agonistas específicos de cada família. Os receptores de AMPA (ou não-NMDA) são activados pelo ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico, os receptores de cainato, activados pelo ácido caínico, e os receptores NMDA, activados pelo ácido N-metil-D-aspártico. Além dos receptores ionotrópicos, o glutamato é capaz de se ligar a uma série de receptores metabotrópicos, ligados a uma proteína G, e que actuam via 2º mensageiro em várias vias metabólicas ou canais iónicos. O glutamato é sintetizado a partir da glutamina, pela acção da glutaminase, e a partir do alfa-cetoglutarato, via transaminação. Após a sua libertação, este neurotransmissor pode ser reabsorvido pelo terminal nervoso (pronto para reutilização), difundir-se para fora da fenda sináptica ou ser absorvido pelas células gliais, nas quais é metabolizado em glutamina, pela glutamina

sintetase, e em alfa-cetogluturato, pela glutamato dehidrogenase, que são depois enviados para o terminal nervoso (Fig. 2) (Platt S. R., 2007).

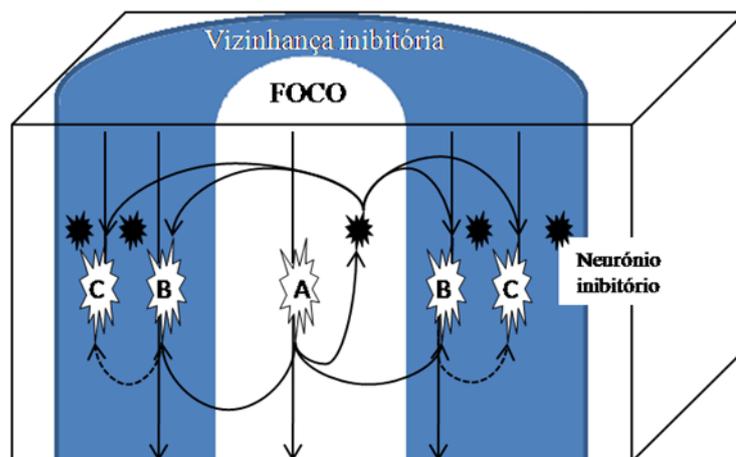
**Figura 3 - Organização do córtex cerebral em camadas, localização dos neurónios piramidais, vias de excitação e inibição (adaptado de March 1998)**



No córtex cerebral, a maioria dos neurónios glutamatérgicos (ou excitatórios) são neurónios piramidais, assim denominados pela forma do seu corpo celular. Estas células localizam-se maioritariamente nas camadas II/III e V/VI do córtex (Fig. 3). Os seus dendritos e corpos celulares recebem, integram sinais aferentes e, se o estímulo despolarizar até ao valor limiar, formam um potencial de acção que percorre o seu axónio. Os neurónios piramidais da camada II/III enviam projecções axonais para outras áreas do córtex e para a camada V/VI. Os neurónios piramidais desta última projectam os seus axónios para estruturas subcorticiais (March, 1998). As principais vias excitatórias do córtex cerebral provêm de fibras aferentes do tálamo ou de outras regiões do córtex. O principal trajecto desta excitação é indirecto, no qual as fibras aferentes fazem primeiro sinapse em neurónios estrelados da camada IV que posteriormente enviam as suas fibras excitatórias para os neurónios piramidais das camadas II/III e V/VI (Fig. 3). Além desta activação, as fibras aferentes, assim como as projecções axonais dos neurónios estrelados, provocam a activação de interneurónios inibitórios (GABAérgicos). Estes vão fazer sinapse com as células vizinhas e enviam algumas projecções axonais até neurónios mais distantes, em zonas corticais adjacentes. São estas projecções inibitórias que criam uma zona de contenção da excitação denominada de “vizinhança inibitória” (Fig 4). Além desta forma de inibição, existe ainda o *feedback* inibitório, que

consiste na excitação, por parte de células piramidais, de interneurónios inibitórios que enviam projecções axónicas inibitórias para a célula que as activou. Sob condições normais, ambos os mecanismos, “vizinhança inibitória” e *feedback* inibitório, são capazes de modular a actividade no córtex cerebral e prevenir a dispersão anormal da actividade excitatória (March, 1998).

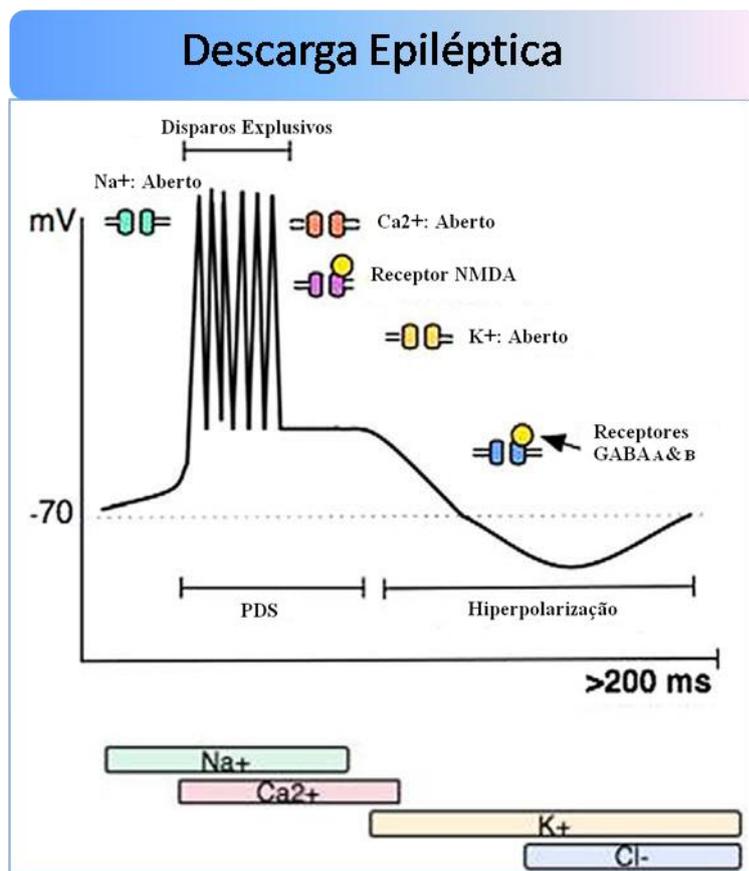
Figura 4 - Vizinhança inibitória (adaptado de Fenner 1989)



## 2.2 Fisiopatogenia das manifestações epileptiformes focais

O registo EEG de pacientes com manifestações epileptiformes focais revela uma característica anormal denominada de descarga interictus. Esta caracteriza-se por uma onda de grande amplitude, curta duração e não está associada a nenhuma alteração clínica (Fenner & Hass, 1989). O principal componente intracelular da descarga interictus é denominado de alteração paroxística despolarizante (*paroxysmal depolarising shift* - PDS) que ocorre de forma sincronizada num grupo de neurónios (Badawy et al., 2009a). Esta alteração consiste numa despolarização mantida por vários milisegundos à qual se sobrepõem vários picos de despolarizações rápidas, que no seu conjunto se denominam disparo explosivo (Fig. 5) (Badawy et al., 2009a). Pensa-se que o PDS tenha origem nos dendritos neuronais através do influxo de cálcio via canais de cálcio dependentes da voltagem e influxo de sódio via canais activados por ligando não-NMDA e NMDA (Goiz-Márquez, Chacón, Ortiz, & López, 2008). Os picos que constituem o disparo explosivo podem estar relacionados com eventos mediados pelo cálcio (March, 1998). O fim do PDS é mediado essencialmente pela activação de correntes de potássio para o exterior da célula e possivelmente inactivação do influxo do mesmo. São estas correntes, mantidas pelos canais de potássio de inactivação lenta que promovem a hiperpolarização prolongada que ocorre após o PDS. A actividade do GABA e o influxo de cloro contribuem igualmente para estes processos (Badawy et al., 2009a).

Figura 5 - Variações ao potencial de membrana e estado dos canais iônicos durante a alteração paroxística despolarizante (Adaptado de Badawy et al. 2009a)



O mecanismo pelo qual há transformação de um neurónio num neurónio epiléptico, gerador de PDS é desconhecido. Em condições fisiológicas existe uma capacidade intrínseca de alguns neurónios piramidais da camada V do córtex e da região CA3 do hipocampo para gerar padrões de disparos explosivos em resposta a uma breve despolarização. Num cérebro epiléptico, os PDS são tendencialmente vistos em primeiro lugar nestas regiões (Badawy, Harvey, & Macdonell, 2009b). O mecanismo ou mecanismos que levam à alteração no padrão de disparo é desconhecido. Vários modelos animais e estudos clínicos humanos indicam que os receptores do glutamato podem estar alterados após lesão cerebral, no que diz respeito ao seu tipo, número, distribuição espacial e/ou sensibilidade (March, 1998). Além destes, também os canais de cálcio dependentes de voltagem podem ficar mais sensíveis devido a uma lesão cerebral, levando a um aumento do influxo de cálcio (March, 1998). É ainda conhecido que diversas agressões cerebrais levam a uma disfunção da bomba sódio-potássio, o que resulta numa despolarização parcial da membrana (March, 1998). Para além destas alterações a nível da membrana, podem também ocorrer reorganizações sinápticas após lesão cerebral, levando a que os axónios danificados ou que perderam a sua célula alvo criem conexões aberrantes com outros neurónios excitatórios ou com as suas próprias dendrites

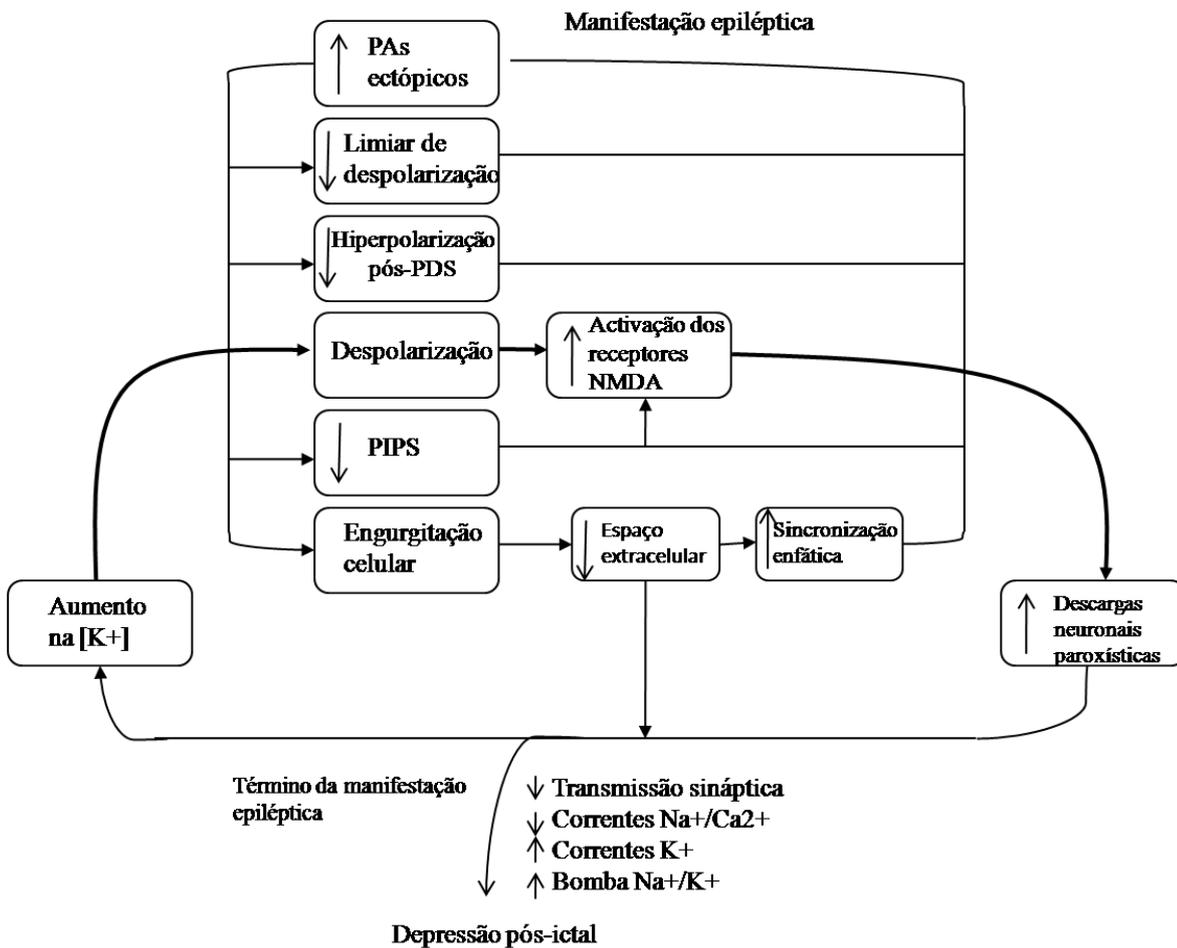
(March, 1998). Todos estes processos provocam um aumento na excitabilidade dos neurónios no foco epiléptico e podem contribuir para a formação de PDS.

Em condições normais, a actividade dos neurónios epilépticos, capazes de gerar PDSs, é controlada pela acção dos mecanismos de *feedback* inibitório e de vizinhança inibitória. No entanto, aquando da transição do período interictus para o ictus, a actividade sincronizada de neurónios epilépticos e o colapso dos mecanismos inibitórios resultam na perda da fase de hiperpolarização e a membrana mantém-se despolarizada, ocorrendo uma repetição dos disparos explosivos (March, 1998). O factor subjacente a esta alteração é desconhecido.

Para que ocorra em episódio epileptiforme focal, é necessária uma sincronização de neurónios no foco epiléptico e a dispersão local da actividade excitatória (March, 1998). Os neurónios epilépticos podem recrutar outros neurónios através de trajectos neuronais normais ou via conexões aberrantes, formadas após a lesão (March, 1998). Lesões cerebrais, causadas por hipóxia, trauma ou isquémia, estão associadas à perda progressiva, funcional e morfológica de neurónios (March, 1998). Observações experimentais da medula espinal, cerebelo e córtex motor mostram que os neurónios inibitórios têm uma maior susceptibilidade à hipóxia que os excitatórios (Russo, 1981). A perda da actividade GABAérgica e consequente colapso do *feedback* inibitório e vizinhança inibitória, permitem uma excitação recorrente e formação de PDSs sem controlo, promovendo os disparos explosivos de forma sincronizada (March, 1998). Outros mecanismos não-sinápticos podem contribuir para a sincronização neural e dispersão local da actividade eléctrica (Goiz-Márquez et al., 2008). Uma má reabsorção de glutamato, devido a astrócitos disfuncionais ou privados de energia, provoca uma acumulação do neurotransmissor a nível sináptico e consequente activação excessiva dos seus receptores na membrana pós-sináptica (March, 1998). Uma outra possibilidade está relacionada com a concentração de potássio e levou à criação do modelo do potássio elevado. Este modelo surgiu do registo de elevadas concentrações de potássio durante manifestações epileptiformes de gatos *in vivo*. É desconhecido se essa elevação é uma causa ou consequência do episódio epiléptico. A suportar a teoria de causa estão os trabalhos com fatias do hipocampo de rato, cujo banho numa solução com elevada concentração de  $K^+$  (8,5 mM) era suficiente para desencadear a actividade epileptiforme em cerca de 20% das preparações (McNamara, 1994). A concentração elevada de  $K^+$  vai provocar um aumento dos PA ectópicos, diminuição do limiar de despolarização, diminuição na amplitude da hiperpolarização pós-PDS, diminuição dos estímulos inibitórios pós sinápticos, induz a engurgiação e a despolarização celular. Secundariamente leva ainda ao aumento da actividade dos receptores NMDA e da sincronização enfática dos neurónios. Todas estas acções contribuem para a criação de PDS, que por sua vez aumentam a concentração de  $K^+$ . O término da actividade epileptiforme

ocorre quando há diminuição da transmissão sináptica, das correntes de sódio e cálcio, e há activação de correntes de  $K^+$  e bombas iónicas electrogénicas (McCormick & Contreras, 2001).

**Figura 6 - Efeitos de uma concentração de potássio elevada na génese das manifestações epileptiformes (adaptado de McCormick e Contreras 2001)**



A propagação inicial da actividade epileptiforme segue caminhos anatómicos bem definidos para regiões do SNC funcionalmente ligadas ao foco epiléptico (Fenner & Hass, 1989). A propagação ocorre preferencialmente via sistema de fibras cortico-corticais formados por ramos axonais de neurónios epilépticos da camada V do córtex, que seguem pela camada molecular superficial e contactam com dendritos de neurónios vizinhos da camada V (Badawy et al., 2009b). A dispersão da actividade epileptiforme pode atingir zonas que posteriormente a transmite através das suas fibras de associação e projecção para outras áreas do córtex ou estruturas subcorticais, podendo originar uma generalização secundária da manifestação epileptiforme (Fenner & Hass, 1989) Um dos mecanismos importantes deste processo envolve os circuitos talamocorticais. Os episódios excitatórios do córtex provocam uma despolarização dos terminais axónicos talamocorticais. A propagação antidrómica dessa actividade causa excitação do núcleo talâmico que posteriormente envia projecções para

várias áreas corticais. O envolvimento da formação reticular do cérebro médio pode também promover a generalização secundária, pois são conhecidas projecções difusas de volta ao córtex cerebral (March, 1998).

Existem ainda três fenómenos cujo envolvimento na epileptogénese não é inteiramente conhecido. O primeiro é a potenciação a longo prazo, que consiste num reforço da força sináptica, usualmente medidos pela amplitude dos peeps, após períodos de actividade aferente temporalmente coincidente. Isto é, o recrutamento de outros neurónios é um processo dinâmico que provoca alterações funcionais de forma a aumentar a sua excitabilidade, facilitando assim a dispersão da actividade epileptiforme (March, 1998). Os restantes fenómenos ocorrem a nível experimental, não se conhecendo a sua importância real nestas afecções. Eles são o foco em espelho e *kindling*. O foco em espelho consiste num segundo foco com actividade epileptiforme que se desenvolve, em dias a semanas, na área homóloga do hemisfério contralateral (Russo, 1981). Inicialmente o segundo foco é dependente do primeiro, dependência essa que vai diminuindo ao longo do tempo até que se torna independente e capaz de ele próprio gerar actividade epiéptica (Russo, 1981). O fenómeno de *kindling* pode estar de alguma forma relacionado com o foco em espelho. Ele refere-se ao processo de aplicação de estimulação eléctrica de baixa intensidade repetidamente no córtex cerebral ao longo de dias consecutivos. Inicialmente, após a estimulação, há apenas um breve período de actividade na área estimulada, mas com o passar do tempo a duração dessa actividade aumenta até ao ponto de o mesmo estímulo desencadear uma manifestação epileptiforme generalizada do tipo tónico-clónico. Neste ponto a estimulação diária é suficiente para promover o quadro clínico e ocasionalmente podem mesmo ocorrer espontaneamente (Russo, 1981). O fenómeno de *kindling* mostra que inicialmente excitações benignas do córtex podem originar alterações de longa duração nos níveis de excitabilidade cortical (Russo, 1981).

### *2.3 Fisiopatogenia das manifestações epileptiformes generalizadas*

As manifestações epileptiformes generalizadas, por definição, envolvem ambos os hemisférios cerebrais desde o início até ao fim da actividade epileptiforme. Como referido anteriormente, este grupo pode ter vários tipos de fenomenologia, dividindo-se em dois grandes grupos, as convulsivas e as não convulsivas.

Os episódios de ausência, não convulsivos, têm recebido particular atenção nas duas últimas décadas. Existem dois modelos animais para este tipo de afecção em humanos; injeções de doses altas de penicilina em gatos e o modelo genético em ratos GAERS (Genetic Absence

Epilepsy Rat from Strasbourg) ou WAG/Rij (McCormick & Contreras, 2001). Este tipo de manifestação epileptiforme é pouco frequente ou pouco detectada nos animais de companhia e, por isso, a sua fisiopatogenia não será abordada no presente trabalho.

A existência de estruturas subcorticais com projecções difusas para o córtex cerebral e a sua capacidade de influenciar a actividade eléctrica de todo o córtex levou à criação da teoria centrocefálica. Esta propunha que a maioria dos episódios generalizados teria origem em estruturas do tálamo e tronco cerebral que posteriormente difundiriam a actividade epileptiforme para o córtex (Russo, 1981). No entanto, estas têm vindo a ser alteradas e actualmente as teorias acerca da epileptogénese dos episódios generalizados tónico-clónicos foca-se numa origem a nível do córtex cerebral (March, 1998). A não existência de lesões quer patológicas quer histológicas óbvias neste tipo de afecção é o maior obstáculo à sua compreensão. Isto sugere que a alteração morfológica ainda não foi desvendada ou que a alteração no córtex é de natureza funcional (March, 1998). Uma alteração multifocal ou difusa na geometria ou na conectividade neuronal pode estar presente mas ser difícil de provar com os métodos histológicos disponíveis (March, 1998). Um exemplo de uma alteração morfológica multifocal em pacientes epilépticos humanos é a displasia cortical ou microdigenia, que se caracteriza por uma acumulação anormal de células piramidais na substância cinzenta cortical ou pelo aparecimento de neurónios com localizações ectópicas. A actividade epileptiforme nestes casos poderá surgir de conexões recorrentes e aberrantes dentro destes grupos (Goiz-Márquez et al., 2008). A perda de neurónios inibitórios e das suas conexões pode constituir outra explicação neuroanatómica para este tipo de manifestação epiléptiforme. Um defeito generalizado do sistema GABAérgico iria aumentar a excitabilidade cortical e predispor ao aparecimento dos episódios. Embora não existam estudos morfológicos dos circuitos GABAérgicos na epilepsia idiopática canina, estudos em outras espécies, incluindo humanos, não suportam a existência do referido defeito (March, 1998). As alterações funcionais podem ser a nível sináptico ou neuroquímico. Uma disfunção difusa de canais iónicos activados pela voltagem ou por ligando pode originar a manifestação epiléptica (Goiz-Márquez et al., 2008). Disfunções a nível metabólico (síntese, libertação e reabsorção) do glutamato e do GABA podem também ser responsáveis por estas afecções (March, 1998). Vários estudos revelaram níveis baixos de GABA no líquido cefaloraquidiano, incluindo estudos recentes em cães (March, 1998) (Ellenberger, Mevissen, Doherr, Scholtyisk, & Jaggy, 2004). Por último, pode também ocorrer uma alteração aquando do desenvolvimento cerebral. Durante este período existe uma sobreexpressão de axónios e ramificações colaterais de axónios excitatórios. Posteriormente ocorre uma remodelação das vias neuronais e muitas dessas vias excitatórias desaparecem (Goiz-Márquez et al., 2008). Se

algum tipo de alteração no desenvolvimento cerebral levar à sua persistência poderá ser criado um estado de hiperexcitabilidade neural que provocaria episódios epileptiformes (March, 1998).

### *2.3 Terminação das manifestações epileptiformes*

Os factores que determinam a duração de um episódio epiléptico e o seu fim não são conhecidos (March, 1998). O aumento do nível metabólico durante estes processos leva a alterações bioquímicas que podem ter alguma responsabilidade neste processo (Fenner & Hass, 1989). Nomeadamente, o aumento do dióxido de carbono que possui um efeito supressivo nas membranas celulares e que diminui a sua excitabilidade. Igualmente, o lactato que se acumula devido ao aumento da sua produção e incapacidade das células gliais de o eliminarem, pode contribuir para o fim de um episódio através da estabilização da membrana (Fenner & Hass, 1989). Existe ainda a possibilidade de estruturas cerebelares e do núcleo basal poderem aumentar o seu *feedback* negativo e assim contribuir para a terminação das manifestações epileptiformes (Fenner & Hass, 1989). A acumulação de sódio a nível intracelular que se verifica nestes casos, pode activar uma bomba intracelular de sódio que irá bombear este ião para fora da célula e assim contribuir para a repolarização da membrana (Fenner & Hass, 1989). Juntando-se a estas possibilidades, pode também haver uma redução da libertação de glutamato a nível pré-sináptico, recuperação da actividade da bomba sódio-potássio e do sistema inibitório (March, 1998).

### 3 - Diagnóstico Diferencial

Uma manifestação epileptiforme pode resultar de qualquer doença que provoque uma alteração na função neural (Lorenz & Kornegay, 2004). Em várias doenças, os episódios epileptiformes não são o sinal mais frequente ou surgem tardiamente na evolução da causa subjacente.

Em função da sede, a origem do processo que determina a crise epiléptiforme é dividida em dois grandes grupos, de localização intracraniana ou extracraniana. Dentro desta, é feita uma subdivisão por grupos em função das doenças ou processos fisiopatológicos mais importantes. A epilepsia idiopática é tratada separadamente, quer porque a sua etiologia é desconhecida quer por ser uma das causas mais frequentes de quadros epileptiformes recorrentes (Tabela 4).

**Tabela 4 - Causas de manifestações epileptiformes em cães e gatos (Modificado de O'Brien, 1998; Lorenz & Kornegay, 2004; Kline., 2006; Brauer, Jambroszyk & Tipold, 2009)**

<b>Extracraniana</b>	<b>Intracraniano</b>
Metabólicas	Degenerativas e anomalias do desenvolvimento
Hipóxia	Hidrocéfalo
Hipoglicémia	Lissencefalia
Hiponatremia e Hiponatremia	Doenças de armazenamento
Hipocalcémia	<b>Infecciosas e inflamatórias</b>
Encefalopatia Hepática	Meningoencefalite granulomatosa
Encefalopatia Renal	Meningoencefalite necrosante
Hipotiroidismo e Hipertiroidismo	Poliencefalomielite felina
<b>Tóxicas</b>	Vírus (Esgana; Peritonite infecciosa felina)
<i>Pesticidas</i>	Bacterianas
Piretrina e piretróides	Protozoários (Toxoplasmose e Neosporose)
Organofosforados e carbamatos	Micoses (Criptococose)
Estricnina	Parasitas com localizações aberrantes
Metaldeído	<b>Neoplasias</b>
Rotenona	Primárias (Meningioma)
<i>Hidrocarbonetos e destilados de petróleo</i>	Metastáticas
Álcoois e glicóis (Etilenoglicol)	<b>Outras causas</b>
Fenóis	Traumatismo craniano
Solventes (tolueno, benzeno e xileno)	Acidentes vasculares cerebrais
<i>Chumbo e outros metais pesados</i>	<b>Epilésia Idiopática</b>
<i>Cafaína e outras metilxantinas</i>	
<i>Toxinas animais ou de plantas</i>	

### 3.1 Causas Extracranianas

Este grupo reúne as doenças, que tendo no seu quadro clínico manifestações epileptiformes, se caracterizam pela inexistência de qualquer lesão cerebral primária que esteja subjacente aos episódios epiléticos (Penderis, 2008). Estas doenças têm origem fora do crânio, mas provocam alterações no córtex cerebral. Quando assim é, os quadros epileptiformes são frequentemente referidos como epilepsia reactiva (O'Brien, 1998).

No estudo de Podell et al. (1995) a incidência de causas extracranianas em cães foi de 10% (5/50). Este dado é reforçado no estudo de Brauer, Jambrosky e Tipold (2009) no qual surgiram 11% (96/877) de cães com o mesmo tipo de etiologia. No caso dos gatos este valor sobe para 22% (20/90) segundo o estudo de Schriebl et al. (2008).

As doenças neste grupo dividem-se em dois grandes grupos, definidos por causas metabólicas e por causas tóxicas. Embora a diversidade de mecanismos de acção seja grande o efeito a nível cerebral é normalmente simétrico, determinando episódios epileptiformes do tipo generalizado tónico-clónico (O'Brien, 1998). No estudo de Brauer et al. (2009) 49% (47/96) dos animais com etiologias metabólicas ou tóxicas subjacentes aos ataques epileptiformes, tiveram crises generalizadas com perda de consciência e 41% (39/96) terminaram situações de mal epilético.

Durante o período interictus podem ou não ocorrer outros sintomas neurológicos. Quando presentes são normalmente bilaterais e simétricos, muitas vezes associados a um nível de alerta diminuído e não localizáveis em termos de diagnóstico anatómico (Penderis, 2008). Para além de sinais relacionados com o SNC estas doenças incluem geralmente outros sinais clínicos no seu quadro, dependendo dos sistemas de órgãos que afectam (ex: sinais gastrointestinais ou de doença endócrina).

Outra característica comum neste grupo, é o facto de as crises epileptiformes, na sua maioria, melhorarem se a causa subjacente for corrigida (O'Brien, 1998). A terapia com drogas antiepiléticas (*antiepileptic drugs* - AED) é normalmente reservada para os casos em que há persistência das crises ou em situações de emergência, como no caso de mal epilético (Brauer et al., 2009).

#### 3.1.1 Causas tóxicas

As intoxicações foram o diagnóstico mais frequente em cães com causas extracranianas de manifestações epileptiformes no estudo de Brauer et al. (2009) (39%, 37/96). No estudo de Podell et al. (1995) não se observaram casos relacionados com tóxicos. Nos gatos, o estudo de Schriebl et al. (2008) reporta 4 casos (20%, n=20).

Existe um grande número de toxinas capazes de provocar crises epileptiformes. Num estudo de Dorman (1990) este sintoma ocorreu em 8,2% dos casos suspeitos de toxicose.

O mecanismo através do qual a toxina desencadeia as crises não é comum para todas. O aumento da excitabilidade no sistema nervoso é um dos efeitos possíveis. Tóxicos como a piretrina e insecticidas piretróides inibem a inactivação dos canais de sódio, permanecendo estes abertos por períodos prolongados e originam repetidos potenciais de acção. Isto traduz-se em vários sintomas como excitabilidade, tremores, manifestações epileptiformes e coma (O'Brien, 1998).

Organofosforados e carbamatos, compostos presentes em preparações ectoparasiticidas e utilizados como insecticidas agrícolas, agem através da inibição da enzima que degrada a acetilcolina, a acetilcolinesterase, provocando assim aumento na excitabilidade neuronal. Os sinais clínicos resultam da activação muscarínica (ex: hipersialia, lacrimejamento, micção, defecação, bradicardia e miose), da activação nicotínica (ex: fasciculação muscular, parestias e tremores) e estimulação do SNC (ex: alterações comportamentais e episódios epileptiformes) (Chadler & Volk, 2008). A cafeína e outras metilxantinas (teofilina, aminofilina e teobromina) são compostos que aumentam os efeitos das catecolaminas, provocando o aumento do influxo de cálcio para os neurónios. A sintomatologia decorrente da ingestão destes compostos inclui tremores, taquicardia, excitabilidade e potencialmente crises epileptiformes ou arritmias cardíacas (O'Brien, 1998).

Outro mecanismo gerador de manifestações epileptiformes é a diminuição da inibição neuronal. Esta pode ocorrer por antagonismo da glicina (um neurotransmissor inibitório), como ocorre em intoxicações por estriquina (O'Brien, 1998). Este composto encontra-se em pesticidas utilizados no controlo de roedores. Ao ser ingerida pelos animais, origina ataques epileptiformes do tipo tónico, que são exacerbados pela estimulação, durante os quais o animal permanece consciente (Lorenz & Kornegay, 2004). Outros tóxicos têm efeito antagonista do GABA. É exemplo o metaldeído, composto usado como moluscicida, que quando ingerido pode provocar tremores, hiperestesia, manifestações epileptiformes, vómito e diarreia (O'Brien, 1998).

Existem alguns tóxicos cujo efeito se deve à interferência no metabolismo energético neuronal e que se traduz clinicamente por depressão, estupor ou coma e em alguns caso pode estar na origem de manifestações epileptiformes. Brometalina, hexaclorofeno, rotenona e cianido são exemplos de tóxicos com estes efeitos. Também algumas plantas ou peixe cru podem conter tiaminase, cujos efeitos tóxicos passam pela destruição da tiamina, um importante co-factor no metabolismo energético (O'Brien, 1998).

Outras toxinas podem provocar ataques epileptiformes através de mecanismos mais complexos.

Os hidrocarbonetos e destilados de petróleo podem induzir crises epiléticas por absorção dérmica ou quando ingeridos (O'Brien, 1998). Deste grupo faz parte o etilenoglicol, utilizado em preparações anticongelantes, que ao ser ingerido provoca sinais neurológicos como depressão, ataxia, ataques epileptiforme e coma. No entanto, intoxicações com este composto estão normalmente associadas a sinais de insuficiência renal, tais como poliúria, polidipsia e isoestenúria (Chadler & Volk, 2008).

Diferentes metais pesados podem estar na origem de crises epileptiformes. O chumbo é encontrado em tintas, baterias, gaiolas ou graxas. Os animais jovens são os mais susceptíveis e quando alimentados com dietas com deficiência em cálcio o risco de toxicidade é elevado. Normalmente os quadros clínicos resultam de exposições agudas, mas o chumbo pode acumular-se até níveis tóxicos por exposição crónica (O'Brien, 1998). Os sinais neurológicos podem ser precedidos ou acompanhados por sinais gastrointestinais, sendo os mais frequentes o vômito, a anorexia, a diarreia e a dor abdominal (Chadler & Volk, 2008). Outros sinais neurológicos que podem estar associados a intoxicações por chumbo são: Nível de consciência alterado, hiperexcitabilidade, vocalização excessiva, opistotonus, paraplegia, espasmos musculares, hiperestesia, midríase ou cegueira (Kline, 2006).

### 3.1.2 Causas metabólicas

O funcionamento normal das estruturas neuronais está altamente dependente da homeostasia envolvente.

O metabolismo energético neuronal é quase exclusivamente dependente de glucose e da sua metabolização aeróbia, o que implica um constante suporte de oxigénio. Grande parte da energia produzida destina-se à manutenção do potencial de membrana em repouso, através do funcionamento da bomba de sódio-potássio. Por estes motivos, qualquer doença metabólica que interfira com o metabolismo energético, pode afectar o cérebro e ter como consequência manifestações epileptiformes (O'Brien, 1998).

Os estados de hipóxia, provocados por doenças cardíacas ou respiratórias, podem resultar em episódios epiléticos, mas estão mais frequentemente relacionadas com síncope. As formas agudas de problemas respiratórios têm maior probabilidade de originarem um episódio epileptiforme do que as formas crónicas (O'Brien, 1998).

A hipoglicémia é uma das causas extracraniana mais frequentemente relacionada com manifestações epileptiformes (Lorenz & Kornegay, 2004). Esta foi a causa em 32% (31/96) dos cães no estudo de Brauer et al. (2009) e 15% (3/20) dos gatos no estudo de Schriefl et al.

(2008). As manifestações epileptiformes surgem em animais com grandes baixas da glicémia, em que os neurónios estejam privados do seu substrato principal no metabolismo energético (O'Brien, 1998). As causas mais frequentes de hipoglicémia são insulinooma (mais frequente nos canídeos), neoplasias extra-pancreáticas (ex: hepatoma, leiomioma, leucemia), insuficiência hepática, sepsis e iatrogénica (em pacientes sob insulino terapia) (Nelson, 2009). As deficiências em tiamina podem resultar de uma dieta preparada exclusivamente com carne cozinhada ou peixes crus que contenham tiaminases (Lorenz & Kornegay, 2004). Este composto é essencial para o metabolismo energético, e a sua falta leva ao metabolismo anaeróbico a nível cerebral. Os sinais neurológicos clássicos são os de disfunção vestibular central, com episódios epileptiformes generalizados nos estados mais avançados. (Kline, 2006).

Os desequilíbrios electrolíticos podem afectar directamente a função cerebral ou alterar a osmolaridade. A variação na concentração de sódio é uma causa frequente de alterações osmóticas. Nos casos de hipernatrémia, o fluxo dá-se no sentido extracelular, levando à desidratação intracelular. Nas hiponatrémias o fluxo ocorre em direcção intracelular, originando engurgitamento celular (Nelson, Delaney, & Elliot, 2009). Em ambas, os sinais clínicos são essencialmente neurológicos, dependendo da rapidez com que se instala e da gravidade do desequilíbrio. Em casos agudos, os níveis de sódio inferiores a 120 mEq/L podem ser responsáveis por crises epileptiformes, enquanto que descidas crónicas podem requerer valores inferiores a 110 mEq/L. A hiponatrémia pode resultar de insuficiência hepática ou renal avançadas, síndrome nefrótica, hipoadrenocorticism e perda gastrointestinal de fluidos (Nelson et al., 2009) As hipernatrémias provocam episódios epileptiformes quando os níveis de sódio excedem os 185 mEq/L (O'Brien, 1998). Causas frequentes de hipernatrémia são a diabetes insípido central ou nefrogénica, a perda gastrointestinal de fluidos (vómito ou diarreia), a doença renal crónica e a alimentação parenteral (Nelson et al., 2009).

O cálcio é outro electrólito que pode estar relacionado com manifestações epileptiformes. A hipocalcémia resulta normalmente em tetania, devido ao seu efeito a nível dos nervos periféricos e músculos, mas pode também originar verdadeiras crises epileptiformes. Os episódios podem ser generalizados ou limitarem-se a espasmos musculares (O'Brien, 1998).

A encefalopatia hepática é provocada por uma redução da massa hepática funcional ou shunts portosistémicos congénitos ou adquiridos (Watson & Bunch, 2009) e aparece em primeiro lugar como causa extracraniana de manifestações epileptiformes em gatos, 20% (n=4/20)

(Schriebl et al., 2008). Em cães, Podell et al. (1995) apresenta 60% (n=3/5) e Brauer et al. (2009) apresenta 9% (n=9/96) de animais com epilepsia reactiva devido a encefalopatia hepática. O quadro clínico surge através da acção de várias substâncias, de entre as quais a mais importante será a amónia (Watson & Bunch, 2009) (Kline, 2006). De uma forma geral quase todos os sinais de afecção do SNC podem ser observados. No entanto, os mais típicos são os não localizados, sugerindo o envolvimento generalizado do cérebro (Watson & Bunch, 2009). Ainda assim as manifestações epileptiformes não são o sintoma mais frequente da encefalopatia hepática, aparecendo geralmente nos quadros agudos (Tabela 5). Episódios epileptiformes secundários a encefalopatia hepática estão frequentemente associados a alterações do estado mental e/ou comportamentais durante o período interictus, cuja gravidade aumenta e diminui ao longo do tempo (Penderis, 2008).

**Tabela 5 - Sinais típicos de encefalopatia hepática em cães e gatos (adaptado de Watson e Bunch, 2009)**

Letargia
Depressão
Alterações comportamentais
<i>Head Pressing</i>
<i>Circling</i>
Vaguear
Cegueira central
Manifestações epileptiformes (pouco comum)
Coma (pouco comum)
Hipersíalía (especialmente em gatos)

Cerca de 30% dos pacientes com insuficiência renal, apresenta manifestações epileptiformes como parte do seu quadro clínico (O'Brien, 1998). Esta pode resultar da própria urémia, ou de alterações no equilíbrio ácido-base (O'Brien, 1998). A maioria dos pacientes apresenta outros sinais clínicos de encefalopatia, tais como alteração do estado de consciência, fraqueza e respiração alterada. Para além de episódios epileptiformes generalizados, podem ocorrer também espasmos focais e mioclonias multifocais (O'Brien, 1998).

### **3.2 Causas intracranianas**

As doenças com sede intracraniana são as causas mais comuns de manifestações epileptiformes (de Lahunta & Glass, 1983). Estas perfizeram 46% (23/50) dos cães observados no estudo de Podell et al. (1995) e 50% (45/90) dos gatos observados no estudo de Schriebl et al. (2008). Estão incluídas nesta categoria causas degenerativas, anomalias do desenvolvimento (ex: hidrocefalo congénito, doenças de armazenamento), doenças infecciosas/inflamatórias (esgana canina, meningoencefalite granulomatosa), neoplasias (primárias ou metastáticas) e outras causas, como traumatismos e alterações vasculares.

Os pacientes com doença intracraniana apresentam mais frequentemente sinais de envolvimento do cérebro. A sintomatologia inclui alteração do estado mental, como obnubilação, alterações comportamentais ou *head pressing*. Défices sensoriais são comuns, especialmente na face, podendo também estar presente diminuição proprioceptiva, hemiparesia, andamento em círculo ou dor cervical. Em casos de pressão intracraniana aumentada com envolvimento do nervo óptico pode ser observada anisocória. O andamento pode estar relativamente normal, mesmo em animais com doença grave (Chandler & Volk, 2008). Apesar desta sintomatologia poder surgir durante o período interictus, alguns pacientes apresentam como primeiro e único sintoma os episódios epileptiformes, sendo o exame neurológico normal (Taylor, 2009a).

### 3.2.1 Anomalias do desenvolvimento

Algumas doenças relacionadas com migração neuronal e malformações cranianas podem ser causas de manifestações epileptiformes (Coates & Bergman, 2005).

O hidrocéfalo, congénito ou adquirido, é uma causa comum de crises epileptiformes em cães e gatos jovens (Coates & Bergman, 2005). O estudo de Podell et al. (1995) revela esta doença como a mais frequente determinando crises epiléticas em cães com menos de um ano de idade, surgindo em 35% (n=8/23) dos cães com doença intracraniana. Esta entidade clínica traduz-se num aumento do sistema ventricular cerebral secundário à acumulação aumentada de líquido cefaloraquidiano (LCR), provocando compressão ou atrofia do tecido neurológico envolvente (Taylor, 2009a). Algumas raças estão predispostas à forma congénita desta doença (tabela 6). O quadro clínico de hidrocéfalo depende da sua gravidade e consiste normalmente em manifestações epileptiformes e sinais de disfunção do cérebro, tais como alterações comportamentais, dificuldades de aprendizagem, desorientação e alteração do estado mental (obnubilação ou estupor) (Coates & Bergman, 2005).

**Tabela 6 - Raças de cães com predisposição para hidrocéfalo congénito (adaptado de Taylor, 2009)**

Bichon Maltês	Caniche Toy
Yorkshire Terrier	Cairn Terrier
Bulldog Inglês	Boston Terrier
Chihuahua	Pug
Lhasa Apso	Chow Chow
Lulu da Pomerânia	Pekinois

A lissencefalia é uma doença congénita rara e na qual os sulcos cerebrais não se desenvolvem normalmente, dando origem a um córtex cerebral liso (Taylor, 2009a). Tem sido descrita em raças como Lasha Apso, Fox Terrier de pêlo cerdoso e Setter Irlandês (Lorenz & Kornegay,

2004). Os animais afectados apresentam alterações comportamentais, défices visuais e proprioceptivos. As manifestações epileptiformes, quando presentes, não surgem antes do primeiro ano de vida do paciente (Taylor, 2009<sup>a</sup>; de Lahunta & Glass, 1983).

### 3.2.2 Doenças degenerativas

As doenças de armazenamento resultam de um metabolismo celular anormal provocado por deficiências enzimáticas e que causam uma acumulação neuronal de determinados produtos metabólicos (Lorenz & Kornegay, 2004). As doenças de armazenamento dos lisossomas resultam da deficiência em enzima(s) na via catabólica lisossomal. Na sua maioria têm um transmissão genética, segundo um padrão autossómico recessivo, envolvendo apenas uma única enzima (Skelly & Franklin, 2002). Este grupo é composto por várias entidades que se organizam em subgrupos segundo a via metabólica que afectam e o tipo de composto envolvido no armazenamento. Na maioria destas doenças as manifestações epileptiformes apenas surgem em fases tardias da sua evolução. No entanto, algumas como a leucodistrofia de células globoides, fucosidose e lipofuscinose ceróide apresentam alterações comportamentais e crises epileptiformes nos seus estadios iniciais (Skelly & Franklin, 2002).

### 3.2.3 Doenças infecciosas e inflamatórias

Qualquer doença inflamatória ou infecciosa tem o potencial de provocar manifestações epileptiformes se afectar o cérebro anterior (Lorenz & Kornegay, 2004). Este grupo de afecções intracranianas surgiu em 17% (4/23) dos cães, no estudo de Podell et al. (1995), e em 44% (20/45) dos gatos, no estudo de Schrieffl et al. (2008). As lesões inflamatórias do SNC são frequentemente de distribuição multifocal originando sinais multifocais, o que reflecte o envolvimento das suas diferentes porções (Kline, 1998). Todas estas doenças partilham uma característica fisiopatológica comum, o influxo de leucócitos para o cérebro (encefalite), medula espinal (mielite) e/ou meninges (meningite) (Thomas, 1998).

A causa inflamatória não infecciosa que mais frequentemente provoca manifestações epileptiformes no cão é a meningoencefalite granulomatosa (GME – *granulomatous meningoencephalitis*). Cerca de 20% dos cães com esta doença apresentam episódios epileptiformes que normalmente são acompanhados por outros sinais neurológicos, tais como alteração do andamento e disfunções vestibulares (Thomas, 1998) (Coates & Bergman, 2005). A sua etiologia é desconhecida, mas pensa-se que poderá ter uma base imunológica. A GME surge principalmente em jovens adultos de raças pequenas, sendo as mais afectadas o Caniche, raças Toy e Terriers (Taylor, 2009a). Existem três formas distintas da doença. A forma ocular, menos comum e que surge como uma neurite óptica, a forma focal, cujos sinais

surgem progressivamente e são semelhantes ao de um tumor ou massa que ocupa espaço no SNC, e a forma difusa, em que há uma rápida progressão dos sinais de afecção disseminada ou multifocal das estruturas nervosas (Taylor, 2009a).

Ocorre ainda uma outra forma de meningoencefalite idiopática, a meningoencefalite necrosante, que está relacionada com crises epileptiformes. Os cães das raças Pug, Bichon Maltês e Yorkshire Terrier são os mais afectados (Taylor, 2009a). Esta pode progredir de forma rápida, manifestando-se por episódios epileptiformes e sinais neurológicos centrais, ou de forma lenta, na qual o principal sintoma são as crises epileptiformes generalizadas ou focais (Taylor, 2009a).

Nos gatos ocorre uma meningoencefalite não supurativa de causa desconhecida, que no estudo de Schrieftl et al. (2008) surge como a causa mais frequente de inflamação de SNC. Esta entidade é denominada de poliencefalomielite felina e pode originar um quadro clínico que inclui apenas episódios epileptiformes e alterações comportamentais (Taylor, 2009a). Gatos de qualquer idade podem ser afectados e surgem com crises que podem ir de focais a mal epilético (Kline, 2006).

Tanto os canídeos como os felídeos podem ser afectados por diversos agentes infecciosos que podem invadir o SNC e assim provocar manifestações epileptiformes.

A encefalite provocada pelo vírus da esgana canina, foi a causa inflamatória infecciosa associada a episódios epileptiformes em cães com menos de um ano de idade, mais prevalente no estudo de Podell et al. (1995). O elevado número de cães vacinados actualmente, diminuiu a incidência das infecções clínicas por este vírus. Embora possam ocasionalmente ocorrer em qualquer animal, inclusivamente os vacinados, é mais frequente surgirem infecções graves em cães jovens, imunoincompetentes e não vacinados (Taylor, 2009a). Os sinais neurológicos iniciam-se uma a três semanas após a doença sistémica e podem incluir demência, desorientação, manifestações epileptiformes, sinais vestibulares ou cerebelosos, tetraparesia e ataxia. As crises epileptiformes podem ser de qualquer tipo, dependendo da zona do cérebro afectada, sendo mais frequentemente observadas as “*chewing gum*”<sup>1</sup> devido à polioencefalomalácia do lobo temporal (Taylor, 2009a).

No caso dos gatos, o estudo de Schrieftl et al. (2008) revelou o vírus da peritonite infecciosa felina (PIF) como agente etiológico mais frequente, de crises epileptiformes associadas a causas inflamatórias infecciosas, surgindo em 5 casos (n=91) isoladamente e 1 caso associada a toxoplasmose. Cerca de dois terços dos gatos com sinais neurológicos têm a forma seca ou não efusiva da doença (Kline, 1998). Estes podem apresentar episódios epileptiformes, sinais

---

<sup>1</sup> Tipo de manifestação epilética, caracterizada por contracções rítmicas dos músculos mastigadores

cerebelosos, vestibulares e tetraparesia. Outros sinais que podem estar presentes nestes animais são por exemplo febre, anorexia, perda de peso e sinais oculares (uveíte anterior, irite, precipitados queráticos e cororetinite) (Taylor, 2009a).

Outras causas de manifestações epileptiformes menos frequentes são infecções por protozoários como a toxoplasmose no cão e gato ou a neosporose canina, meningoencefalomielites bacterianas, por vezes por extensão de infecções extraneurais ou lesões perfurantes do crânio, e infecções micóticas, como a criptococose, por extensão directa via placa cribiforme ou por disseminação hemática.

#### 3.2.4 Neoplasias

As neoplasias intracranianas foram reportadas como a segunda causa mais frequente de manifestações epileptiformes devido a doença intracraniana em cães (Podell et al., 1995) e em gatos (Schriefl et al., 2008). No estudo de Bagley e Gavin (1998) 47% (n=95) dos animais com tumores cerebrais tiveram como estímulo iatrotópico as crises epileptiformes. Este sintoma pode ser o único sinal da doença, surgindo outros défices neurológicos semanas a meses após o seu início (Lorenz & Kornegay, 2004). Tanto neoplasias primárias como metastáticas podem originar os episódios epileptiformes, sendo a sua localização o factor mais importante para o desenvolvimento deste sintoma. Normalmente localizam-se nos hemisférios cerebrais e cérebro, estando mais frequentemente sediados no lobo frontal, seguindo-se os lobos olfactório e parietais (Bagley & Gavin, 1998). Os pacientes são normalmente animais adultos a velhos, com uma idade média nos canídeos de nove anos e nos felinos de onze anos (Taylor, 2009a).

Os sinais clínicos relacionados com tumores cerebrais resultam da destruição do tecido adjacente, aumento da pressão intracraniana, hidrocéfalo obstrutivo ou devido a hemorragia (Taylor, 2009a). Normalmente desenvolvem-se de forma lenta e progressiva, estando os casos agudos relacionados com hemorragias tumorais. Para além dos episódios epileptiformes, já referidos como um sinal frequente deste tipo de doença, podem também estar presentes outros sintomas como *circling*, ataxia ou inclinação da cabeça. Nos casos mais avançados a pressão intracraniana pode aumentar, surgindo progressivamente sinais de alteração do estado mental e perda de consciência (Taylor, 2009a). No entanto, em alguns animais, o exame neurológico durante o período interictus pode não revelar qualquer tipo de alteração (de Lahunta & Glass, 1983).

A neoplasia intracraniana mais frequente, tanto no cão como no gato, é o meningioma (Bagley & Gavin, 1998; Schriefl et al., 2008; Podell et al., 1995; Snyder, Shofer, Winkle, & Massicotte, 2006). Este tem origem nas meninges, sendo o seu crescimento lento e, na sua

maioria, histologicamente benigno. Estes tumores tendem a ser infiltrativos nos cães e capsulados nos gatos (Bagley & Gavin, 1998). No estudo de Snyder et al. (2006), a localização mais frequente deste tumor em cães, foi o cérebro (47/76) e o sinal clínico mais frequente foram as crises epileptiformes (43/73). No mesmo estudo outros sinais observados foram a alteração do estado mental, alterações vestibulares, perda de visão e dor cervical.

Outros tumores cerebrais primários relacionados com episódios epileptiformes são o oligodendroglioma, o astrocitoma, o tumor do plexo coróide e o linfoma (Bagley & Gavin, 1998).

As neoplasias extracranianas podem atingir o cérebro por extensão directa ou metastização. A extensão directa ocorre normalmente em adenocarcinomas da cavidade nasal ou seios frontais, podendo os sintomas neurológicos preceder os sinais de doença respiratória (Bagley & Gavin, 1998). Os tumores que tendem a metastizar para o cérebro são o hemangiosarcoma, o linfossarcoma e o carcinoma das glândulas mamárias ou outros carcinomas. O local preferencial da metastização é a transição entre a matéria cinzenta e branca, por ser uma zona de grande vascularização. Os sinais clínicos podem ser localizados ou multifocais, dependendo do número e localização das metástases (Bagley & Gavin, 1998).

### 3.2.5 Outras causas

Existem outras causas menos frequentes que podem estar na origem de manifestações epileptiformes.

O traumatismo craniano pode estar relacionado com crises epileptiformes. Estas podem ocorrer num curto espaço de tempo pós-traumatismo, ou surgirem apenas semanas a anos após a lesão (Lorenz & Kornegay, 2004). Os episódios epilépticos pós-traumáticos podem ser do tipo generalizado ou focal, dependendo do local afectado pela lesão cerebral. No caso de um foco epiléptico este desenvolve-se secundariamente à cicatriz que surge no local da lesão inicial (Lorenz & Kornegay, 2004). Os sinais clínicos do traumatismo craniano dependem da localização e gravidade da lesão (Kline, 1998).

Os acidentes vasculares também podem originar episódios epileptiformes em canídeos e felídeos. Enfartes e hemorragias podem ocasionalmente ocorrer no SNC. Estão em risco os cães idosos, com insuficiência renal, hiperadrenocorticismo, hipotireoidismo ou hipertensão e os gatos com insuficiência renal, hipertireoidismo e hipertensão. Os sinais clínicos neurológicos têm um início hiperagudo (Taylor, 2009a).

### *3.3 Epilepsia idiopática*

A epilepsia idiopática (EI) é caracterizada por episódios repetidos de manifestações epileptiformes, sem causa conhecida (Taylor, 2009a). É também denominada de epilepsia primária, em contraste com os casos nos quais está identificada a causa dos episódios epileptiformes, sendo por isso denominados de secundários. Nos cães, a EI é suspeita de ser hereditária, nomeadamente por haver predisposição rásica e familiar descritas.

Esta doença foi descrita em 44% (22/50) dos cães no estudo de Podell et al. (1995). Em relação aos gatos, dois estudos revelam frequências próximas, 21% (33/154) no estudo de Cizinauskas et al. (2002) e 25% (23/91) no estudo de Schriefl et al. (2008).

A idade em que os cães sofrem o seu primeiro episódio epileptiforme situa-se entre os seis meses e os cinco anos (Taylor, 2009b; Lorenz & Kornegay, 2004). No entanto, foram observados limites mais abrangentes, que incluem animais com início dos episódios desde três meses até aos dez anos (Jaggy & Bernardini, 1998; Patterson et al., 2005; Licht, et al., 2007; Berendt et al., 2002). No gato não existem limites definidos. O estudo de Cizinauskas et al. (2002) observou animais desta espécie com diagnóstico de EI, cujos episódios epileptiformes tiveram início entre os quatro meses e os treze anos. Tendo em conta todos estes dados, é sugerido que, quer nos cães como nos gatos, o diagnóstico de possível epilepsia idiopática deve ser colocado, independentemente da idade em que surge o primeiro episódio (Jaggy & Bernardini, 1998; Cizinauskas et al., 2003).

Clinicamente, esta doença apenas se manifesta por episódios epileptiformes recorrentes, por vezes acompanhados por fenómenos pré-ictus e pós-ictus. Tanto crises generalizadas, como focais, podem ocorrer na EI. Embora fosse considerado que, a maioria, apresentava a forma generalizada, estudos com incidência na classificação e caracterização das manifestações epilépticas, mostram que a forma idiopática não deve ser excluída quando o paciente se apresenta com crises focais recorrentes (Jaggy & Bernardini, 1998; Patterson, et al., 2003; Patterson et al., 2005; Licht, et al., 2007; Berendt, GullØv, & Fredholm, 2009). O exame físico e neurológico não revela qualquer alteração durante o período interictus, podendo contudo existirem pequenos défices neurológicos após a crise epiléptica (Goiz-Márquez et al., 2008; Penderis, 2008). De igual forma, não existem alterações que possam estar subjacentes às manifestações epileptiformes nos exames complementares de diagnóstico. Isto faz com que o diagnóstico final de epilepsia idiopática só possa ser estabelecido através da exclusão de outras causas possíveis (Lorenz & Kornegay, 2004). Embora a utilização do electroencefalograma (EEG) não seja frequente, o estudo de Jaggy e Bernardini (1998), mostra que este pode ter importância para o diagnóstico desta doença. No referido estudo,

86% (32/37) dos registos de EEG de cães afectados, apresentaram descargas paroxísticas, que não foram registadas nos animais saudáveis, nem nos animais sob medicação anti-epiléptica.

A relação entre factores externos e o desencadeamento das crises nos animais com EI não foi estabelecida. Factores como as instalações, os hábitos de limpeza, a estação do ano, a altura do dia ou da semana e as condições climatéricas parecem ter pouca importância para o início de um episódio epileptiforme (Goiz-Márquez et al., 2008). Em geral, ambos os géneros são afectados de igual forma. No entanto, estudos em algumas raças revelaram uma maior predisposição dos machos (Bielfelt, Redman, & McClellan, 1971; Kathmann, Jaggy, Busato, Bärtschi, & Gaillard, 1999; Patterson et al., 2005; Casal, Munuve, Janis, Werner, & Henthorn, 2006). Em medicina humana, uma forma de epilepsia, catamenial, está associada à flutuação das hormonas sexuais (Berendt M. , 2004). Há uma maior frequência dos episódios epileptiformes, que precedem o período menstrual podendo estar relacionado com a diminuição da progesterona, aumentando a incidência ainda mais no período que antecede a ovulação, no qual ocorrem níveis elevados de estrogénio. No final da ovulação, simultaneamente com um aumento da progesterona, a frequência das crises epiléticas diminui (Berendt M. , 2004). Embora a relação das hormonas sexuais e as manifestações epileptiformes não tenha sido avaliada em canídeos e felídeos, é possível que estes mecanismos também ocorram nestas espécies (Berendt M. , 2004).

O diagnóstico de EI não prova a hereditariedade desta doença. Para isso é necessária a realização de pormenorizados estudos genealógicos, que revelem o traço genético da doença (Lorenz & Kornegay, 2004). Na tabela 7 estão resumidos os tipos de hereditariedade propostos para as raças caninas nas quais se realizaram esses estudos. Em gatos não existem quaisquer estudos semelhantes, pelo que a transmissão genética desta doença permanece uma incógnita nesta espécie (Schriebl et al., 2008) (Bailey & Dewey, 2009).

Apesar destes estudos, permanece por descobrir quais os genes e as suas mutações, que de facto determinam a epilepsia. Nos humanos, várias síndromes epiléticas idiopáticas parecem ter uma forma complexa de transmissão genética, que ainda não é conhecida. No entanto, foram desvendadas mutações em genes causais para algumas formas menos comuns de epilepsia, em geral com transmissão monogénica. Na sua maioria, os genes identificados são responsáveis pela codificação de canais iónicos activados por ligando ou voltagem (Scheffer & Berkovic, 2003). Nos cães, apenas dois genes foram identificados como responsáveis por síndromes epiléticas, a epilepsia mioclónica dos Dachshunds miniatura de pêlo cerdoso e lipofuscinoze ceróide nos Setters Ingleses (Hansen, 1999). Embora não se tratem de verdadeiras EI, porque a sua causa é conhecida, são aqui referidas, pois estes conhecimentos

poderão ajudar na identificação de outros genes responsáveis pelas diferentes formas de epilepsia.

**Tabela 7 - Modos de hereditariedade de epilepsia idiopática propostos para algumas raças**

Raça	Modo de hereditariedade	Referência
Pastor Belga	Hereditariedade mendeliana simples, devido a mutação dos cromossomas autossómicos	(Berendt et al.2009; Famula, Oberbauer, & Brown, 1997)
Lagotto Romagnolo	Autossómico recessivo	(Jokinen, et al., 2007)
Beagle	Dois locci, um autossómico recessivo e outro supressor <i>sex-linked</i>	(Bielfelt et al., 1971)
Springer Spaniel Inglês	Autossómico recessivo parcialmente penetrante ou poligénica	(Patterson et al., 2005)
Vizslas	Autossómico recessivo	(Patterson, et al., 2003)
Labrador Retriever	Poligénico recessivo	(Jaggy, Faissler, Gaillard, Srenk, & Graber, 1998)
Wolfhound Irlandês	Autossómico recessivo com penetrância incompleta	(Casal et al., 2006)
Boiadeiro de Berna	Poligénico recessivo	(Kathmann, Jaggy, Busato, Bärtschi, & Gaillard, 1999)
Caniche <i>Standard</i>	Autossómico recessivo, com penetrância completa ou quase completa	(Licht, et al., 2007)

A epilepsia mioclónica caracteriza-se por depósitos de poliglucosanos no cérebro. Esta doença está relacionada com a doença de Lafora, uma síndrome epiléptica humana, hereditária e cujo gene já foi identificado. Nos cães, esta doença foi descrita em Beagles, Basset Hounds e Dachshunds miniatura de pêlo cerdoso (Gredal, Berendt, & Leifsson, 2003). Clinicamente, a doença manifesta-se por espasmos mioclónicos da cabeça e membros anteriores, frequentemente relacionados com estímulos externos, como ruídos ou alterações da luz ambiente (Gredal et al., 2003). Em 2005, Lohi et al. descreve, nos Dachshunds miniatura de pêlo cerdoso, uma mutação localizada no gene canino correspondente ao gene humano, no qual está descrita a mutação responsável pela doença de Lafora. A mutação consiste numa expansão por repetição em tandem que previne a produção da proteína normalmente codificada (Lohi, et al., 2005).

A lipofuscinose ceroide neuronal é uma doença de armazenamento lisossomal, cuja hereditabilidade é do tipo autossómico recessivo. Surge em humanos e animais, incluindo o cão. Caracteriza-se por uma acumulação de proteínas anómalas, fluorescentes à microscopia, que se acumulam nas células de vários tecidos (Katz et al., 2005). Os sinais clínicos consistem

numa perda progressiva da visão, alterações motoras (ex: ataxia), tremores, manifestações epileptiformes e défices proprioceptivos. Podem também ocorrer alterações comportamentais, assim como perda de comportamentos aprendidos, demonstrações de medo e agressão (Jolly, et al., 1994). O gene responsável por esta doença foi identificado em algumas raças, nomeadamente no Setter Inglês (Katz et al., 2005), o Boder Collie (Melville et al., 2005) e o Bulldog americano (Awano, et al., 2006).

## **4 - Plano de Diagnóstico**

O objectivo final de um plano de diagnóstico é determinar a etiologia que está na origem do quadro clínico apresentado pelo paciente e assim decidir qual a melhor terapêutica a seguir. Isto nem sempre é possível para pacientes com manifestações epileptiformes. Nestes casos o plano de diagnóstico ajuda a excluir outras causas que requeiram tratamento médico ou cirúrgico específico, tais como encefalites ou neoplasias (Quesnel A. D., 2005).

O primeiro passo será determinar se o paciente de facto apresenta crises epiléticas. Estas reconhecem-se através do seu início espontâneo, sinais característicos, duração autolimitante e presença de sinais pós-ictais (Thomas, 2010). Os eventos de carácter paroxístico que podem ser confundidos com episódios epileptiformes estão listados na tabela 8.

Uma história clínica completa e precisa deve ser obtida para todos os pacientes que se apresentem com manifestações epileptiformes (Taylor, 2009b).

Uma vez que os ataques raramente são presenciados pelo clínico, é através do proprietário que se obtém o relato dos episódios (de Lahunta & Glass, 1983), devendo ser tomada especial atenção em relação à forma como se iniciam os episódios (Goiz-Márquez et al., 2008).

Já referido, existe relação entre as doenças e os tipos de manifestação epileptiforme. Na presença de uma crise de início focal, com ou sem generalização secundária, é mais provável estar subjacente uma lesão intracraniana estrutural (Goiz-Márquez et al., 2008). Enquanto doenças extracranianas ou com dispersão multifocal no cérebro dão origem a crises generalizadas desde o seu início (O'Brien, 1998). No que diz respeito à EI, ambas as formas podem estar presentes, pelo que o tipo de episódio não deve ser um factor de exclusão deste diagnóstico (Jaggy & Bernardini, 1998).

A idade, género e raça do paciente são factores que podem estar mais relacionados com determinados diagnósticos.

**Tabela 8 - Eventos de carácter paroxístico que podem ser mal interpretados por episódios epilépticos (Modificado de Goiz-Márquez et al., 2008 e Chadler & Volk, 2008)**

Evento paroxístico	Características
Síncope	Devido a doença cardíaca ou respiratória. Perda, total ou parcial, da consciência Sem actividade motora e sem sinais pós-ictais. Curta duração e recuperação rápida Associada a períodos de exercício ou excitação.
Narcolepsia e Cataplexia	Alteração no ciclo de sono-vigília. Aparecimento súbito de componentes de sono REM, tais como inconsciência e atonia muscular, durante o período de vigília. Podem apresentar ataques de cataplexia (perda do tonos muscular, relacionada com períodos de excitação, stress ou alimentação) Sem sinais pós-ictais. Predisposição de certas raças, nomeadamente Doberman Pincher, Labrador Retriever e Caniche.
Dor	Dor severa da coluna, como em casos de hérnia cervical Episódios súbitos de imobilidade durante o movimento, acompanhados por espasmos e flexão dos membros Sem perda de consciência História e exame neurológico ajudam na sua distinção.
Doença vestibular	Sinais com duração prolongada Sem perda de consciência e sem sinais pós-ictais Presença de sinais característicos, tais como nistagmos, ataxia e cabeça inclinada.
Miastenia gravis	Presença de tremores, fraqueza e rigidez Sem alteração da consciência e sem sinais pós-ictais Episódios relacionados com o exercício Surgem de forma gradual e a recuperação é também gradual

Casos de EI surgem, normalmente, entre os seis meses e os cinco anos de idade nos cães (Goiz-Márquez et al., 2008). Animais mais velhos, embora possam apresentar EI, devem ser investigados para outras etiologias. Já nos gatos a idade de início das crises não é bem definida, sendo que um estudo revela uma maior prevalência entre o primeiro e o quinto ano de idade (Schrieffl et al., 2008). Nos animais mais jovens podem surgir doenças congénitas, tais como *shunts* porto-cava ou hidrocefalia, doenças infecciosas, intoxicações e causas metabólicas. A partir dos cinco anos, as neoplasias cerebrais primárias, metastizações ou síndromes hipoglicémicos secundários a tumor das células Beta, tornam-se diagnósticos mais prováveis (de Lahunta & Glass, 1983).

Para além de doenças específicas de cada sexo, como tumores das glândulas mamárias, tem de se considerar a predisposição dos machos de algumas raças para a EI e a diminuição do limiar epiléptico nas fêmeas em estro. Além disto, certas doenças são características de certas

raças, tais como a hipoglicemia de cães miniatura ou a hidrocefalia em cães braquicefálicos (de Lahunta & Glass, 1983).

O proprietário do animal deve também ser inquirido em relação ao historial médico do paciente. Deve ser registada a ocorrência de traumatismos antigos e outras doenças importantes, o estado vacinal, a dieta e a possibilidade de exposição a tóxicos. É também relevante saber de quaisquer drogas, prescritas ou não, administradas ao animal e se foram notadas alterações do comportamento, andamento, apetite, peso e hábitos de sono do paciente (Goiz-Márquez et al., 2008).

A forma como a doença se manifesta e a sua evolução também têm valor diagnóstico. Nos animais cuja primeira queixa são crises em salva, ou que surgem em mal epilético, o diagnóstico provável são as neoplasias, as intoxicações ou a EI. Por outro lado, o aumento gradual da frequência e duração dos episódios epileptiformes está associada a doenças inflamatórias e neoplásicas. Períodos interictus regulares são mais frequentes na EI (de Lahunta & Glass, 1983).

Após o registo da história do paciente, dever ser realizado um exame físico minucioso de forma a detectar sinais de doença sistémica que possam revelar a causa subjacente das manifestações epileptiformes (Thomas, 2010). Este deve ter sob especial atenção o sistema cardiovascular e neuromuscular, pois as suas doenças podem ter um quadro clínico semelhante aos episódios epiléticos (Chadler & Volk, 2008).

O exame neurológico visa identificar a persistência de défices neurológicos durante o período interictus (Goiz-Márquez et al., 2008). Lesões cerebrais frequentemente causam défices subtis e focais, tais como atraso no reposicionamento proprioceptivo de um dos membros ou a cegueira de um dos olhos (Thomas, 2010). Já a EI caracteriza-se pela ausência de alterações no exame neurológico durante o período interictus (Goiz-Márquez et al., 2008). No entanto, a realização deste exame num curto espaço de tempo após o ictus pode revelar défices generalizados, tais como ataxia, depressão ou cegueira. Como estes sinais não indicam a presença de uma doença cerebral subjacente, é necessária a repetição do exame neurológico após 24 a 48 horas, de forma a verificar se há persistência dessas alterações (Thomas, 2010).

Nestes pacientes, os meios complementares de diagnóstico podem envolver testes complexos e dispendiosos, sendo em alguns casos indispensável a sedação ou anestesia do animal. É por isso necessário fazer uma selecção cuidadosa dos exames complementares, de forma a cobrir as causas prováveis para cada caso (Barker, 1992).

Um hemograma, perfil bioquímico e urianálise estão indicados para qualquer animal que apresente uma ou mais manifestações epileptiformes (Thomas, 2010). Os parâmetros

bioquímicos devem incluir ureia, fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), cálcio e glicose sanguínea (Coates & Bergman, 2005). Se houver alterações nestes exames, podem ser necessários testes mais específicos, como por exemplo avaliação da função hepática quando existir suspeita de insuficiência deste órgão (Taylor, 2009b). Testes toxicológicos, como a avaliação dos níveis sanguíneos de chumbo, pode ser necessária quando se suspeita de exposição (Thomas, 2010).

Nos casos dos testes revelarem alterações, deve ser investigada a causa subjacente e seguir a terapêutica indicada para essas doenças. Caso não haja alterações, quer nos exames clínico e neurológico, quer nas análises laboratoriais, os procedimentos seguintes vão depender da história e sinais clínicos. Cães entre um e três anos de idade, que se apresentem com um episódio ou com vários episódios cujo período interictus é de várias semanas ou meses, têm como diagnóstico mais provável a EI. A frequência das crises epiléticas e a sua gravidade devem ser monitorizadas, sendo iniciada a terapêutica anti-epilética quando necessário. Já nos gatos, está recomendada a pesquisa de causas intracranianas mesmo que os testes não revelem alterações, uma vez que a EI é menos frequente nesta espécie (Taylor, 2009b).

Em pacientes refratários à terapêutica anti-epilética, que apresentem défices neurológicos, ou cujos episódios começaram numa fase tardia, está indicada a realização de testes de imagem, como a ressonância magnética (RM) ou tomografia axial computadorizada (TAC), e a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) (Thomas, 2010).

O estudo de Smith, Talbot e Jeffery (2008) indica que, nos cães sem défices neurológicos interictus, a probabilidade de se observarem alterações estruturais na RM é baixa quando o animal tem menos de seis anos de idade, mas é elevada após essa idade. É por isso aconselhado a investigação de causas intracranianas em animais com início das manifestações epiléticas após a idade referida. Já nos gatos, como estes limites não são claros, a RM é recomendada a todos os animais, após a exclusão das doenças extracranianas metabólicas ou tóxicas (Chadler & Volk, 2008). É necessário referir que as próprias crises epiléticas dão origem a alterações observáveis nestas imagens. Na maioria dos casos, surgem como sinais simétricos nos lobos temporais e piriformes (Chadler & Volk, 2008).

A TAC é menos útil no que diz respeito à avaliação do parênquima cerebral. Este exame deve ser usado, associado ou não à RM, em pacientes com história de trauma e suspeita de fractura craniana, ou quando há hemorragias extra ou intradurais (Chadler & Volk, 2008).

A análise do LCR está recomendada em animais que apresentem défices neurológicos multifocais durante o exame neurológico, ou evidência de inflamação do SNC na RM (Chadler & Volk, 2008). Este exame é particularmente útil nos jovens, uma vez que nestes as

causas inflamatórias são mais prováveis que neoplasias (Coates & Bergman, 2005). As alterações no LCR são indicadores de elevada sensibilidade para doenças intracranianas, mas frequentemente são inespecíficos (Anexo 1). A partir da amostra de LCR, pode também ser útil a realização de culturas e medição de títulos de anticorpos para doenças infecciosas do SNC (Bailey & Dewey, 2009). Este tipo de análise está contra indicado em pacientes nos quais se suspeita de aumento da pressão intracraniana ou que seja observado na RM edema cerebral ou herniação (Chadler & Volk, 2008).

A electroencefalografia (EEG) consiste numa representação gráfica da actividade eléctrica do córtex cerebral (Rusbridge, 2005). É um teste à função cerebral, sendo por isso a única forma de confirmar a actividade epileptiforme e identificar o foco epiléptico (Chadler & Volk, 2008). A dificuldade na obtenção de um registo sem artefactos leva a que a realização deste exame não seja comum na prática veterinária. A musculatura craniana, o movimento ocular, o trabalho cardíaco e os movimentos respiratórios, são as causas mais frequentemente associadas aos referidos artefactos. Este teste requer então a utilização de sedação ou de anestesia. No entanto, alguns dos agentes anestésicos podem induzir alterações ao EEG que podem ser mal interpretadas, enquanto outros têm actividade anti-epiléptica, e podem inibir as alterações provocadas pelos focos epileptiformes (Chandler, 2006). Algumas doenças, tais como encefalite e hidrocéfalo apresentam padrões EEG específicos (Coates & Bergman, 2005). Para a EI, poucos são os estudos publicados que conseguem identificar as alterações encontradas nos animais afectados. São observadas descargas paroxísticas, caracterizadas por picos de alta frequência (Jaggy & Bernardini, 1998) ou complexos picos-ondas lentas (Jeserevics, et al., 2007). O EEG pode ser útil em cães e gatos para a diferenciação entre episódios epilépticos e não epilépticos, e na monitorização do sucesso do tratamento anti-epiléptico, durante períodos de mal epiléptico (Chadler & Volk, 2008).

## 5 - Terapêutica anti-epiléptica

A terapia com drogas anti-epiléticas visa, exclusivamente, o controlo das manifestações epileptiformes do paciente. Nos casos em que é identificada uma etiologia subjacente para as crises, como no caso de epilepsia reactiva ou neoplasias cerebrais, o tratamento deve ser dirigido de forma a eliminar essa causa, podendo ou não ser necessária a utilização de drogas anti-epiléticas (Rusbridge, 2005).

O objectivo ideal deste tipo de terapêutica é eliminar os episódios epiléticos, evitando os efeitos secundários das drogas usadas (Podell, 1998). No entanto, em pacientes que sofrem de crises recorrentes, a completa erradicação destas nem sempre é possível. Uma meta mais realista é a redução da frequência e gravidade dos episódios epileptiformes, até um nível em que a qualidade de vida do paciente e do proprietário não seja substancialmente comprometida, enquanto se evitam os efeitos secundários mais graves das DAE (Thomas, 2010). Vários autores consideram uma terapêutica com sucesso, aquela que permite reduzir para metade a frequência das crises epiléticas sem surgirem efeitos adversos (Barker, 1992) (Goiz-Márquez et al., 2008; Dewey, 2006). Tendo isto em conta, o clínico deve decidir o momento do início e fim da terapia, a melhor forma de promover a adesão à terapêutica, o tipo de monitorização do tratamento e a escolha da DAE e a sua dose (Thomas, 2010).

### 5.1 Início do tratamento

Decidir quando um paciente deve iniciar o tratamento com DAE é uma das funções do clínico. Normalmente, na epilepsia reactiva há uma resolução das manifestações epiléticas quando a causa subjacente é eliminada. A terapia anti-epilética é reservada para os casos em que as crises continuam descontroladas, apesar do tratamento da causa primária, e quando os animais surgem em situações de emergência, tais como mal epilético (Brauer, Jambroszyk, & Tipold, 2009).

Já para os pacientes em que são identificadas causas intracranianas, tais como neoplasias, doenças congénitas e encefalites infecciosas ou não infecciosas, ou que os episódios surgem devido a traumatismo craniano, a terapêutica de manutenção com DAE deve ser iniciada imediatamente e pode ser necessária mesmo após a resolução da causa subjacente (Bergman & Coates, 2005; Bailey & Dewey, 2009). Nos casos em que o diagnóstico de EI é estabelecido, o início da terapêutica não é tão linear. Em geral, os animais com apenas uma crise ou com períodos interictus muito prolongados, em geral não necessitam de tratamento (Thomas, 2010). Desconhece-se o efeito do início precoce da terapêutica no prognóstico da doença. No entanto, em medicina humana, a ideia de que a terapia de manutenção deveria ser

iniciada logo após o primeiro episódio tem vindo a ser contrariada por estudos a longo prazo (Berendt M. , 2004; Chadwick, 2008).

Em termos gerais, a terapia com DAE é recomendada para os pacientes que apresentam causas intracranianas, que sofram de manifestações em salva ou mal epilético, cujas crises sejam mais frequentes que uma a cada 12-16 semanas ou naqueles em que seja observado um aumento da frequência dos episódios epiléticos (Taylor, 2009b). No entanto, a decisão final deve ser partilhada pelo proprietário. Quando este assume em que as manifestações epileptiformes são um problema maior para o seu animal, do que é a administração da medicação, o tratamento deverá ser iniciado (Lorenz & Kornegay, 2004).

## 5.2 Educação do proprietário

O sucesso de uma terapia com DAE está directamente relacionado com a adesão há terapêutica do proprietário. Este deve estar completamente informado acerca da doença e do tratamento proposto (Thomas, 2010). É importante que compreenda o carácter crónico associado a algumas etiologias e a imprevisibilidade da progressão que condiciona o estabelecimento de um prognóstico (Goiz-Márquez et al., 2008). Lord e Podell (1999) referem no seu estudo, que os proprietários dos animais em que se identificou uma causa para os episódios epiléticos, tendem a compreender melhor a necessidade de terapêutica que aqueles cuja etiologia não foi determinada.

Devem ser explicadas as vantagens e as desvantagens do uso de terapia anti-epilética. O proprietário deve ser informado de que é possível que ocorram crises epiléticas mesmo sob o efeito da medicação e que a cura completa é rara, podendo por isso ser necessária medicação durante toda a vida do animal (Goiz-Márquez et al., 2008). É importante alertar para a possibilidade de surgirem alguns efeitos adversos de baixa gravidade no início da terapia, que desaparecem ou diminuem após algumas semanas (Thomas, 2010).

A manutenção de níveis sanguíneos adequados depende da administração do medicamento em horas certas e intervalos regulares. Isto requer que o proprietário compreenda a importância do horário da medicação e saiba o que fazer quando uma dose é esquecida. Geralmente, nestas situações o erro é corrigido assim que notado e a dose seguinte administrada de acordo com o horário predefinido (Goiz-Márquez et al., 2008; Thomas, 2010).

O proprietário deve registar todos os dados importantes num diário, tais como datas de novas crises epiléticas, o seu tipo e efeitos secundários que surjam da medicação, de forma a melhorar as reavaliações da terapêutica (Rusbridge, 2005; Goiz-Márquez et al. 2008; Thomas, 2010).

Um dos aspectos mais importantes é a não alteração ou interrupção da medicação, sem aconselhamento junto do veterinário. O proprietário de um animal que inicia a medicação anti-epiléptica, deve saber como se reabastecer no caso de perder ou esgotar o medicamento. A súbita interrupção da medicação pode levar a que se inicie um período de mal epilético (Thomas, 2010). Por outro lado, deve ser explicado que, quando são esperados períodos de maior excitabilidade, pode ser vantajoso aumentar um pouco a dose do medicamento (Lorenz & Kornegay, 2004).

Para a maioria das DAE o efeito apenas é notado passado algumas semanas, devendo-se aguardar algum tempo até avaliar a eficácia da medicação. Este aspecto deve ser referido, pois os proprietários tendem a descontinuar a medicação quando os resultados não surgem ou na presença dos primeiros efeitos secundários. Esta atitude prejudica a avaliação da terapêutica em curso (Lorenz & Kornegay, 2004; Thomas, 2010).

### 5.3 Escolha da droga anti-epiléptica

A escolha da DAE utilizada deve ter em conta a sua eficácia, a segurança e o preço (Thomas, 2010). A droga ideal deveria eliminar os episódios epiléticos, sem efeitos secundários ou tóxicos, a um custo razoável. No entanto, não existe um composto com estas características (Lorenz & Kornegay, 2004).

Os princípios activos das DAE com utilização em canídeos e felídeos estão resumidos nas tabelas 9 e 10, respectivamente, assim como as suas doses iniciais, níveis terapêuticos sanguíneos, indicações e efeitos secundários conhecidos.

As drogas de eleição para o tratamento de manutenção anti-epiléptico são o fenobarbital e o brometo. Ambos possuem características que os tornam apropriados para o seu uso em cães e gatos, nomeadamente o prolongando tempo de semi-vida, o baixo custo e a segurança na sua utilização (Dewey, 2006; Goiz-Márquez et al., 2008).

O brometo, geralmente utilizado sob a forma de brometo de potássio, tem passado de segunda para primeira escolha. A sua eficácia em monoterapia aproxima-se à do fenobarbital, sendo por isso preferido em animais com doença hepática, uma vez que não é metabolizado nesse órgão (Dewey, 2006). Outra vantagem é a sua baixa ligação a proteínas, o que diminui os problemas em relação à interacção com outras drogas (Cochrane, 2007). À medida que a quantidade de cloro aumenta na alimentação, a absorção de brometo diminui e a sua excreção renal aumenta, resultando em níveis sanguíneos mais baixos (Cochrane, 2007). É recomendado que não se altere a alimentação durante o tratamento e que se monitorize atentamente os níveis de brometo nos animais com elevados níveis de cloro na dieta (Thomas, 2010). O sal de sódio é tão eficaz quanto o de potássio, sendo o primeiro preferido em casos

em que há necessidade de restrição do segundo, como por exemplo no hipoadrenocorticismo (Thomas, 2010).

O brometo, além de menos eficaz no controlo de manifestações epiléticas em gatos, é associado a graves efeitos secundários, como por exemplo quadros asmáticos graves, sendo por isso desaconselhada a sua utilização nesta espécie (Boothe, George, & Couch, 2002; Dewey, 2006; Bailey & Dewey, 2009).

O fenobarbital tem uma eficácia em 60% a 80% dos cães sob regime único (Thomas, 2010), sendo que a sua combinação com o brometo permite controlar cerca de 25% dos animais refractários à monoterapia (Berendt M. , 2004). As suas principais desvantagens resultam da acção hepatotóxica e elevada indução de enzimas microsossomais hepáticas, o que resulta num aumento da sua eliminação, bem como na de outras drogas metabolizadas nesse órgão (Dewey, 2006). A terapia prolongada com fenobarbital está associada a diminuições significativas nos níveis de tiroxina total e livre, sem que isto resulte em quadros de hipotiroidismo e não requerendo suplementações hormonais (Gaskill, et al., 1999). Em gatos, esta droga continua a ser de primeira escolha, sendo aparentemente eficaz e melhor tolerado, no que diz respeito à hepatotoxicidade e indução de enzimas hepáticas (Thomas, 2000; Bailey & Dewey, 2009).

Outras DAE, com eficácia no tratamento de animais com crise epileptiformes não são utilizadas de forma rotineira devido ao seu elevado preço. Entre estes encontram-se a zonisamida, levetiracetam, gabapentina e felbamato.

Em cães, a sua principal utilização resume-se à associação ao fenobarbital e/ou brometo em casos refractários. No entanto, também são eficazes como drogas em regime exclusivo (Thomas, 2010). A principal vantagem destes compostos, em particular da zonisamida e levetiracetam, são os seus reduzidos efeitos secundários. Mesmo no que respeita à zonisamida, a sua metabolização embora acelerada pelo aumento das enzimas microsossomais hepáticas por outros agentes, como o fenobarbital, não induz ela mesmo essa alteração, tornando-se útil na redução da dose e dos efeitos adversos desses agentes (Thomas, 2010). No entanto, estudos clínicos com estes dois compostos, revelam a recorrência dos episódios epiléticos em parte da população após alguns meses de tratamento, provavelmente devido ao desenvolvimento de tolerância (Klopmann, Rambeck, & Tipold, 2007; Volk et al., 2008)

No que respeita aos felídeos domésticos, não existem publicações que refiram se a gabapentina ou o felbamato têm eficácia no tratamento de animais com manifestações epiléticas. Para a zonisamida, o estudo de Hasegawa et al. (2008), refere a sua

**Tabela 9 - Drogas anti-epilépticas utilizadas em canídeos**

<b>DAE</b>	<b>Dose inicial</b>	<b>Limites terapêuticos</b>	<b>Indicações</b>	<b>Efeitos secundários</b>	<b>Outras considerações</b>
Fenobarbital	2 a 5 mg/kg bid	20 – 35 µg/mL	Lesões cerebrais EI SE Traumatismo craniano	Transitórios: letargia, alterações comportamentais Persistentes: Poliúria/polidipsia, polifagia, aumento de peso, sedação Graves: Hepatotxicidade	Indução de enzimas hepáticas » diminuição da concentração sanguínea
Brometo	20 a 30 mg/kg sid <sup>1</sup> com a refeição	1 – 3 mg/mL (em associação: 1 – 2 mg/mL)	EI Hepatotoxicidade por FB Associação a FB	Letargia Poliúria/Polidipsia Pancreatite Ataxia Estupor	A eliminação é renal por competição com o cloreto » IR e dietas ricas em cloreto diminuem a excreção
Zonisamida	5 mg/kg bid (em associação com FB: 10 mg/kg bid)	10 – 40 µg/mL	EI Associação outras DAE	Mínimos: sedação transitória, vômito, inapetência	Metabolização hepática » não induz enzimas hepáticas, mas o t <sub>1/2</sub> é afectado quando em associação a drogas que o façam
Levetiracetam	20 mg/kg tid	- <sup>2</sup>	EI Casos refractários a FB e/ou Brometo Associação a outras DAE	Pouco comuns: sedação	70 a 90% da droga é excretada em natureza por via renal, sendo o resto hidrolizado em vários órgãos
Gabapentina	10 – 20 mg/kg tid	- <sup>3</sup>	Associação a FB e/ou Brometo	Sedação e ataxia	Parcialmente metabolizada no fígado em cães t <sub>1/2</sub> muito curto
Clorazepato	0,5 a 1 mg/kg tid	300 – 500 ng/mL	Associado a FB CS	Semelhantes aos do FB	Aumenta a concentração de FB quando em associação
Felbamato	15 mg/kg tid	- <sup>4</sup>	EI Lesões cerebrais Associado a FB e/ou Brometo	Irritação Querato-conjuntivite seca Hepatotoxicidade (quando em associação)	Em humanos está relacionado com anemia aplástica e hepatopatia fatal 30% metabolizado no fígado, o restante é excretado em natureza por via renal

Legenda: CS – *Cluster Seizures*; DAE – Droga anti-epiléptica; EI – epilepsia idiopática; FB – fenobarbital; SE – *Status epilepticus*; t<sub>1/2</sub> – tempo de semi-vida

<sup>1</sup> dose para o brometo de potássio, reduzir 15% para brometo de sódio; <sup>2</sup> não necessária - grande margem de segurança e pouca correlação entre concentração sanguínea e efeito clínico; <sup>3</sup> sem medições dos metabolitos comercialmente disponíveis; <sup>4</sup> Não determinado em canídeos (humanos: 20 – 100 µg/mL)

**Tabela 10 - Drogas anti-epiléticas utilizadas em felídeos**

<b>DAE</b>	<b>Dose inicial</b>	<b>Limites terapêuticos</b>	<b>Indicações</b>	<b>Efeitos secundários</b>	<b>Outras considerações</b>
Fenobarbital	2 a 5 mg/kg bid	20 – 35 µg/mL	Lesões cerebrais EI SE Traumatismo craniano	Transitórios: letargia, alterações comportamentais Persistentes: Poliúria/polidipsia, polifagia, aumento de peso, sedação Graves: Hepatotoxicidade	Indução de enzimas hepáticas » diminuição da concentração sanguínea
Zonisamida	5 – 10 mg/kg sid <sup>1</sup>	-	EI Associação outras DAE	Anorexia; Diarreia; Vômito; Sedação; Ataxia	Metabolização hepática » não induz enzimas hepáticas, mas o t <sub>1/2</sub> é afectado quando em associação a drogas que o façam
Levetiracetam	20 mg/kg tid	- <sup>2</sup>	EI Casos refractários a FB e/ou Brometo Associação a outras DAE	Pouco comuns: inaptência e letargia transitórias	70 a 90% da droga é excretada em natureza por via renal, sendo o resto hidrolizado em vários órgãos
Diazepam	0,5 a 2 mg/kg bid ou tid	-	Associado a FB CS	Semelhantes aos do FB	Associado a hepatotoxicidade fatal idiossincrática » monitorização das enzimas hepáticas e função biliar 5 a 6 dias após início do tratamento e a cada 6 meses posteriormente

Legenda: CS – *Cluster Seizures*; DAE – Droga anti-epilética; EI – epilepsia idiopática; FB – fenobarbital; SE – *Status epilepticus*; t<sub>1/2</sub> – tempo de semi-vida

<sup>1</sup>Dose baseada no tempo de semi-vida; <sup>2</sup> Não determinado em Felídeos (humanos: 20 – 100 µg/mL)

disponibilidade para a utilização nesta espécie, referindo propriedade farmacocinéticas e efeitos secundários. No entanto permanece por investigar a eficácia clínica do agente.

Já o levetiracetam é considerado como uma opção para a associação ao tratamento com fenobarbital no estudo de Bailey et al. (2008), no qual foi observado uma redução da frequência das crises em mais de 50% dos animais em estudo.

As benzodiazepinas, tais como o diazepam, lorazepam, clonazepam e clorazepato, são potentes agentes anti-convulsivos, que são limitados na sua utilização pelo seu curto tempo de semi-vida e desenvolvimento de tolerância cruzada (Thomas, 2010). Em geral este grupo é reservado para casos urgentes de crise em salva ou mal epilético, sendo discutido o seu uso mais à frente neste trabalho. No entanto, deve ser referido que o uso do clorazepato em cães, como adjuvante ao tratamento com fenobarbital, e o diazepam em gatos. Este último tem um tempo de semi-vida superior em felídeos e o efeito de tolerância não parece ser tão marcado. No entanto, existe o risco de desenvolvimento de necrose hepática aguda fatal (Dewey, 2006). Existem ainda varias DAE com eficácia em humanos, mas cujo reduzido tempo de semi-vida torna impróprias para o uso em medicina veterinária. Estas incluem compostos como a fenitoína, difenil-hidantoina, ácido valpróico e carbamazepina (Goiz-Márquez et al., 2008).

A monoterapia é recomendada sempre que possível, de forma a reduzir os custos, a facilitar a monitorização e evitar esquemas de administração complicados. No entanto, a combinação de agentes pode promover um melhor controlo dos episódios epiléticos. Quando a primeira droga não é eficaz ou causa efeitos adversos consideráveis, um segundo composto é adicionado. Se o animal ficar controlado a nível das crises epiléticas, deve tentar-se retirar o primeiro composto gradualmente. Mantendo-se ambos se isso não for possível (Thomas, 2010).

#### 5.4 Dose inicial e considerações farmacocinéticas

A grande diversidade na absorção, distribuição e velocidade do metabolismo dentro dos pacientes em medicina veterinária, leva a que as doses indicadas na literatura sirvam apenas de guia geral. A maioria dos pacientes deve iniciar a terapêutica pela quantidade mínima indicada para cada DAE e, se necessário, aumentar gradualmente até que as manifestações epiléticas estejam sob controlo ou se atinja a quantidade máxima tolerada. No entanto, pacientes que apresentem episódios frequentes ou graves podem iniciar a terapia pelo limite superior ou usando uma dose de indução máxima<sup>2</sup>. É importante ter em atenção, que ao se

---

<sup>2</sup> Somatório da quantidade de droga necessária para atingir o estado estacionário menos a quantidade que teria sido eliminada durante esse período

utilizar esta dose não existe tempo para que ocorra habituação à DAE e por isso os efeitos secundários são mais frequentes que em subidas graduais (Thomas, 2010).

No início de qualquer terapia de manutenção por via oral há uma variação dos níveis sanguíneos do composto. Inicialmente a quantidade administrada é superior à eliminada pelo organismo, originando um aumento da sua concentração no sangue. Isto ocorre até que se atinja um equilíbrio entre a absorção e a eliminação, denominando-se de estado de equilíbrio (Thomas, 2010). O tempo requerido até este ponto, corresponde aproximadamente, a cinco semi-vidas do composto em questão (Tabela 11) (Podell, 1998).

As propriedades farmacocinéticas de algumas drogas podem ser alteradas com o passar do tempo. É o caso do fenobarbital que induz alterações a nível das enzimas hepáticas, o que leva a um período de semi-vida mais curto. Estas alterações têm como consequência a necessidade de aumentar ou diminuir a dose administrada diariamente (Thomas, 2010).

**Tabela 11 - Dados farmacocinéticos de drogas anti-epilépticas para cães e gatos (adaptado de Podell, 1998)**

	<b>Via de administração</b>	<b>Tempo médio de semi-vida</b>	<b>Tempo até atingir a concentração no estado estacionário (dias)</b>
<b>Gatos</b>			
Fenobarbital	IV	43h	NA
	PO	58h	9
Diazepam	IV	21h	NA
	PO	20h	NA
Brometo	PO	11 – 21 dias	56 – 105
Zonizamida	PO	33h	?
Levetriacetam	PO	3h	?
<b>Cães</b>			
Fenobarbital	IV	92h	NA
	PO	24 – 47h	10
Diazepam	IV	4h	NA
Clorazepato	PO	5h	1
Brometo	PO	25 – 46 dias	83 – 120
Felbamato	PO	5,9h	1
Levetiracetam	PO	3 – 4h	?
Zonizamida	PO	15h	3 – 4
Gabapentina	PO	2,2h	<1

Legenda: IV – endovenoso; PO – “per os”; h – horas; NA – não aplicável; ? - desconhecido

## 5.5 Monitorização da terapia

Pelas suas características farmacocinéticas, a maioria das DAE demora semanas a meses até atingir o efeito máximo. Por a eficácia de cada composto apenas deve ser avaliada após longos períodos de tratamento (Goiz-Márquez et al., 2008). Isto pode levar a uma das falhas deste tipo de terapêutica, pois as doses mais elevadas recomendadas não são testadas e um agente, que poderia ser eficaz para o paciente, é descartado prematuramente (Thomas, 2010).

A reavaliação de animais sob terapia anti-epiléptica deve ser realizada, no mínimo, a cada seis meses. Nestas consultas deve ser revisto o diário mantido pelo proprietário, de forma a detectar aumentos na frequência ou gravidade das manifestações epilépticas. São também realizados o exame clínico e neurológico, assim como análises clínicas de rotina. As provas bioquímicas têm especial importância na detecção de problemas hepáticos ou renais, provocados pelas DAE, que possam implicar alterações na medicação (Bailey & Dewey, 2009).

A determinação dos níveis sanguíneos da droga administrada é um factor importante no sucesso terapêutico, fornecendo dados importantes quanto a decisões a tomar quando perante pacientes refractários à medicação. Estas provas permitem que se use a dose eficaz mais baixa, ajustes na quantidade administrada mais precisos, que se evitem possíveis efeitos secundários e um melhor controlo das crises epilépticas (Rusbridge, 2005). O intervalo terapêutico das concentrações sanguíneas é a determinação estatística do mínimo eficaz da droga, limite inferior, e do nível máximo seguro, limite superior (Podell, 1998). Estes valores devem ser usados apenas como guias, uma vez que múltiplas variáveis podem alterar a resposta do paciente, tais como idade, doenças subjacentes, medicações simultâneas e diferenças metabólicas individuais (Podell, 1998). Embora a maioria dos animais responda positivamente dentro dos níveis esperados, alguns são controlados com valores mais baixos e outros requerem concentrações superiores ao indicado, sem que com isso se verifiquem efeitos adversos. Os pacientes são considerados “tratados” quando os episódios epilépticos estão sob controlo e “tóxicos” quando apresentam sinais secundários relacionados com a dose, independentemente dos valores sanguíneos da droga administrada. A interpretação dos resultados é por isso feita tendo em conta o controlo das crises e os efeitos adversos apresentados (Thomas, 2010).

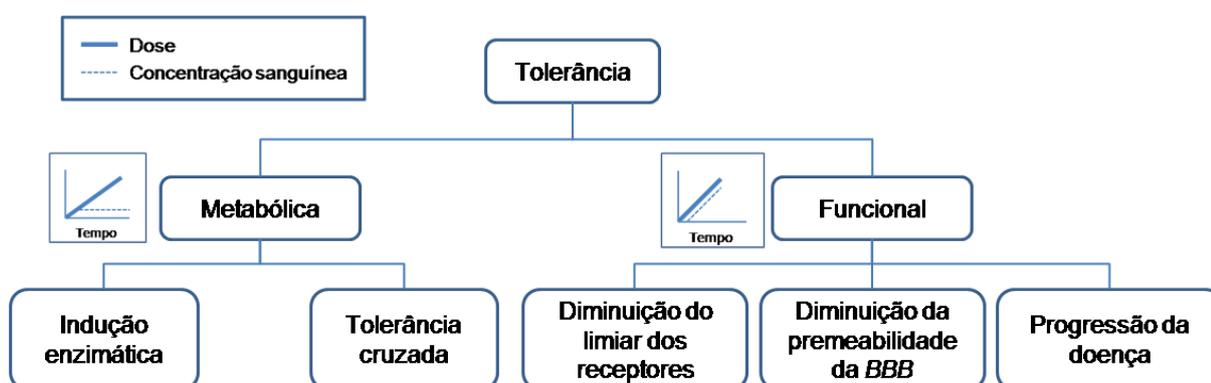
A monitorização dos níveis sanguíneos é aconselhada nas seguintes situações (Thomas, 2010):

1. Quando é atingido o estado de equilíbrio após início da terapêutica, em alterações da dose, ou imediatamente após a administração de uma dose de indução máxima. Estes dados permitem criar uma linha base para futuras alterações no tratamento.

2. Quando as crises epilépticas não estão controladas, apesar da prescrição de uma dose correcta. Isto possibilita ajustes na dose do composto antes de se adicionar uma segunda droga e verificar se a administração está a ser correcta.
3. Quando ocorrem sinais de toxicidade relacionados com a dose.
4. A cada 6 a 12 meses, de forma a determinar se as alterações farmacocinéticas provocaram um desvio dos níveis sanguíneos da DAE para fora dos limites pretendidos.

Na maioria dos casos a determinação da concentração sanguínea mínima, com uma única colheita realizada imediatamente antes da administração da DAE, é suficiente (Thomas, 2010). Quando se usam compostos com intervalos entre doses superiores a 33% da semi-vida do composto, a determinação da concentração máxima, com colheita quatro a cinco horas após a administração, em conjunto com a concentração mínima, podem ser úteis para determinar proximidade a valores tóxicos e subterapêuticos (Thomas, 2010). As colheitas devem ser realizadas em jejum, uma vez que a lipémia pode interferir com alguns testes laboratoriais. Os tubos separadores de soro sanguíneo não são recomendados para estas colheitas, pois o silicone pode-se ligar à droga, originando medições artificialmente baixas (Thomas, 2010).

**Figura 7 - Algoritmo da tolerância de DAE (adaptado de Podell, 1998)**



A recorrência de manifestações epileptiformes em animais que estavam controlados e com concentrações sanguíneas terapêuticas documentadas, pode ter várias causas. A mais provável é a aquisição de tolerância ao princípio activo utilizado e pode ser do tipo funcional ou metabólica (Fig 7). Uma tolerância metabólica surge quando são necessárias quantidades crescentes do agente de forma a manter a mesma concentração sanguínea. Isto acontece devido à indução de enzimas microssomais hepáticas, quer pela própria droga, auto-indução, quer por outras drogas administradas simultaneamente. Na tolerância funcional os aumentos a nível sanguíneo correspondem ao da dose administrada. No entanto, adaptações a nível

celular evitam que a droga actue com total eficácia (Podell, 1998). Uma outra possibilidade é a falta de adesão há terapêutica. Uma redução da concentração mínima de 20% ou superior, é sugestiva de problemas de adesão há terapêutica, podendo estar relacionado com a não administração por parte do proprietário ou com a não deglutição da dose completa por parte do animal (Podell, 1998). É também possível que esta recorrência se deva a alterações do peso do animal, com necessidade de ajuste da dose, ou de uma nova doença que surja paralelamente à epilepsia.

Para o fenobarbital e brometo, os ajustes na dosagem podem ser feitos utilizando a fórmula apresentada na figura 8 (Olby, 2005).

**Figura 8 - Fórmula de cálculo da nova quantidade total de DAE**

$$\frac{\text{Concentração desejada}}{\text{Concentração actual}} \times \text{\# mg actual da DAE por dia} = \text{\# mg total de DAE por dia}^*$$

\* o valor determinado pode ser dividido em várias doses diárias conforme necessário

No entanto, apesar das várias DAE disponíveis, cerca de 25% dos animais com EI não se consideram totalmente controlados com medicação anti-epiléptica. Geralmente, coincide com os pacientes que necessitam de tratamento de emergência, devido a crises em salva ou mal epilético (Goiz-Márquez et al., 2008).

### 5.6 Cessar da terapia

Os riscos de terapias prolongadas com DAE advêm dos potenciais efeitos adversos, alguns deles muito graves. É por este motivo que em pacientes controlados e sem crises epiléticas há muito tempo, se pode considerar a paragem da medicação. Esta decisão deve ser ponderada com o mesmo cuidado que o seu início (Thomas, 2010).

Em medicina humana, a maioria dos pacientes sem episódios epiléticos ao longo de dois ou mais anos, permanecem estáveis após a paragem da medicação anti-epiléptica. (Thomas, 2010).

Em medicina veterinária não existem dados que suportem o fim da terapia, sendo impossível prever o resultado deste procedimento. No entanto, alguns autores defendem que é razoável tentar descontinuar a medicação anti-epiléptica em cães livres de crises há mais de um ano (Podell, 1998; Thomas, 2010) e em gatos há mais de seis meses (Bailey & Dewey, 2009). As doses devem ser progressivamente reduzidas, ao longo de um período de seis meses a um ano, em ambas as espécies (Bailey & Dewey, 2009; Thomas, 2010). A interrupção abrupta da medicação está associada a crises epiléticas (Goiz-Márquez et al., 2008). No caso de

recorrência, durante o período de redução da droga ou após o término, o reiniciar da terapia é normalmente, suficiente para voltar ao controlo da doença (Thomas, 2010).

### 5.7 Tratamento de cães e gatos jovens

Animais jovens, com menos de seis meses de idade, que surjam com manifestações epileptiformes são um desafio clínico. O tratamento anti-epiléptico tem de ter em consideração especificidades, no que respeita, ao crescimento e desenvolvimento dos sistemas de órgãos que são responsáveis pelas diferentes vias metabólicas (Anexo 2).

O início da terapia com DAE, nestes animais, está indicado quando uma alteração estrutural cerebral é identificada, em casos de história de traumatismo craniano, caso de mal epilético sem causa subjacente identificada, quando ocorrem duas ou mais crises até às oito semanas, ou dois episódios de manifestações em salva até às 12 semanas (Bergman & Coates, 2005). O fenobarbital e o brometo são boas escolhas para o tratamento de animais jovens. O curto tempo de semi-vida e a facilidade no ajuste da dose à medida que o animal cresce, tornam o fenobarbital ligeiramente melhor, excepto em casos de doenças hepáticas concomitantes. A monitorização deve ser realizada de forma mais frequente nestes animais (Bergman & Coates, 2005). As necessidades de ajustes na dose é mais frequente que em adultos, devido ao processo de crescimento e maturação dos órgãos. É recomendado que os pacientes pediátricos sejam monitorizados mensalmente, nos 3 a 6 primeiros meses (Bergman & Coates, 2005).

### 5.8 Outros tratamentos

Apesar do sucesso na maioria dos casos, uma parte dos animais com manifestações epileptiformes não consegue ser controlado através de medicação. São considerados refractários ao tratamento os animais que, apesar da terapia médica apropriada, têm uma qualidade de vida comprometida por episódios epiléticos frequentes ou graves, ou que apresentem efeitos secundários da DAE (Thomas, 2010). Em medicina humana, um paciente é refractário quando duas monoterapias e dois ensaios com duas drogas a níveis terapêuticos falham (Kuzniecky & Orrin, 2007). Tratamentos alternativos, à utilização de DAE, estão pouco estudados nos animais de companhia (Goiz-Márquez et al., 2008).

A cirurgia pode ser utilizada com algum sucesso em pacientes humanos. As técnicas utilizadas dependem do tipo de síndrome epilético presente, incluindo recessão focal do córtex, lobectomia anatómica, recessão de uma lesão cerebral, transsecções subpiais múltiplas, secção do corpo caloso, hemisferectomia (Kuzniecky & Orrin, 2007). Em medicina veterinária, apenas a remoção de lesões que actuam através da ocupação de espaço são tratadas do ponto de vista cirúrgico. A secção do corpo caloso é utilizada como tratamento

paliativo em pacientes humanos, tendo geralmente maior sucesso em casos de *drop attacks*, interferindo com a propagação da actividade epiléptica (Kuzniecky & Orrin, 2007). O estudo de Bagley et al. (1995), avalia os efeitos desta técnica em cães saudáveis, tendo obtido bons resultados. Embora a amostra populacional seja pequena, o estudo revela uma morbidade reduzida, associada à cirurgia, sem registar qualquer mortalidade. No entanto, é necessário avaliar a eficácia clínica em animais com epilepsia refractária. Vários dos procedimentos referidos necessitam de uma localização exacta do foco epiléptico, realizada através de EEG, durante o ictus ou no período interictus, RM, SPECT e outros exames, poucos acessíveis na prática clínica veterinária (Berendt M. , 2004). A dificuldade na detecção da localização do foco epiléptico impossibilita a sua remoção cirúrgica, sendo um dos obstáculos à cirurgia epiléptica em canídeos e felídeos.

A estimulação eléctrica do nervo vago (ENV) tem sido referida como eficaz no tratamento de pacientes refractários à medicação, quer em medicina humana, quer em canídeos. O mecanismo exacto através do qual exerce a sua acção é desconhecido. A estimulação deste nervo com alta frequência e intensidade, resulta na dessincronização dos neurónios corticais observada através de EEG. Colocou-se a hipótese de que as manifestações epilépticas, que resultam de uma actividade sincronizada espontânea, possam ser interrompidas ou prevenidas por este procedimento (Muñana, et al., 2002). O estudo de Muñana et al. (2002), apesar da pequena população, revela a eficácia da ENV, através de um aparelho tipo *pacemaker* ligado ao seu tronco cervical do lado esquerdo. No entanto, o mesmo estudo refere a impossibilidade de previsão de resposta individual do animal, podendo nuns ser muito positivo e em outros não se obterem resultados. Embora este tratamento não seja considerado como alternativo às DAE em medicina veterinária, é colocado como opção para pacientes refractários. Além do elevado custo, a ENV não tem outras contra-indicações. Os efeitos adversos são reduzidos, não parece haver desenvolvimento de tolerância e não há aparentemente interacção com outros meios de controlo de manifestações epileptiformes (Muñana, et al., 2002).

Uma outra forma de estimulação vagal é realizada através de compressão ocular (CO). Este procedimento consiste na compressão do globo ocular para dentro da orbita, através de pressão digital aplicada sobre a pálpebra superior, de um ou ambos os olhos (Speciale & Stahlbrodt, 1999). Cada CO dura dez a sessenta segundos e é repetida em intervalos de cinco minutos, por períodos variáveis dependendo do controlo obtido (Speciale & Stahlbrodt, 1999). O estudo de Speciale e Stahlbrodt (1999) revela resultados satisfatórios para este procedimento. Este estudo refere a eficácia variável entre indivíduos e no mesmo indivíduo, quando aplicadas em tempos diferentes. Os efeitos registados incluem prevenção do início de ictus, quando detectada a aura, e interrupção ou encurtamento da crise. A CO pode ser

realizada em ambiente hospitalar ou em casa, pelo proprietário. No entanto, ainda faltam estudos clínicos que comprovem a sua eficácia. Apesar disto, pode ser útil na medida em que a redução temporária da actividade epileptiforme pode facilitar a administração de drogas por via endovenosa ou rectal, e o transporte do paciente para um hospital, quando realizado em casa. Outras vantagens incluem a sua segurança e o baixo custo (Speciale & Stahlbrodt, 1999).

Alguns autores referem a eficácia da utilização de acunpunctura em pacientes com manifestações epilépticas. As técnicas utilizadas incluem a utilização de implantes de ouro e agulhas de acunpunctura em locais específicos (Klide, Farnbach & Gallagher, 1987; Panzer & Chrisman, 1994; Goiz-Marquez et al., 2009). Embora não existam ensaios controlados a avaliar a segurança e eficácia desta técnica, deve ser considerada a sua utilização em pacientes refractários à terapêutica com DAE (Thomas, 2000).

Alterações na dieta são também referidas como tratamento de animais com manifestações epilépticas. As dietas cetogénicas, utilizadas em algumas epilepsias em crianças, foram propostas como tratamento alternativo (Berendt M. , 2004). Estas incluem grandes restrições na quantidade de carboidratos e proteínas, com elevado teor em lípidos, provocando efeitos semelhantes aos observados em períodos de fome, nomeadamente cetose e acidose, e assim atingindo assim o efeito anti-epiléptico (Thomas, 2000; Berendt M. , 2004). Tendo em conta que os cães são mais resistentes à cetose que os humanos e que um dos possíveis efeitos adversos é a indução de pancreatite, associado à falta de dados que comprovem a eficácia destas dietas em animais de companhia, fazem com que não sejam recomendadas para o tratamento de pacientes com crise epilépticas (Goiz-Márquez et al., 2008). As dietas hipoalergénicas são aconselhadas por alguns autores. Em medicina humana, o desenvolvimento de crises epilépticas tem sido relacionado com alergia alimentar. Embora não existam dados que relacionem a alergia alimentar a manifestações epileptiformes em canídeos, o baixo risco associado a este tipo de dietas faz com que sejam uma opção nos animais refractários a outros tratamentos (Thomas, 2000).

## 6 - Crises em salva e mal epiléptico

O mal epiléptico, ou *Status epilepticus*, é uma manifestação epileptiforme que dura pelo menos cinco minutos ou vários episódios consecutivos, entre os quais não há uma recuperação completa da consciência (Zimmermann, Hülsmeier, Sauter-Louis, & Fischer, 2009; Thomas, 2010). As crises em salva, ou *cluster seizures*, caracterizam-se por episódios epilépticos múltiplos, num curto espaço de tempo e entre as quais há recuperação completa do animal. Uma abordagem mais prática define como 2 ou mais crises num período de vinte e quatro horas (Thomas, 2010). Os animais que sofram de crises em salva têm um risco acrescido para o desenvolvimento de mal epiléptico, necessitando nos casos mais graves dum tratamento semelhante aos do mal epiléptico (Lorenz & Kornegay, 2004; Berendt M. , 2004). Ambas as situações criam desequilíbrios na homeostasia cerebral e, se não são controladas atempadamente, podem levar a lesões irreversíveis ou morte. Os pacientes que sofrem deste tipo de crises necessitam de cuidados intensivos rápidos, com o objectivo de controlar a actividade epiléptica do cérebro (Berendt M. , 2004).

### *6.1 Classificação e caracterização do mal epiléptico*

O mal epiléptico pode ser classificado como não convulsivo ou convulsivo. O primeiro tipo está relacionado com actividade epiléptica focal, necessitando de EEG para reconhecimento do estado de mal epiléptico. Nos casos em que os sinais de uma manifestação focal persistem ou em que os fenómenos caracterizados como pós-ictus são graves e de longa duração (dias), deve ser considerada a possibilidade do animal estar num quadro de mal epiléptico não-convulsivo (Berendt M. , 2004). Este tipo de quadro clínico é pouco documentado em medicina veterinária, tendo Bateman e Parent (1999) registado 2 casos em 156 canídeos que sofriam de mal epiléptico.

O tipo convulsivo é mais frequente nos animais de companhia, tendo sido observado em 16% (32/156) dos cães admitidos em mal epiléptico ou crises em salva (Bateman & Parent, 1999). Este tipo de episódio pode ser dividido em duas fases. A primeira, denominada fase compensatória, na qual ocorre actividade epileptiforme generalizada do tipo tónico-clónico. Tem a duração de 30 minutos, período durante o qual o cérebro consegue responder ao aumento das necessidades metabólicas através dum maior fluxo sanguíneo cerebral. A temperatura sobe rapidamente, devido à actividade muscular e desenvolve-se uma acidose láctica progressiva devido ao metabolismo anaérobio. Outras alterações ocorrem nesta fase, tais como aumento da actividade autonómica, hipertensão, hipoglicémia e hipernatrémia (Berendt M. , 2004). A segunda fase inicia-se após os 30 minutos, quando os mecanismos

compensatórios começam a falhar, devido às elevadas exigências metabólicas do cérebro em estado epiléptico (Berendt M. , 2004). Neste período pode ser observada hipotensão, hipoglicémia, diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e aumento da pressão intracraniana. É nesta fase que se iniciam as lesões cerebrais, devido a hipóxia e morte neuronal (Berendt M. , 2004). Normalmente, a actividade motora cessa nesta fase, enquanto que a actividade eléctrica anormal no cérebro continua (Thomas, 2010).

Os animais podem apresentar um episódio de mal epiléptico como primeiro evento epiléptico, estando isso normalmente relacionado com traumatismo craniano, processos intracranianas que ocupam espaço, doenças inflamatórias do SNC, intoxicações ou alterações metabólicas agudas (Berendt M. , 2004). Esta situação foi reportada com uma frequência de 44% (22/50) e 58% (51/88) nos estudos de Platt e Haag (2002) e Zimmermann et al. (2009), respectivamente.

Todos os pacientes com episódios epileptiformes estão em risco de desenvolvimento de mal epiléptico, devido à doença propriamente dita, mas factores desencadeadores, tais como falta de adesão há terapêutica, alteração do regime de administração, toxicidade da DAE, infecções, indução de enzimas hepáticas e aumento de peso, devem ser investigados (Berendt M. , 2004).

## *6.2 Tratamento de emergência em caso de mal epiléptico*

O início de um mal epiléptico ocorre normalmente em casa, exigindo que o animal seja transportado até ao hospital, atrasando o tratamento. Visto que o primeiro objectivo nestes pacientes é terminar a actividade epileptiforme, a administração de DAE em casa tem grandes vantagens. Em geral, é recomendado o uso de diazepam rectal, que diminui a urgência do tratamento veterinário, pois o pico de concentração sanguínea é atingido mais rapidamente que por via oral ou intramuscular (Thomas, 2010). A dose é de 1 mg/kg *per rectum*, excepto no caso dos pacientes em manutenção com fenobarbital, pois têm a *clearance* das benzodiazepinas aumentada, devendo ser administrada 2 mg/kg (Thomas, 2010). Esta administração deve ser realizada assim que se detecte uma crise, podendo ser repetida até 3 vezes num período de 24 horas. No caso de persistência da actividade epiléptica ou o paciente se apresentar muito deprimido, o proprietário deve procurar o veterinário o mais rapidamente possível (Thomas, 2010).

Em ambiente hospitalar, o tratamento do mal epiléptico ou crises em salva, envolve os princípios básicos de suporte de vida e a administração de drogas de forma a parar a actividade epileptiforme (Thomas, 2010). Deve-se assegurar a manutenção de uma via respiratória funcional, suplementar com oxigénio se necessário e manter uma linha

endovenosa aberta, utilizando um cateter (Berendt M. , 2004). Se possível deve ser colhido sangue para medição de glucose e níveis terapêuticos das DAE (Thomas, 2010). O tratamento com DAE deve ser iniciado o mais rapidamente possível e de forma agressiva (Berendt M., 2004). A temperatura, pressão sanguínea e ECG devem ser monitorizados e alterações, como hipertermia, devem ser tratadas (Thomas, 2010). A acidose láctica normalmente reverte após restabelecimento da actividade respiratória e motora normal, sendo o tratamento com bicarbonato raramente necessário (Berendt M. , 2004).

A DAE de eleição em casos de emergência deve ser de para administração endovenosa, ser lipossolúvel de forma a penetrar rapidamente no SNC, não possuir efeitos sedativos, não interferir com as função respiratória e cardiovascular e utilizável em tratamento a longo prazo (Berendt M. , 2004). Um composto com todas estas propriedades não é conhecido, no entanto as benzodiazepinas aproximam-se bastante (Berendt M. , 2004). A droga de primeira escolha é o diazepam, por atingir concentrações cerebrais rapidamente, sendo a dose 0,5 mg/kg por via endovenosa (IV), repetida a cada dois minutos se necessário para parar a actividade epiléptica, até um total de três administrações. Caso não seja possível a administração por via endovenosa, a dose de 1-2 mg/kg via rectal é recomendada (Thomas, 2010). O rápido metabolismo deste agente faz com que os seus efeitos durem apenas 15 a 20 minutos, sendo frequente a recorrência da crise após este período. Se isto acontecer pode ser iniciada a administração de uma infusão contínua de diazepam, na taxa de 0,5 mg/kg/h, com ajuste na dose consoante o controlo obtido e os efeitos sedativos observados (Thomas, 2010). O lorazepam pode também ser utilizado, sendo que os seus efeitos são mais prologados. A dose recomendada é de 0,2 mg/kg via endovenosa, mas a experiência com esta droga em cães ainda é limitada (Thomas, 2010).

Após o cessar da actividade epileptiforme, é útil a administração de uma DAE com efeitos mais prolongados para prevenir futuros episódios. Para pacientes que não estão em manutenção, a dose de carga para o fenobarbital pode ser utilizada, administrando lentamente 15 mg/kg por via endovenosa ou intramuscular. Em alternativa pode ser feito 3-6 mg/kg IV ou IM a cada 15 a 30 minutos, até ser atingida a concentração sanguínea desejada, aumentando 5 µg/ml a cada dose de 3 mg/kg (Thomas, 2010).

No caso de um mal epiléptico refractário ao tratamento, a anestesia do paciente com barbitúricos, como por exemplo o pentobarbital, ou propofol, está indicada (Berendt M. , 2004). A administração de pentobarbital deve ser feita cautelosamente, pois a administração em conjunto com diazepam ou fenobarbital podem potenciar o seu efeito (Lorenz & Kornegay, 2004). Deve ser administrado um *bolus* endovenoso de 2-5 mg/kg, seguido de infusão contínua à taxa de 5 mg/kg/h por várias horas (Quesnel A. D., 2005). O propofol tem

um efeito mais rápido no controlo da actividade epiléptica que os barbitúricos, mas os seus efeitos secundários, tais como depressão respiratória e hipotensão, podem ser potenciados por outros medicamentos, devendo o seu uso em pacientes em mal epiléptico ser monitorizado atentamente (Steffen & Grasmueck, 2000). A dose inicial, 4-6 mg/kg IV, deve ser administrada em *bolus* lentamente, seguindo-se a infusão contínua à taxa de 0,1-0,3 mg/kg/min durante 6 a 12 horas, período após o qual se inicia a diminuição em 25% a cada 2 a 4 horas até à recuperação (Quesnel, 2005; Taylor, 2009b). Durante a recuperação anestésica, especialmente quando é usado o pentobarbital, são normais os movimentos de pedalar, e não devem ser confundidos com actividade epiléptica (Quesnel A. D., 2005).

Um caso clínico apresentado por Serrano, Hughes e Chandler (2006), refere o uso de quetamina no controlo de mal epiléptico num cão em infusão contínua de propofol, cujo EEG registava sinais de actividade epileptiforme apesar de ausência de actividade motora. A dose usada, pelos autores com base em estudos experimentais e de medicina humana, foi de 5 mg/kg IV em bolus e 5 mg/kg/h em infusão contínua. Embora sejam necessários mais dados sobre a eficácia desta droga, a sua dose e potenciais efeitos tóxicos, ela pode vir a constituir uma alternativa no tratamento de mal epiléptico refractário (Serrano et al., 2006).

## 7 – Prognóstico

O prognóstico das manifestações epileptiformes depende maioritariamente da sua causa subjacente e da resposta à terapêutica (Quesnel A. D., 2005). A EI tende a tornar-se refractária, independentemente do tratamento, em cães de grande porte, sendo isto menos comum para os de pequeno porte (Quesnel A. D., 2005). Segundo Saito, Muñana, Sharp e Olby (2001), a esperança média de vida de animais com esta doença não difere dos animais saudáveis. No entanto, este dado é contradito por Berendt et al. (2007), que no seu estudo encontraram uma diferença com significância estatística, na qual os animais epiléticos tinham uma esperança de vida mais reduzida.

Os animais que sofreram um episódio de mal epilético têm um pior prognóstico, podendo isto estar relacionado com casos de epilepsia difícil de controlar (Saito et al., 2001). O estudo de Saito et al. (2001) refere que os únicos factores investigados, que diferem estatisticamente entre o grupo de animais epiléticos e não epiléticos, são o peso corporal e o tempo decorrido entre o primeiro episódio epilético e início da terapêutica. Destes apenas o primeiro é identificado como factor de risco, sendo que os animais com maior peso corporal também tinham uma possibilidade elevada de apresentar um episódio de mal epilético.

O estudo de Berendt et al (2007) regista uma mortalidade relacionada com manifestações epileptiformes superior durante os primeiros dois anos de vida após o diagnóstico e refere que não há diferença estatística significativa entre a idade da morte ou o número de anos com epilepsia, entre animais tratados e não tratados. Neste estudo foi também observado um caso de morte associada directamente a manifestações epileptiformes, um problema reconhecido em medicina humana mas pouco observado nos pacientes veterinários, talvez devido à disponibilidade da eutanásia, que não permite que os animais críticos permaneçam vivos.

Gatos refractários à terapêutica anti-epilética parecem ser menos comuns (Quesnel A. D., 2005). Sendo que, mesmo em caso de lesões estruturais cerebrais e com episódios graves durante o percurso da doença, as manifestações epileptiformes são frequentemente controladas ou até completamente eliminadas com uma terapia adequada (Quesnel A. D., 2005).

## **Parte IV – Estudo e caracterização de população com manifestações epiléticas**

### **1. Introdução**

Uma manifestação epileptiforme é um sinal de actividade eléctrica anormal no cérebro (Thomas, 2010). É o sinal neurológico mais frequente na prática clínica, com uma prevalência estimada entre 0,5% e 5,7% (Rusbridge, 2005; Chandler & Volk, 2008). Existem várias causas intracranianas e extracranianas que podem provocar uma manifestação epileptiforme, sendo necessário para o diagnóstico diferencial uma abordagem sistemática e cuidadosa.

A necessidade clínica de uma boa caracterização dos quadros epiléticos foi a base para este trabalho. O objectivo consiste na descrição dos quadros apresentados pelos animais que o autor teve a oportunidade de observar e acompanhar clinicamente durante o seu período de estágio.

### **2. Materiais e métodos**

O presente estudo foi realizado com base numa população de pacientes com manifestações epiléticas que se apresentaram à consulta no Instituto Veterinário do Parque, no período compreendido entre 2 de Fevereiro de 2009 e 31 de Julho de 2009.

Esta amostra populacional consiste em 21 canídeos e 3 felídeos, que no seu historial clínico apresentaram manifestações epileptiformes, não sendo necessariamente esse o estímulo iatrotópico da consulta presenciada pelo autor.

O critério de inclusão foi a presença de episódios epileptiformes. Estes foram assumidos a partir do relato dos sintomas nas consultas por parte dos proprietários, uma vez que não foi possível observar a maioria dos animais no decorrer da crise. Estes episódios consistiram em períodos de curta duração, com ou sem perda de consciência, no qual ocorreram um conjunto de sinais característicos. Estes podiam incluir sinais motores, tais como movimentos convulsivos tónicos, clónicos ou tónico-clónicos, movimentos localizados em determinadas regiões corporais, tremores musculares, sinais paroxísticos do comportamento, como por exemplo ansiedade, procura do dono, desassossego ou agressão não provocada e sinais autonómicos como hipersialia, dilatação pupilar, vômito, micção ou defecação. Após o episódio poderia ocorrer um período de recuperação nos quais os animais apresentavam sinais como desorientação, cegueira transitória, hiperactividade, prostração ou agressividade não provocada.

O diagnóstico definitivo não foi possível em todos os pacientes. As causas tóxicas foram excluídas pela história clínica e pela ausência de possível ingestão de substâncias tóxicas. As causas metabólicas foram investigadas através de análises sanguíneas que incluíam hemograma e bioquímicas séricas (glucose, ureia, creatinina, fosfatase alcalina sérica e transaminases). As causas intracranianas foram apenas investigadas num canídeo através de ressonância magnética. Na ausência de alterações nas análises realizadas e um exame neurológico normal o diagnóstico de “epilepsia provável” foi assumido.

Os proprietários destes animais foram posteriormente inquiridos por via telefónica acerca das características das manifestações dos seus animais e da sua evolução (anexo 3). Para a caracterização da população foi registada a raça, a idade, o sexo e o peso. Para a caracterização das manifestações epileptiformes elaborou-se um inquérito e questionou-se os proprietários quanto à história clínica, à idade ao primeiro episódio epileptiforme, à frequência estimada dos ataques, à duração estimada dos ataques, ao tempo de recuperação médio estimado, à relação dos ataques com outros factores, aos sinais de pródomo/aura e a sua duração, à descrição dos episódios e aos sinais de pós-ictus.

Os dados obtidos foram organizados em tabela e os gráficos construídos com o auxílio do programa Microsoft Excel<sup>®</sup> 2007, sendo apresentados de seguida.

### 3. Resultados

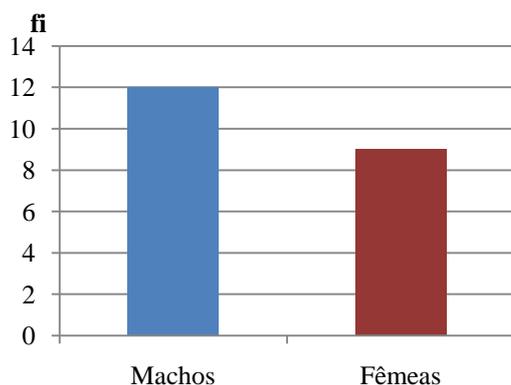
#### 3.1. Caracterização da amostra populacional

##### 3.1.1. Canídeos

Foram registados 21 canídeos com história de manifestações epileptiformes durante o período de 2 de Fevereiro de 2009 e 31 de Julho de 2009.

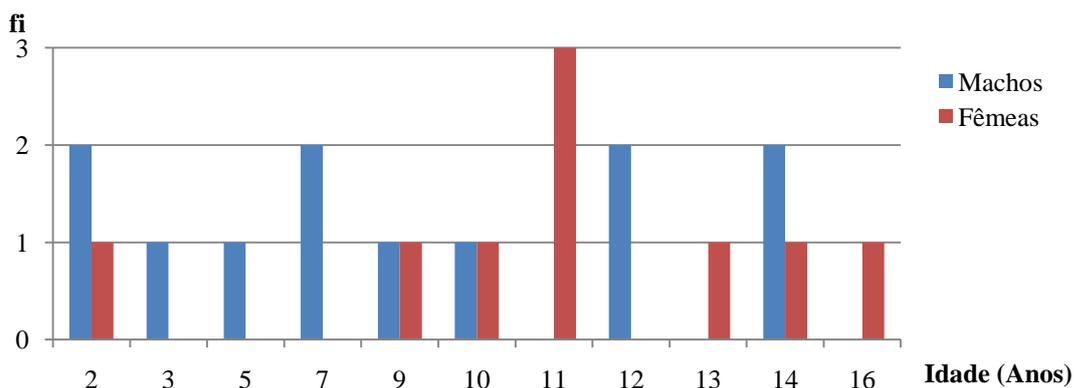
Desta amostra faziam parte 12 animais do sexo masculino (57,1%) e 9 do sexo feminino(42,9%) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Distribuição da população de canídeos por género (fi - frequência absoluta)



Nos animais do sexo masculino, a idade média no momento da consulta foi de 8 anos, variando entre os 2 e os 12 anos. Enquanto nos animais do sexo feminino a média foi de 11 anos, variando entre os 2 e os 16 anos (Gráfico 7).

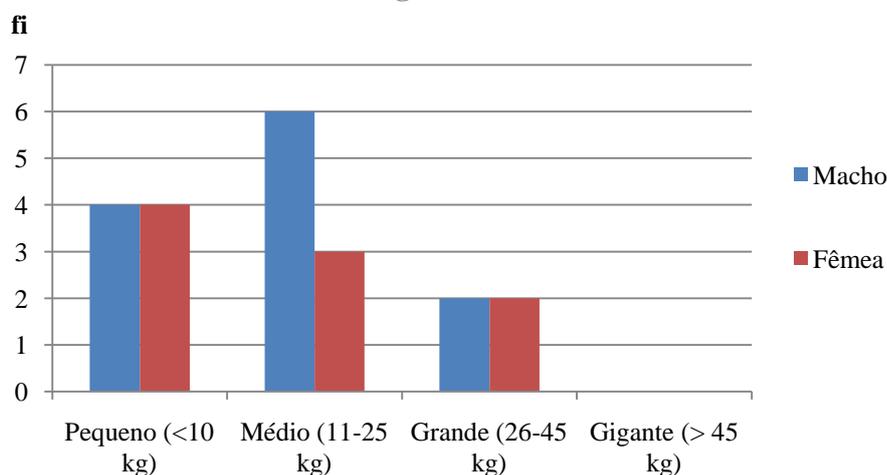
Gráfico 7 - Distribuição da população por idade consoante o género (fi)



Para organizar a amostra populacional foram utilizados intervalos de peso. Os animais com menos de 10 kg são considerados de pequeno porte, entre 11 kg e 25 kg são de porte médio, entre os 26 kg e os 45 kg são de grande porte e os animais com mais de 45 kg são de porte gigante.

Utilizando esta classificação, foram registados 9 canídeos de médio porte (42,9%), 8 de pequeno porte (38,1%) e 4 de grande porte (19,0%). Não foi observado nenhum canídeo de porte gigante. No gráfico 8 encontra-se a distribuição dos animais pela sua estatura de acordo com o género.

**Gráfico 8 - Distribuição da amostra populacional por classes de estatura consoante o género (fi)**



A maioria dos animais deste estudo eram de raça indeterminada (11/21; 52,4%). Os restantes 10 (47,6%) incluíram um animal de cada uma das seguintes raças: Boxer, Caniche, Golden Retriever, Pastor Belga, Pequinois, Pincher, Pug, Schnauzer, Shar-pei, Teckel.

### 3.1.2. Felídeos

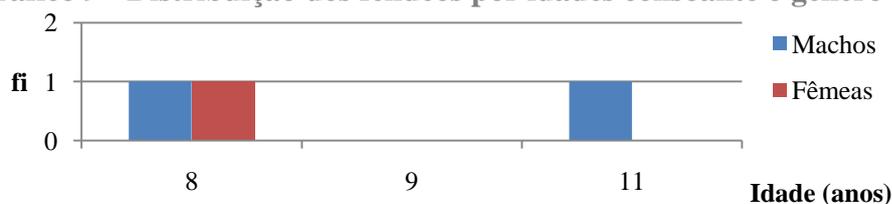
A amostra populacional de felídeos consiste em 3 animais. Destes, 2 eram do sexo masculino (66,7%) e 1 do sexo feminino (33,3%).

A idade média neste grupo foi de 9 anos, variando entre os 8 e os 11 anos (Gráfico 9).

Para a amostra populacional de felídeos não foi registado o peso dos animais, uma vez que este não varia muito dentro da espécie e não se considera relevante na caracterização desta população.

No que respeita à raça dos animais, 2 eram da raça Europeu Comum e 1 era da raça Siamês.

**Gráfico 9 - Distribuição dos felídeos por idades consoante o género (fi)**



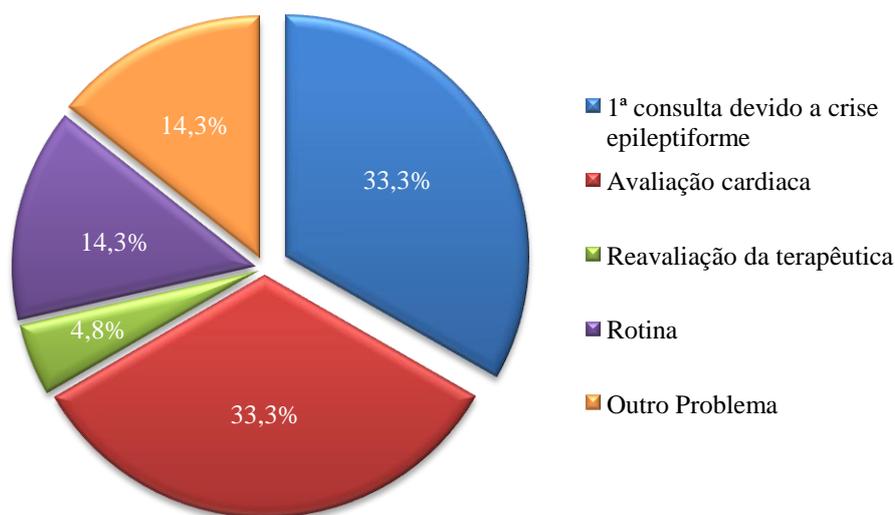
### 3.2. Caracterização das crises epileptiformes

#### 3.2.1. Canídeos

Dos 21 canídeos incluídos no estudo, apenas um (4,8%) foi diagnosticado com manifestações epileptiformes secundárias a tumor cerebral. Nos restantes 20 animais (95,2%) não foram realizados testes complementares de diagnóstico, como TAC ou RM, que permitissem a exclusão de causas intracranianas, impossibilitando o diagnóstico definitivo. As causas extracranianas foram excluídas através da história e exames realizados. Estes animais foram classificados neste trabalho como tendo “epilepsia provável”.

O motivo da consulta que foi presenciada pelo autor está representado no gráfico 10. Dos 21 casos registados, 7 apresentaram-se à consulta por motivos relacionados com as manifestações epileptiformes (33,3%). Destes, apenas 3 foram observados após o seu primeiro episódio (42,9%), tendo os restantes 4 animais sofrido duas ou mais manifestações epileptiformes antes de serem apresentados à consulta (57,1%). Dos casos em estudo, apenas um foi trazido à consulta para reavaliação da medicação anti-epiléptica. Os outros estímulos iatrogênicos foram a avaliação cardíaca em 7 canídeos (33,3%), integrada no diagnóstico diferencial de manifestações epileptiformes, e 3 animais para consulta de rotina (14,3%). Surgiram ainda 3 casos de canídeos com história de crises epileptiformes (14,3%), mas cujo estímulo iatrogênico se relacionava com outra doença. Esse estímulo foi diferente para os três animais, incluído dor cervical, realização de ecografia abdominal e avaliação dermatológica.

Gráfico 10 - Motivo da consulta presenciada pelo autor

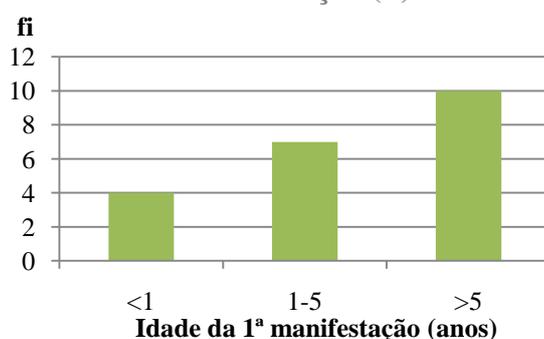


Na população canina em estudo surgiram 14 casos de animais que se apresentaram à consulta devido às primeiras manifestações epileptiformes, sendo 7 observados no IVP como parte do processo de diagnóstico e 7 atendidos para primeira consulta, motivada pelos episódios epiléptiformes. Sabendo que foram observados à consulta 538 canídeos durante o período do estudo, é possível determinar a prevalência de casos de manifestações epileptiformes em 2,6%.

No que respeita à história clínica, nenhum proprietário reportou, aquando da entrevista telefónica, a ocorrência de traumatismo craniano ou infecção do SNC. Num caso (4,8%) foi registado história de epilepsia familiar.

Dos casos em estudo, 11 apresentaram a sua primeira manifestação epiléptica após os 5 anos de idade (52,4%), 7 entre o 1 e os 5 anos (33,3%) e 4 antes do 1 ano (19%) (gráfico 11).

**Gráfico 11 - Distribuição da amostra populacional de acordo com a idade da primeira manifestação (fi)**



Não existindo registo objectivo das datas das manifestações epileptiformes, a sua frequência foi estimada pelos proprietários. Os valores registados variaram entre um ataque por semana e um ataque a cada 6 meses. Em 3 pacientes não foi possível determinar a frequência das crises pois apenas ocorrera uma até ao momento do inquérito (14,3%). A tabela 12 apresenta a distribuição da amostra populacional pelas frequências estimadas registadas aquando o inquérito telefónico.

Num canídeo foi descrito um episódio de mal epiléptico (4,8%), que correspondeu à segunda manifestação. Este animal foi posteriormente diagnosticado com tumor cerebral através de RM. Os restantes 20 animais (95,2%) não apresentaram episódios de mal epiléptico nem manifestações epilépticas em salva. No entanto, um dos canídeos apresentava vários ataques numa semana, seguindo-se uma pausa de aproximadamente 1 mês.

Quando inquiridos acerca de possíveis factores que desencadeassem os ataques nos seus animais, a maioria dos proprietários (16/21; 76,2%) não identificou nenhum. Nos restantes 5 casos (23,8%) os proprietários relacionaram os episódios com “stress” (3/5; 60%), com o passeio diário (1/5; 20%) e com períodos de actividade física (1/5; 20%).

**Tabela 12 - Frequência das manifestações epiléticas (fi)**

<b>Frequência</b>	<b>fi</b>	<b>%</b>
<b>1ª manifestação</b>	3	14,3
<b>1x/semana</b>	1	4,8
<b>2x/mês</b>	3	14,3
<b>1x/mês</b>	10	47,6
<b>1x/2meses</b>	2	9,5
<b>1x/3meses</b>	1	4,8
<b>1x/6meses</b>	1	4,8

A duração média dos ataques foi, segundo os valores estimados pelos proprietários, de 1,8 minutos, não tendo sido registado nenhum valor superior a 3 minutos.

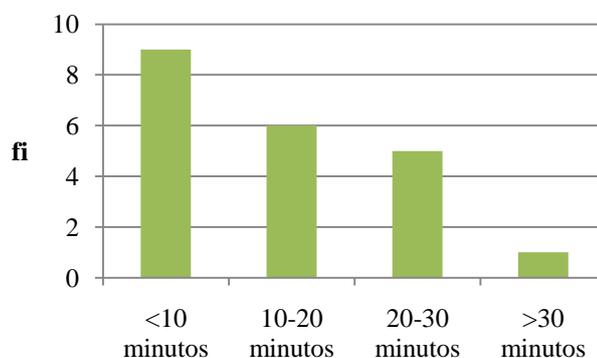
Com o intuito de identificar a presença de pródromo/aura, os proprietários foram inquiridos acerca de comportamentos dos seus animais que os ajudassem a prever uma crise epilética. Em 13 casos (61,9%) os proprietários não conseguiram identificar tais alterações. Nos restantes 8 casos (38,1%) foram descritos comportamentos anormais que ocorriam entre 1 a 2 minutos antes de cada crise epileptiforme. Dentro deste grupo, o sinal mais frequente foi a “procura de atenção” (4/12; 33,3%), seguindo-se a “agitação” (2/12; 16,7%), “sinais de fuga” (1/12; 8,3%) e “vaguear” (1/12; 8,3%). Dois proprietários (2/12; 16,7%) identificaram mais do que um sinal no seu animal.

Através da descrição dos proprietários os episódios epileptiformes foram classificados segundo a forma como se iniciavam. Na amostra populacional em estudo, 9 canídeos (42,8%) apresentaram manifestações generalizadas primárias, 8 (38,1%) manifestações focais com generalização secundária e 4 manifestações focais (19%). Dos 9 animais que apresentavam movimentos convulsivos desde o início do episódio, 6 apresentavam movimentos tónico-clónicos (66,7%) e 4 movimentos tónicos (44,4%). Nos casos de generalização secundária, todos os animais apresentavam movimentos tónico-clónicos (8/8; 100%). Não foi registado nenhum caso com movimentos exclusivamente clónicos, nem com manifestações do tipo atónico ou ausente. Os animais com manifestações focais ou com início focal apresentavam movimentos dos membros posteriores (6/10; 60%), movimentos dos membros anteriores e cabeça (3/10; 30%) e movimentos de apenas um membro (3/10; 30%).

Para além dos sinais motores referidos, os outros sinais que foram identificados pelos proprietários durante os episódios, foram a hipersialia (14/21; 66,7%), a micção (10/21; 47,6%), as vocalizações (8/21; 38,1%), a dilatação pupilar (8/21; 38,1%) e o vómito (1/21; 4,8%).

Após o ataque 9 animais recuperaram em menos de 10 minutos (42,9%), 6 recuperaram em 10 a 20 minutos (28,6%), 5 recuperaram em 20 a 30 minutos (23,8%) e 1 recuperou após os 30 minutos (4,8%) (Gráfico 12). Durante este período foram identificados alguns sinais característicos, tais como prostração (11/21; 52,4%), desorientação (10/21; 47,6%), cegueira transitória (4/21; 19,0%), hiperactividade (3/21; 14,3%) e agressividade (1/21; 4,8%).

**Gráfico 12 - Tempo de recuperação após a manifestação epiléptica (fi)**



### 3.2.2. Felídeos

A caracterização das manifestações epileptiformes nos felídeos foi realizada com base no mesmo inquérito utilizado para o grupo de canídeos.

Na amostra populacional de felídeos deste trabalho, segundo os proprietários, não existia história de traumatismo craniano ou infecção do SNC em nenhum animal.

Embora causas extracranianas tenham sido excluídas através da história e exames sanguíneos, não foram realizados exames complementares de imagem, tais como TAC ou RM, que permitissem a exclusão de causas estruturais intracranianas. Isto leva a que um diagnóstico definitivo não tenha sido realizado em nenhum animal, sendo por isso classificados como “epilepsia provável” os 3 felídeos incluídos neste estudo (100%).

A consulta presenciada pelo autor teve como estímulo iatrótopico o início das manifestações epileptiformes em 1 felídeo (33,3%). Enquanto que, 2 animais (66,7%) foram atendidos para uma consulta de rotina e vacinação.

No decorrer do período deste estudo foram observados à consulta 189 felídeos. É possível calcular a prevalência de novos casos de manifestações epiléptiformes, que se situa nos 0,5%. O início dos episódios epileptiformes ocorreu em 2 casos após os 5 anos de idade (66,7%) e em 1 caso entre o 1 ano e os 5 anos (33,3%).

A frequência dos ataques situou-se entre uma vez por mês (2/3; 66,7%) e uma vez a cada dois meses (1/3; 33,3%), não tendo nenhum animal apresentado um episódio de mal epiléptico ou manifestações em salva.

Quando questionados acerca de possíveis factores que desencadeassem as manifestações, nenhum proprietário os conseguiu relacionar com os episódios concretos vividos pelo seu animal.

A duração média dos episódios epilépticos variou entre 1 e 2 minutos.

Com o intuito de identificar a presença de pródromo/aura, os proprietários foram inquiridos acerca de comportamentos dos seus animais que os ajudassem a prever uma crise epiléptica. Num caso (33,3%) apenas foi referido que o animal se apresentava prostrado algumas horas antes do episódio.

No que respeita à classificação segundo o tipo de manifestação epiléptica, registou-se 1 caso (33,3%) de crises generalizadas primárias, 1 caso (33,3%) de crises focais com generalização secundária e 1 caso (33,3%) de crises focais. Em todos os casos em que ocorreram movimentos convulsivos, crises do tipo generalizado ou com generalização secundária, estes eram do tipo tónico-clónico. Nos animais com crises focais (2/3; 66,7%), os sinais localizavam-se na cabeça e membros anteriores. No animal com crises de início focal a localização era apenas num membro (1/3; 33,3%).

Para além dos sinais motores, outros sinais foram identificados pelos proprietários, nomeadamente hipersíaliva (3/3; 100%), dilatação pupilar (1/3; 33,3%), micção (1/3; 33,3%) e vocalizações (1/3; 33,3%).

Após os episódios todos os animais (3/3; 100%) apresentaram um tempo de recuperação entre os 10 e os 20 minutos. Tendo, durante este período, sido descrito prostração (2/3; 66,7%) e poliúria (1/3; 33,3%) pelo proprietário.

## 4. Discussão

Os resultados apresentados neste estudo incidem numa amostra populacional muito reduzida, especialmente no que respeita à espécie felina. Não sendo possível retirar conclusões com significado estatístico, o autor propõe a comparação destes dados com o que está descrito na literatura de referência. É possível que surjam algumas incoerências nessa comparação, devido ao reduzido tamanho da amostra e por os dados terem sido obtidos através da descrição subjectiva dos proprietários durante a entrevista telefónica.

Neste estudo a prevalência, na amostra populacional de canídeos, das manifestações epileptiformes foi de 2,6%. Este valor encontra-se dentro dos limites estimados, para problemas relacionados com crises epileptiformes, que vários autores situam entre os 0,5 e os 5% (Podell et al., 1995; Berendt M. , 2004; Coates & Bergman, 2005; Goiz-Márquez, et al., 2008; Chadler & Volk, 2008). Nos caso dos felídeos a prevalência foi de 0,5%. Para esta espécie Berendt (2004) refere uma prevalência estimada de 0,5% e Schriefl et al. (2008) reporta uma prevalência de 2,1% num período de cinco anos.

No presente estudo ambos os géneros foram afectados, não existindo uma diferença significativa no número de casos de animais do género masculino e feminino. Em geral o mesmo é referido na literatura. No entanto alguns estudos parecem demonstrar uma maior predisposição do género masculino, em animais de raça pura (Bielfelt, et al., 1971; Kathmann et al., 1999; Patterson et al., 2005; Casal et al., 2006).

No grupo de canídeos afectados 52% eram de raça indeterminada e no grupo de felídeos 66,7% eram da raça Europeu Comum. Thomas (2010) refere que qualquer raça, incluindo animais cruzados, podem ser afectados. No entanto, estudos de classificação e caracterização de manifestações epileptiformes em canídeos apresentam na sua amostra populacional uma predominância de animais de raça pura (Podell et al., 1995; Jaggy & Bernardini, 1998; Berendt & Gram, 1999). A diferença entre os resultados deste estudo e o que surge na literatura, pode estar relacionada com os dados que surgem na casuística geral apresentada na parte II deste trabalho. Sendo o período de recolha de dados o mesmo, podemos observar que os canídeos de raça indeterminada foram os mais frequentes, com 37% do total de canídeos observados no IVP. Já para os felídeos, Schriefl et al. (2008), no seu estudo com 91 animais, registou 78 da raça *Domestic Shorthair* (85,7%), equivalente americano do Europeu Comum. Apesar de, no presente estudo, a amostra populacional ser reduzida nesta espécie, a predominância desta raça está de acordo com os estudos publicados. Pode também existir uma relação com a casuística geral, na qual se conclui que dos felídeos observados durante o período em causa, 80% era da raça Europeu Comum.

A maioria da população em estudo foi incluída sob a classificação de “epilepsia provável”, tendo apenas um canídeo apresentado o diagnóstico definitivo de tumor cerebral como causa das suas manifestações epiléticas. Embora a EI, segundo Jaggy e Bernardini (1998), deva ser considerada para qualquer animal que apresente uma manifestação epilética, independentemente da sua idade, a maioria dos animais com este diagnóstico tem uma idade compreendida entre 1 e 5 anos. Thomas (2010), refere que se suspeita de epilepsia secundária quando o animal apresenta a sua primeira manifestação antes do 1 ano ou após os 5 anos de idade e que os exames complementares como TAC, RM e análise do LCR estão indicados para estes casos. Na amostra populacional deste estudo, 52,4% dos canídeos e 66,7% dos felídeos apresentaram a sua primeira manifestação após os 5 anos de idade. No entanto os referidos exames não foram realizados para todos os casos, não sendo possível excluir causas estruturais intracranianas, diferenciar casos de EI e epilepsia secundária e emitir um diagnóstico final definitivo. Este é o principal obstáculo no diagnóstico deste tipo de manifestações clínicas. A diferenciação das diferentes etiologias que podem ser responsáveis por crises epileptiformes exige não só a realização de exames simples e extensamente disponíveis, como as análises sanguíneas mas também exames complementares de diagnóstico complexos, dispendiosos e pouco disponíveis, como as já referidas TAC, RM ou análise do LCR. Muitos dos proprietários aceita com facilidade a realização dos testes mais simples, mas não dos mais dispendiosos. Acrescentando a esta dificuldade, está o facto de muitos proprietários não considerarem que as manifestações epileptiformes sejam um problema que exija tais meios, uma vez que muitos dos animais com indicação para tal não apresenta qualquer outra sintomatologia. Do ponto de vista clínico, há ainda que considerar a necessidade de anestesia na realização desses meios de diagnóstico, o que pode constituir uma contra-indicação uma vez que alguns são pacientes idosos. O valor informativo desses exames numa perspectiva terapêutica é baixo, pois independentemente da etiologia a medicação anti-epilética será a mesma e outras terapêuticas poderão não ser viáveis, tais como cirurgia intracraniana.

O motivo das consultas dos animais incluídos na amostra populacional foi variado. Através dos dados apresentados pode observar-se que aproximadamente 67% dos animais surgiram na consulta como resultado das primeiras crises epiléticas. Destes, metade foi observada para a realização de testes complementares de diagnóstico, tais como ecocardiografia ou electrocardiografia, como parte do processo de diagnóstico. Este facto pode estar relacionado com o estatuto de referência no âmbito da cardiologia e diagnóstico cardiológico, da clínica na qual o estudo foi realizado.

Também foi possível observar uma percentagem importante de animais que se apresentaram à consulta por motivos que nada tiveram a ver com manifestações epileptiformes. Isto reflecte o facto de os animais epiléticos poderem viver uma vida normal, apesar da sua condição clínica.

Dentro de todos os animais incluídos na amostra, apenas um foi atendido para reavaliação da medicação epilética. Este baixo número estará relacionado com o reduzido período de recolha de dados e com as características das terapêuticas anti-epiléticas, cujos princípios activos mais utilizados demoram semanas a meses a atingir o seu efeito máximo. Se a duração do estudo aumentasse, seria possível esperar que o número de animais presentes à consulta para reavaliação da terapêutica também aumentasse.

Não existem na literatura estudos que indiquem quaisquer factores externos responsáveis pelo desencadeamento das manifestações epileptiformes. Na população em estudo a maioria dos proprietários (77,2%) não identificava nenhum factor que provocasse uma crise no seu animal. No entanto, em 23,8% dos canídeos os ataques epiléticos foram relacionados com determinados momentos, tal como após o passeio diário ou em períodos de maior stress. Na literatura, Thomas (2010) descreve que factores como sons, viagens de automóvel e consultórios veterinários podem estar na origem ou constantemente relacionados com os ataques em alguns pacientes. Apesar de não existirem estudos que o comprovem, é possível que determinados animais tenham de facto uma forma de epilepsia reactiva, semelhante à que ocorre em humanos com luzes bruxeleantes.

Nem todos os pacientes apresentavam comportamentos que os seus proprietários pudessem relacionar com uma manifestação futura. Em 38,1% dos canídeos e 33,3% dos felídeos foram descritos sinais que ocorriam sempre antes dos episódios epiléticos. Este número reduzido de casos pode estar relacionado com a dificuldade, que os proprietários têm em identificar estes eventos, uma vez que os animais não são constantemente vigiados e não é possível obter deles a descrição directa dos eventos. Goiz-Márquez et al. (2008) refere que a diferença entre pródromo e aura reside na sua duração, sendo o primeiro em geral mais prolongado. Nos animais deste estudo que apresentavam tais comportamentos, a sua duração variava entre 1 e 2 minutos, o que os torna possíveis auras, devido à sua curta duração. Apesar de a sua caracterização ser difícil e muito subjectiva, a identificação de uma aura pode ser importante, na medida em que a administração de medicação neste período pode evitar a progressão para um episódio epilético propriamente dito.

A descrição das manifestações epiléticas é um ponto importante para o seu diagnóstico diferencial, particularmente no que respeita à sua distinção de outros eventos paroxísticos. Embora o relato dos proprietários permita uma distinção relativamente simples de que se está

na presença uma manifestação do tipo epiléptico, a caracterização do tipo de manifestação é mais difícil. Em geral, apenas os proprietários cujos animais apresentaram um maior número de crises as conseguiram descrever pormenorizadamente. Berent et al. (2004), ao compararem o questionário que foi realizado com o objectivo de identificar eventos que emergem imediatamente antes das convulsões com a descrição inicial do episódio, verificaram que muitos dos sinais que indicam um início focal, não teriam sido registados sem o uso do inquérito. Com o propósito de classificar as manifestações dos animais incluídos neste estudo, todos os proprietários foram questionados se os movimentos convulsivos estavam presentes desde o início do ataque e se existiam sinais motores localizados nos períodos iniciais da crise. Foi assumido pelo autor, que quando os proprietários descreviam convulsões desde o início do ataque seriam classificadas de generalizadas primárias, e quando isto não acontecia seriam classificadas como focais. Estas últimas seriam classificadas como tendo generalização secundária se as convulsões ocorressem após os sinais motores localizados. Tendo como base para esta distinção o relato subjectivo do proprietário, é natural que algumas das classificações não estejam em concordância com a realidade. Por isso, seria ideal para a sua classificação, que o autor observasse a crise propriamente dita ou tivesse um registo em vídeo da mesma.

Na presente amostra populacional, 57,1% dos animais apresentou um início focal nos seus episódios epileptiformes, sendo que destes 66,7% sofreu generalização secundária. Estes dados estão de acordo com estudos recentes, nos quais se registou uma maior prevalência de crises de início focal, contrariamente ao que era anteriormente descrito (Berendt & Gram, 1999; Licht, et al., 2002; Patterson, et al., 2003). No respeitante aos felídeos, 2 destes apresentaram manifestações focais, tendo sofrido generalização secundária. Devido à reduzida amostra populacional desta espécie no presente estudo, não é possível aferir o tipo de manifestação epiléptica mais frequente. Contudo na literatura, Kline (1998) e Rusbridge (2005) referem que o tipo focal complexo, isto é, com perda de consciência, é o mais frequente, enquanto que Bailey e Dewey (2009) descrevem o tipo generalizado primário como o mais prevalente em gatos com EI.

Os resultados do presente estudo em concordância com a literatura apresentada põem em causa a atribuição de tipos de manifestações epileptiformes a etiologias específicas, tais como atribuição das crises focais a lesões cerebrais estruturais. Embora determinadas doenças estejam mais frequentemente relacionadas com crises generalizadas ou focais, o tipo de manifestação epileptiforme não deve ser utilizado isoladamente para a realização de um diagnóstico, mas sim integrado com outros dados como a história do paciente e os resultados dos exames realizados.

O tipo de convulsão mais frequente foi a tônico-clônica (66,7%), seguindo-se o tipo tônico e não existindo outros tipos. Thomas (2010) refere as crises com movimento tônico-clônicas como o mais frequentemente observado, sendo menos frequentes as crises clônicas sem componente tônico, as crises atônicas e as crises mioclônicas. Bailey e Dewey (2009) afirmam que as manifestações tônico-clônicas com generalização primária são as mais frequentemente observadas em felídeos com EI, referindo, no entanto, que crises focais não excluem este diagnóstico.

O estudo de Berent et al (2004) descreve como mais frequentemente observados, em crises do tipo focal, os sinais paroxísticos do comportamento, seguindo-se os sinais motores e com menor expressão os sinais autonómicos. O mesmo estudo, considera como início focal de uma manifestação epiléptica os sinais usualmente identificados como aura. No presente estudo esse critério não foi utilizado, tendo sido considerados como início focal de uma crise epileptiforme apenas sinais motores. Dos 57,1% canídeos classificados com crises de início focal, foram reportados sinais paroxísticos do comportamento em 33,3% dos casos e sinais autonómicos em 75%. No entanto, nos casos em que ocorreu generalização secundária não foi registado se estes ocorreram durante o início focal da crise ou durante o período convulsivo. Por outro lado, dos 42,9% dos animais com início generalizados das suas crises, 33,3% apresentou sinais considerados como aura, que segundo Berent et al. (2004) seriam considerados como tendo um início focal.

O tempo de recuperação dos animais neste estudo foi em média curto, sendo que em 42,8% dos animais foi inferior a 10 minutos. No entanto, a distinção entre o término do ictus e o início da fase pós-ictus é difícil. Muitos proprietários tendem a descrever episódios de duração superior ao esperado, mas quando questionados se os movimentos convulsivos e outros sinais característicos do ictus permanecem durante todo esse tempo respondem de forma negativa, sendo possível então distinguir as duas fases. É no entanto de esperar que esta difícil diferenciação origine algumas incoerências com o que acontece na realidade. Apesar de artigos generalistas fazerem referência á fase pós-ictus e aos sinais mais característicos, não foi possível ao autor realizar a sua comparação com dados concretos uma vez que estes não são motivo de trabalhos estatísticos, semelhantes aos realizados para a fase pré-ictus ou ictus. A terapêutica não foi incluída no estudo por não constituir parte da caracterização dos episódios epileptiformes. No entanto, foi inquirido aos proprietários acerca deste ponto, sendo que dos canídeos que estavam sob medicação anti-epiléptica (8/21). Esta incluía fenobarbital e diazepam rectal para administração aquando um episódio (7/8) ou brometo de potássio (1/8). Dos felídeos, apenas 1 se encontrava sob medicação, nomeadamente com fenobarbital.

## 4. Conclusão

Este trabalho surgiu do interesse do autor pela área de neurologia e do reconhecimento da importância das manifestações epileptiformes e as suas doenças associadas nos animais de companhia.

O seu diagnóstico constitui num desafio clínico, não só pela dificuldade na diferenciação das diversas etiologias potencialmente envolvidas, mas também na perspectiva de educação do proprietário. Esta diferenciação exige desde exames simples e extensamente disponíveis, como análises sanguíneas, até exames complementares de diagnóstico complexos, dispendiosos e pouco disponíveis, como TAC, RM ou análise do LCR. Para que um proprietário aceite a realização destes exames é importante que se sinta bem informado acerca da sua necessidade e das vantagens que as informações obtidas podem ter para a terapêutica do seu animal de companhia. No entanto, é necessário ponderar, se do ponto de vista clínico estes exames trarão informações que de facto sejam necessárias para avançar com o tratamento. A terapêutica anti-epiléptica nos animais de companhia é algo limitada, quer por indisponibilidade dos agentes quer devido aos seus custos. Além disto, outros meios terapêuticos, como cirurgia intracraniana, estão ainda pouco disponíveis, levando a que o diagnóstico definitivo em alguns casos apenas tenha relevância para o prognóstico do paciente.

É também importante que o clínico tenha presente a importância da história clínica e dos exames físico e neurológico. Uma história pormenorizada poderá revelar a existência de episódios traumáticos ou evidência de hereditariedade das manifestações epilépticas. Assim como, um exame físico e neurológico cuidadoso poderá revelar dados que permitam dirigir o plano de diagnóstico no caminho certo. A subvalorização dos dados obtidos nesta fase poderá levar à realização de exames que de outra forma não seriam necessários.

As manifestações epileptiformes surgem sob diversas formas clínicas. Contudo, determinados tipos de crises são mais frequentes. Os resultados do presente estudo, apesar da sua reduzida população, vão de encontro aos dados mais recentes, nos quais as crises de início focal têm vindo a ser consideradas mais frequentes do que anteriormente. Isto vem também pôr em causa a atribuição de tipos de manifestações epileptiformes a etiologias específicas, tais como atribuição das crises focais a lesões cerebrais estruturais. Embora determinadas doenças estejam mais frequentemente relacionadas com crises generalizadas ou focais, o tipo de manifestação epileptiforme não deve ser utilizado isoladamente para a realização de um diagnóstico, mas sim integrado com outros dados como a história do paciente e os resultados dos exames realizados.

Embora sejam situações na sua maioria crônicas, geralmente os proprietários aceitam que os seus animais tenham crises esporádicas, e aderem, quando necessário, de forma positiva à terapêutica, principalmente após verificarem a vantagem que esta traz ao seu animal.

## Bibliografia

- Awano, T., Katz, M. L., O'Brien, D. P., Taylor, J. F., Evans, J., Khan, S., Sohar, I., Lobel, P. & Johnson, G. S. (2006). A mutation in cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 87 (4), 341-348.
- Badawy, R. A., Harvey, A. S. & Macdonell, R. A. (2009a). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - Part 1. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16 (3), 355-365.
- Badawy, R. A., Harvey, A. S. & Macdonell, R. A. (2009b). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - Part 2. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16, 485-500.
- Bagley, R. S. & Gavin, P. R. (1998). Seizures as a complication of brain tumors in dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13 (3), 179-184.
- Bailey, K. S. & Dewey, C. W. (2009). The seizing cat. Diagnostic work-up and therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 385-394.
- Barker, J. (1992). Diagnosis and management of seizures. In S. J. Wheeler (ed.), *BSAVA Manual of Small Animal Neurology* (1st ed.). (pp. 119-125). UK: BSAVA.
- Barnes, H. L., Chrisman, C. L., Mariani, C. L., Sims, M. & Alleman, A. R. (2004). Clinical signs, underlying causes, and outcome in cats with seizures: 17 cases (1997-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225 (11), 1723-1726.
- Bateman, S. W. & Parent, J. M. (1999). Clinical findings, treatment, and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizures: 156 cases (1990-1995) [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215 (10), 1463-1468.
- Berendt, M. (2004). *Epilepsy*. (K. G. Braund, Ed.) Acedido em 27 de Outubro de 2009, disponível em: [http://www.ivis.org/advances/Vite/berendt/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/advances/Vite/berendt/chapter_frm.asp?LA=1)
- Berendt, M. & Gram, L. (1999). Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13 (1), 14-20.
- Berendt, M., Gredal, H. & Alving, J. (2004). Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Research*, 61 (1-3), 167-173.
- Berendt, M., Gredal, H., Pedersen, L. G., Alban, L. & Alving, J. (2002). A cross-sectional study of epilepsy in danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16 (3), 262-268.
- Berendt, M., Gulløv, C. H. & Fredholm, M. (2009). Focal epilepsy in the Belgian shepherd: evidence for simple Mendelian inheritance. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 655-661.

- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Boas, W. V., Engel Jr., J., French, S., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordi Jr., D., Plouin, P. & Scheffer, I. E. (2009). *Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies*. Acedido em 29 de Outubro de 2009, disponível em: <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/ctfoverview.cfm>
- Bergman, R. L. & Coates, J. R. (2005). Seizures in young dogs and cats: management. *Compendium*, 27 (7), 539-550.
- Bielfelt, S. W., Redman, H. C. & McClellan, R. O. (1971). Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred Beagle dog colony. *American Journal of Veterinary Research*, 32 (12), 2039-2048.
- Blume-Chair, W. T., Lüders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., Boas, W. V. & Engel, J. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 42 (9), 1212-1218.
- Boothe, D. M., George, K. L. & Couch, P. (2002). Disposition and clinical use of bromide in cats. [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221 (8), 1131-1135.
- Brauer, C., Jambroszyk, M., & Tipold, A. (2009). Metabolic and toxic causes of canine disorders: A retrospective study of 96 cases. *The Veterinary Journal* .
- Casal, M. L., Munuve, R. M., Janis, M. A., Werner, P. & Henthorn, P. S. (2006). Epilepsy in Irish Wolfhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 131-135.
- Chandler, K. & Volk, H. (2008). Seizures: intracranial or extracranial disease? *In Practice*, 30, 366-373.
- Chadwick, D. W. (2008). The treatment of the first seizure: The benefits. *Epilepsia*, 49 (s1), 26-28.
- Chandler, K. (2006). Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders? *Veterinary Journal*, 172 (2), 207-217.
- Cizinauskas, S., Fatzer, R., Schenkel, M., Gandini, G. & Jaggy, A. (2003). Can idiopathic epilepsy be confirmed in cats? [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 246.
- Cloix, J.-F. & Hévor, T. (2009). Epilepsy, regulation of brain energy metabolism and neurotransmission. *Current Medicinal Chemistry*, 16, 841-853.
- Coates, J. R. & Bergman, R. L. (2005). Seizures in young dogs and cats: pathophysiology and diagnosis. *Compendium*, 27 (6), 447-460.
- Cochrane, S. M. (2007). Update on seizures in the dog and cat. *Proceedings of the 32nd World Small Animal Veterinary Association Congress, Sydney Convention Centre, Darling Harbour, Australia, 19-23 August*, unpaginated.
- de Lahunta, A. & Glass, E. (1983). Seizures - Convulsions. In A. de Lahunta, L. L. Sadler, W. P. Hamilton & G. S. Lashbrook (eds.), *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology* (2nd ed.). (pp. 326-339). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Dewey, C. W. (2006). Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36, 1107-1127.

- Dichter, M. A. (1997). Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention. *Epilepsia*, 38 (suppl.9), s2-s6.
- Dorman, D. C. (1990). Toxins that induce seizures in small animals. *Proceedings of the 8th ACVIM Forum*, (pp. 361-364). Washington D.C.
- Ellenberger, C., Mevissen, M., Doherr, M., Scholtyisk, G. & Jaggy, A. (2004). Inhibitory and excitatory neurotransmitters in the cerebrospinal fluid of epileptic dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 65 (8), 1108-1113.
- Famula, T. R., Oberbauer, A. M. & Brown, K. N. (1997). Heritability of epileptic seizures in Belgian terrier. *Journal of Small Animal Practice*, 38, 349-352.
- Fenner, W. R. & Hass, J. A. (1989). Mechanisms of seizure disorders. *Problems in Veterinary Medicine*, 1 (4), 501-515.
- Gaskill, C. L., Burton, S. A., Gelens, H. C., Ihle, S. L., Miller, J. B., Shaw, D. H., Brimacombe, M. B. & Cribb, A. E. (1999). Effects of phenobarbital treatment on serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215 (4), 489-496.
- Goiz-Marquez, G., Caballero, S., Solis, H., Rodriguez, C. & Sumano, H. (2009). Electroencephalographic evaluation of gold wire implants inserted in acupuncture points in dogs with epileptic seizures. *Research in Veterinary Science*, 86, 152-161.
- Goiz-Márquez, G., Chacón, S. C., Ortiz, H. S. & López, H. S. (2008). Canine Epilepsy. *Veterinaria Mexico*, 39 (3), 279-321.
- Gredal, H., Berendt, M. & Leifsson, P. S. (2003). Progressive myoclonus epilepsy in a beagle. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 511-514.
- Hansen, L. (1999). *Canine epilepsy network*. Acedido em 2 de Fevereiro de 2010, disponível em: <http://www.canine-epilepsy.net/>
- Hasegawa, D., Kobayashi, M., Kuwabara, T., Ohmura, T., Fujita, M. & Orima, H. (2008). Pharmacokinetics and toxicity of zonisamide in cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 10 (4), 418-421.
- Jaggy, A. & Bernardini, M. (1998). Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *Journal of Small Animal Practice*, 39, 23-29.
- Jaggy, A., Faissler, D., Gaillard, C., Srenk, P. & Graber, H. (1998). Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *Journal of Small Animal Practice*, 39, 275-280.
- Jeserevics, J., Viitmaa, R., Cizinauskas, S., Sainio, K., Jokinen, T. S., Snellman, M., Bellino, C. & Bergamasco, L. (2007). Electroencephalography findings in healthy and finnish Spitz dogs with epilepsy: visual and background quantitative analysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1299-1306.
- Jokinen, T. S., Metsähonkala, L., Bergamasco, L., Viitmaa, R., Syrjä, P., Lohi, H., Snellman, M., Jeserevics, J. & Cizinauskas, S. (2007). Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 464-471.

- Jolly, R. D., Palmer, D. N., Studdert, V. P., Sutton, R. H., Kelly, W. R., Koppang, N., Dahme, G., Hartley, W. S., Patterson, J. S. & Riis, R. C. (1994). Canine ceroid-lipofuscinoses: A review and classification. *Journal of Small Animal Practice*, 35 (6), 299-306.
- Kathmann, I., Jaggy, A., Busato, A., Bärtschi, M. & Gaillard, C. (1999). Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *Journal of Small Animal Practice*, 40, 319-325.
- Katz, M. L., Shahnawaz, K., Awano, T., Shahid, S. A., Siakotos, A. N. & Johnson, G. S. (2005). A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 327, 541-547.
- Klide, A. M., Farnbach, G. C. & Gallagher, S. M. (1987). Acupuncture therapy for the treatment of intractable, idiopathic epilepsy in five dogs [abstract]. *Acupuncture & Electro-therapeutics Research*, 12 (1), 71-74.
- Kline, K. L. (1998). Feline Epilepsy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13 (3), 152-158.
- Kline, K. L. (2006). Seizures disorders and treatment options. In J. R. August (ed.), *Consultations in feline internal medicine* (5 ed.). (pp. 517-526). Londres: Elsevier Saunders.
- Klopman, T. V., Rambeck, B. & Tipold, A. (2007). Prospective study of zinosamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48, 134-138.
- Kuzniecky, R. & Orrin, D. (2007). Surgery Insight: surgical management of epilepsy. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3 (12), 673-681.
- Licht, B. G., Licht, M. H., Harper, K. M., Lin, S., Curtin, J. J., Hyson, L. L. & Willard, K. (2002). Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy & Behavior*, 3 (5), 460-470.
- Licht, B. G., Lin, S., Luo, Y., Hyson, L. L., Licht, M. H., Harper, K. M., Sullivan, S. A., Fernandez, S. A. & Johnston, E. V. (2007). Clinical characteristics and mode of inheritance of familial seizures in Standard Poodles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231 (10), 1520-1528.
- Lohi, H., Young, E. J., Fitzmaurice, S. N., Rusbridge, C., Chan, E. M., Vervoort, M., Turnbull, J., Zhao, X., Lanzano, L., Paterson, A. D., Sutter, N. B., Ostrander, E. A., André, C., Shelton, G. D., Ackerley, C. A. & Scherer, S. W. (2005). Expanded repeat in canine epilepsy. *Science*, 307, 81.
- Lord, L. K. & Podell, M. (1999). Owner perception of the care of long-term phenobarbital-treated epileptic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 40 (1), 11-15.
- Lorenz, M. D. & Kornegay, J. N. (2004). *Handbook of Veterinary Neurology* (4th ed.). St. Louis, Missouri: Saunders.
- March, P. A. (1998). Seizures: classification, etiologies and pathophysiology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13 (3), 119-131.
- McCormick, D. A. & Contreras, D. (2001). On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annual Review of Physiology*, 63, 815-846.

- McNamara, J. O. (1994). Cellular and molecular basis of epilepsy. *The Journal of Neuroscience*, 14 (6), 3413-3425.
- Melville, S. A., Wilson, C. L., Chiang, C. S., Studdert, V. P., Lingaas, F. & Wilton, A. N. (2005). A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics*, 86 (3), 287-294.
- Muñana, K. R., Vitek, S. M., Tarver, W. B., Saito, M., Skeen, T. M., Sharp, N. J., Olby, N. J. & Haglund, M. M. (2002). Use of vagal nerve stimulation as treatment for refractory epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221 (7), 977-983.
- Nelson, R. W. (2009). Disorders of the endocrine pancreas. In R. W. Nelson & C. G. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (pp. 764-809). St. Louise, Missouri: Mosby Elsevier.
- Nelson, R. W., Delaney, S. J. & Elliot, D. A. (2009). Metabolic and electrolyte disorders. In R. W. Nelson, & C. G. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (pp. 851-884). St. Louise, Missouri: Mosby Elsevier.
- O'Brien, D. (1998). Toxic and metabolic causes of seizures. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13 (3), 159-166.
- Olby, N. (2005). *Refractory Seizure [versão electrónica]*. Acedido em 19 de Fevereiro de 2010, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/232.pdf?LA=1>
- Olsen, R. W. & DeLorey, T. M. (1999). *GABA and Glycine*. Acedido em 14 de Dezembro de 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=bnchm&part=A1176>
- Panayiotopoulos, C. P. (2000). *Typical absence seizures*. Acedido em 17 de Novembro de 2009, disponível em: [http://www.ilae-epilepsy.org/ctf/over\\_frame.html](http://www.ilae-epilepsy.org/ctf/over_frame.html)
- Panzer, R. B. & Chrisman, C. L. (1994). An auricular acupuncture treatment for idiopathic canine epilepsy: a preliminary report [abstract]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 22 (1), 11-17.
- Patterson, E. E., Armstrong, P. J., O'Brien, D. P., Roberts, M. C., Johnson, G. S. & Mickelson, J. R. (2005). Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniels. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226 (1), 54-58.
- Patterson, E. E., Mickelson, J. R., Da, Y., Roberts, M. C., Mc Vey, A. S., O'Brien, D. P., Johnson, G. S. & Armstrong, P. S. (2003). Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17 (3), 319-325.
- Penderis, J. (2008). Seizures investigation and management in the cat. *Proceedings of the WSAVA/ FECAVA World small Animal Congress*, (pp. 492-494).
- Platt, S. R. (2007). The role of glutamate in nervous system health and disease - A review. *The Veterinary Journal*, 173, 278-286.
- Platt, S. R. & Haag, M. (2002). Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 43, 151-153.

- Podell, M. (1998). Antiepileptic Drug Therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13 (3), 185-192.
- Podell, M., Fenner, W. R. & Powers, J. D. (1995). Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206 (11), 1721-1728.
- Quesnel, A. D. (2005). *Seizures*. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6<sup>th</sup> ed.). (Vol. 1). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Quesnel, A. D., Parent, J. M. & McDonell, W. (1997). Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210 (1), 65-71.
- Rusbridge, C. (2005). Diagnosis and control of epilepsy in the cat. *In Practice*, 27, 208-214.
- Russo, M. E. (1981). The Pathophysiology of Epilepsy. *The Cornell Veterinarian*, 71 (2), 221-247.
- Saito, M., Muñana, K. R., Sharp, N. J. & Olby, N. J. (2001). Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219 (5), 618-623.
- Scheffer, I. E. & Berkovic, S. F. (2003). The genetics of human epilepsy. *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 24 (8), 428-433.
- Schriebl, S., Steinberg, T. A., Matiasek, K., Ossig, A., Fenske, N. & Fischer, A. (2008). Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizures disorders: 91 cases (2000-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233 (10), 1591-1597.
- Serrano, S., Hughes, D. & Chandler, K. (2006). Use of ketamine for the management of refractory status epilepticus of a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 194-197.
- Skelly, B. J. & Franklin, R. J. (2002). Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 133-141.
- Smith, P. M., Talbot, C. E. & Jeffery, N. D. (2008). Findings on low-field cranial MR images in epileptic dogs that lack interictal neurological deficits. *The Veterinary Journal*, 176, 320-325.
- Snyder, J. M., Shofer, F. S., Winkle, T. J. & Massicotte, C. (2006). Canine intracranial primary neoplasia: 173 Cases (1986-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 669-675.
- Speciale, J. & Stahlbrodt, J. E. (1999). Use of ocular compression to induce vagal stimulation and aid in controlling seizures in seven dogs. *Use of vagal nerve stimulation as treatment for refractory epilepsy in dogs*, 214 (5), 663-665.
- Steffen, F. & Grasmueck, S. (2000). Propofol for treatment of refractory seizures in dogs and a cat with intracranial disorders. *Journal of Small Animal Practice*, 41, 496-499.

- Taylor, S. M. (2009a). Neuromuscular disorders. In R. W. Nelson, & C. G. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (pp. 983-1118). St.Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Taylor, S. M. (2009b). Seizures. In R. W. Nelson, & C. G. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (pp. 1036-1046). St.Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Thomas, W. B. (2000). Idiopathic epilepsy in dogs. *Veterinary clinics of North America: Small animal practice*, 30 (1), 183-203.
- Thomas, W. B. (2010). Idiopathic epilepsy in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40 (1), 161-179.
- Thomas, W. B. (1998). Inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13 (3), 167-178.
- Volk, A. H., Matiasek, L. A., Feliu-Pascual, A. L., Platt, S. R. & Chandler, K. E. (2008). The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *The Veterinary Journal*, 176, 310-319.
- Watson, P. J. & Bunch, S. E. (2009). Hepatobiliary and exocrine pancreatic disorders. In R. W. Nelson, & C. G. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (pp. 485-606). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Zimmermann, R., Hülsmeier, V. I., Sauter-Louis, C. & Fischer, A. (2009). Status epilepticus and epileptic seizures in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 970-976.

## Anexos

### ANEXO 1 - Alterações no LCR e doenças associadas mais frequentes (adaptado de Bailey e Dewey (2009))

Alterações no LCR	Descrição	Doenças
Normal (amostra da cisterna magna)	Límpido e sem coloração < 5 células/ $\mu$ L < 27mg/dL de proteínas	
Pleocitose linfocítica	5 leucócitos/ $\mu$ L > 50% linfócitos Aumento das proteínas	Raiva Linfoma do SNC (podem ser observados linfoblastos) Toxoplasmose
Dissociação albumino-citológica	Aumento das proteínas com contagem de leucócitos normal	Neoplasia Trauma
Pleocitose de células mistas	> 5 leucócitos/ $\mu$ L Mistura de linfócitos e grandes fagócitos mononucleares Neutrófilos variáveis Aumentos das proteínas	Encefalite por fungos (criptococose, blastomicose) PIF crónica
Pleocitose Neutrófilica	> 5 leucócitos/ $\mu$ L Predominância de neutrófilos Aumento das proteínas	Encefalite bacteriana Encefalite fúngica PIF Meningiomas Após mal epilético ou crise epilética grave
Pleocitose eosinofílica	> 5 leucócitos/ $\mu$ L Predominância de eosinófilos Aumento das proteínas	Migração parasitária aberrante Toxoplasmose Criptococose Linfoma das células T
Presenças de eritrócitos intactos		Iatrogénico Hemorragia sub-aracnoideia espontânea
Xantocromia do LCR	Hemorragia antes da recolha da amostra	Doenças hemorrágicas primárias/coagulopatias

**ANEXO 2 - Diferenças na disponibilidade das DAE em jovens cães e gatos e considerações farmacocinéticas (adaptado de Bergman e Coates 2005)**

<b>Alterações há disponibilidade da droga</b>	<b>Efeito Potencial</b>	<b>DAE recomendada</b>	<b>Importância</b>
Motilidade/esvaziamento gástrico mais lento	Absorção da droga mais lenta e diminuição na sua concentração	Todas	Pouca
Permeabilidade intestinal aumentada	Maior quantidade de DAE entra em circulação e causa toxicidade	Todos os anti-epilépticos orais	Pouca
Maior quantidade de água corporal, com maior predominância no espaço extracelular	Maior distribuição da droga, o que diminui o pico da concentração Aumento do tempo de semi-vida	Brometo	Importante pode requerer o aumento da quantidade em cada dose e do intervalo entre administrações
Menor concentração de proteínas no soro sanguíneo	Drogas com alta ligação a proteínas tornam-se mais disponíveis, pode resultar em aumento do tempo de semi-vida e toxicidade quando dosagens normais são utilizadas	A maioria das DAE não tem alta ligação a proteínas	Pouca
Menor quantidade de gordura corporal	Menor acumulação de drogas lipossolúveis	Nenhuma	Pouca
Menor metabolismo hepático, fase 1	Redução da <i>clearance</i> ; maior tempo de semi-vida, que resulta em concentrações mais elevadas e potencial toxicidade	Fenobarbital	Importante pode requerer o aumento da quantidade em cada dose e do intervalo entre administrações
Menor metabolismo hepático, fase 2	Pró-drogas não são activadas Tratamento não tem efeito	Primidona	Pouca
Função renal	Redução da <i>clearance</i> ; resulta em aumento da semi-vida e potencial toxicidade	Brometo	Pouca

### ANEXO 3 - Inquérito realizado via telefónica aos proprietários

**Paciente:**                      **Raça:**                      **Idade:**                      ♂ / ♀

**Estatura:**       <10Kg       11-25Kg       26-45Kg       >45Kg

#### 1) História:

- Epilésia familiar? Grau de parentesco?
- Traumatismo craniano?
- Infecção do SNC?

#### 2) Idade ao 1º ataque:

<1ano                       1-5anos                       >5anos

#### 3) Frequência dos ataques:

#### 4) Duração dos ataques:

#### 5) Tempo de recuperação:

<10 minutos       10-20 minutos       20-30 minutos       > 30 minutos

#### 6) Relaciona os ataques com algum factor externo?

Ex: Durante o sono; imediatamente após acordar; durante o dia; durante actividade;  
Relacionados com o cio

#### 7) Identifica algum factor que provoque os ataques?

Ex: Stress; Excitação; Actividade física

#### 8) Descrição dos ataques:

8.1 – Há perda de consciência desde o início do ataques?

8.2 – As convulsões estão presentes desde o início do ataque?

8.3 – Como são as convulsões? Tónicas, clónicas, tónicas-clónicas

8.4 – Existem movimentos localizados a uma região corporal? Qual?

### ANEXO 3 (continuação) - Inquérito realizado via telefónica aos proprietários

8.5 – Identifica algum destes sinais durante os episódios:

- Hipersialia
- Vocalização anormal
- Vômito
- Dilatação pupilar
- Defecação
- Micção
- “Alucinações” como apanhar ou observar objectos imaginários

**9) Identifica algum sinal que permita antecipar um episódio?**

- Procura de atenção
- Agitação
- Retirada/esconder
- Depressão
- Vaguear (Pacing)
- Rosnar
- Choramingar
- Outros: \_\_\_\_\_

**10) Identifica alguns destes sinais durante o período de recuperação?**

- Desorientação
- Cegueira transitória
- Hiperactividade
- Exaustão
- Agressividade
- Outros. Quais?

**11) Diagnóstico:**

Que exames complementares de diagnóstico foram efectuados?

- Hemograma
- TAC
- Bioquímicas Sanguíneas
- Ressonância Magnética
- Radiografia
- Análise ao Líquido Cefalorraquidiano
- Ecografia
- Outros. Quais?

11.1 - Foi possível conhecer o diagnóstico definitivo? Se sim, qual?

**12) Está a fazer algum tipo de medicação? Qual?**

