



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA**

---

## **EPILEPSIA EM FELINOS: REVISÃO DE LITERATURA**

**Autor: Caio de Paiva Teixeira Araujo**

**Orientadora: Profa. Dra. Msc. MV. Ana Carolina Mortari**

Brasília – DF

Março/2021



CAIO DE PAIVA TEIXEIRA ARAUJO

---

## **EPILEPSIA EM FELINOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação em medicina veterinária junto à faculdade de agronomia e medicina veterinária.

**Orientadora:** Profa. Dra Msc. MV Ana Carolina Mortari

Brasília – DF

Março/2021

D278e de Paiva Teixeira Araujo, Caio  
Epilepsia em Felinos: Revisão de Literatura / Caio de  
Paiva Teixeira Araujo; orientador Ana Carolina Mortari. --  
Brasília, 2021.  
40 p.

Monografia (Graduação - Medicina Veterinária) --  
Universidade de Brasília, 2021.

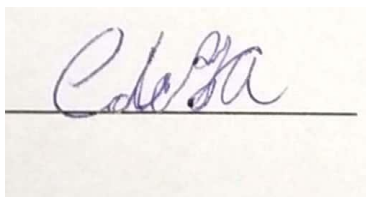
1. Particularidades da epilepsia em felinos. I. Mortari,  
Ana Carolina, orient. II. Título.

Nome do Autor: Caio de Paiva Teixeira Araujo

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Epilepsia Felina

Ano: 2021

É concedida a Universidade de Brasília a permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para depósito acadêmico ou científico. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte dessa monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

A handwritten signature in blue ink, reading 'Caio de Paiva', is written above a horizontal line.

Caio de Paiva Teixeira Araujo

## Folha de Aprovação

Nome do Autor: ARAUJO, Caio De Paiva Teixeira

Título: Epilepsia em Felinos

Trabalho de conclusão de graduação do curso em medicina veterinária apresentado junto a Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Aprovado em 21/05/2021

Banca Examinadora

Prof. Dra. Ana Carolina Mortari

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: Aprovado

Assinatura:



Prof. Dra. Christine Souza Martins

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: Aprovado

Assinatura

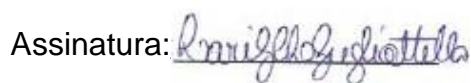


Dra. Larissa Graziella Caixeta de Lima Guglottella

Instituição: Ortotec

Julgamento: Aprovado

Assinatura:



## **Agradecimento**

Primeiramente tenho de agradecer à Deus por cada segundo de motivação e esperança, me ensinando a não mover as pedras e obstáculos no meu caminho, mas sim contorna-las respeitando os meus limites.

Agradeço a minha mãezinha, Marcina de Paiva Teixeira, que é a minha inspiração. Obrigado por estar ao meu lado e me apoiar, mesmo quando o mundo ruía à minha volta, estando comigo e cada segundo de alegria e retirando o peso das dificuldades.

Agradeço à Jeannie por toda a paciência que teve comigo durante o penoso processo final da graduação, me ajudando a passar pelo laborioso, porém necessário projeto final de formação.

Agradeço a todos do Hospital Veterinário Público de Taguatinga e à Ortotec por terem me acolhido nessa reta final e terem transformado seu espaço em minha segunda casa, juntamente aos ensinamentos que levarei e aplicarei durante minha vida.

Por fim agradeço aos meus renomados professores da Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária pela oportunidade que tive na minha formação profissional e pelas minhas bases teórico-práticas que foram a chave de tudo.

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	8
2. Revisão da Literatura.....	9
2.1 Revisão Neuroanatômica.....	9
2.2 Fisiopatologia.....	11
2.3 Classificação das Crises.....	13
2.4 Etiologia das crises epiléticas em felinos.....	14
2.4.1 Neoplasias.....	14
2.4.2 Acidente Vascular Cerebral.....	17
2.4.3 Alterações Congênitas.....	18
2.4.4 Necrose Hipocampal.....	18
2.4.5 Doenças Infectocontagiosas.....	20
2.5 Diagnóstico das crises epiléticas.....	23
2.6 Tratamento.....	24
2.7 Anticonvulsivantes utilizados em gatos.....	25
2.7.1 Fenobarbital.....	25
2.7.2 Brometo de Potássio .....	27
2.7.3 Levitiracetam.....	28
2.7.4 Zonisamida.....	29
2.7.5 Diazepam.....	29
2.7.6 Gabapentina.....	31
2.7.7 Pregabalina.....	31
2.7.8 Impetoina.....	32
2.7.9 Topiramato.....	32
3. Conclusões Finais.....	33
4. Referência.....	34

## **Resumo**

A epilepsia é definida como desordem cerebral duradoura que promove crises momentâneas, já crise convulsiva é a ocorrência transitória de sinais clínicos em atividades neurosinápticas excessivas. O mecanismo ainda não foi totalmente elucidado, entretanto acredita-se que possa estar relacionado à inibição inadequada dos neurônios e à função dos seus neurotransmissores ácido gama-aminobutírico e Glutamato ou que ocorra excitação excessiva com aumento de aspartato. A epilepsia estrutural apresenta-se secundária a outras etiologias intracranianas em felinos como necrose de hipocampo, doenças infecciosas em felinos, mal formações e neoplasias. As epilepsias idiopáticas podem ter causa genética ou não conhecida. O objetivo deste estudo foi revisar os principais aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas e tratamento da epilepsia em gatos, ressaltando suas particularidades.

## **Abstract**

Epilepsy is the lasting brain disorder that causes momentary seizures and the seizure is the transitory exceeding neurosynaptic activity. The correctly mechanism is unknow yet, however is believed that it may be relating to inappropriate neuron inhibition function and neurotransmitters gamma-aminobutyric acid and glutamate or the exceeding excitation increasing the aspartate. Structural epilepsy is secondary to others felines intracranial etiologies like hippocampus necroses disorder, feline infectious diseases, congenital malformation and neoplasia. The idiopathic epilepsy may be genetic or no known cause. The objective of this study is review main physiopathology, clinical signals and treatment in cats, emphasizing their characteristics.

## 1. Introdução

A definição para crise convulsiva segundo ILAE (do inglês, International League Against Epilepsy) é a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas, em conjunto as atividades neuro-sinápticas excessivas e hipsincrônicas. Essa não se distingue da crise convulsiva não epilética, logo exige adaptação clínica e semiológica para categorização da causa, diagnóstico e fisiopatologia (FISHER et al., 2005; PAKOZDY; HALASZ; KLANG; 2014).

Por definição clínica, a epilepsia é caracterizada como desordem cerebral duradoura, a qual há predisposição para gerar crises transitórias que desencadeiam consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais por essa condição. O resultado é um evento transitório de curta duração e que pode se iniciar de forma focal ou generalizada, ou por fim uma crise generalizada secundária de uma crise focal (FISHER et al., 2014).

As crises convulsivas em felinos possuem duração média determinada para início e fim, 2 a 3 minutos, tendo assim sua avaliação inicial baseada na sua descarga neurogênica avaliando os sinais clínicos de cada área do córtex cerebral, quando crises focais, acompanhado da frequência decorrida das crises durante o dia. Esta se torna epilética idiopática quando ocorrem duas ou mais crises em menos de 24 horas sendo um diagnóstico baseado em histórico clínico sem causas estruturais ou reativas presente em animais de 6 meses a 6 anos de idade, ausente de alterações em exames neurológicos interictais. De forma geral, a crise convulsiva ou generalizada pode afetar o sistema sensorial, motor e autônomo; incluindo alterações nos níveis de consciência, alteração comportamental e alteração na formação da memória (PAKOZDY; HALASZ; KLANG, 2014; BERENDT et al., 2015; DE RISIO et al., 2015).

Crise epilética focal e focal complexa, decorre sem a perda de consciência ou sua alteração parcial, manifestando assim características da área acometida. Crise epilética generalizada, acomete ambos os hemisférios. A epilepsia idiopática é classificada de acordo com sua origem em genética e racial em gatos, idiopática/desconhecida e estrutural, este último causado por doenças intracranianas tais como alterações congênitas, doenças infectocontagiosas, neoplasias, entre outras (BERENDT et al., 2015; DE RISIO et al., 2015).



Pelo histórico supracitado sobre epilepsia e manifestações epileptogênicas em gatos, desenvolveu-se esse trabalho com a finalidade de estruturar e elucidar melhor as manifestações epiléticas juntamente a diversos fatores, particularidades decorrentes em felinos e a terapêutica farmacológica com anticonvulsivantes empregada.

## **2. Revisão da Literatura**

### **2.1 Revisão Anatômica**

O cérebro é composto de dois hemisférios que formam o telencéfalo (Figura 1), formado por 7 camadas celulares pela substância cinzenta que integram a região cortical do encéfalo. As camadas variam de acordo com córtex que as compõem. As regiões dos córtex são constituídas por giros e separados por sulcos e fissuras estando simetricamente separados em dois hemisférios. Toda região de neocortex é subdividida em lóbulos corticais (Figura 2), que denominam também a região cranial que se apresenta em contato tendo os mesmos nomes. O lobo frontal é responsável por parte da função motora envolvendo função de movimento voluntário e psicomotora. O lobo parietal é associado com a função motora e centro de interpretação somestésica, que leva em conta consciência perceptiva e localização proprioceptiva, dor, toque e temperatura. O lobo occipital desempenha a função de interpretação visual. O lobo temporal é associado com a função do processamento da informação e do estímulo auditivo, comportamental e por fim da formação da memória (área cognitiva). Por último, o lobo piriforme é situado na região ventral do cérebro e está associado a função do olfato. Constituindo o interior no núcleo das camadas de substância branca está a corona radiata (HUDSON; HAMILTON, 2017).

Figura 1 - Representação esquemática em secção mediana do Encéfalo evidenciando as divisões encefálicas e outras estruturas de composição e adjuntas.

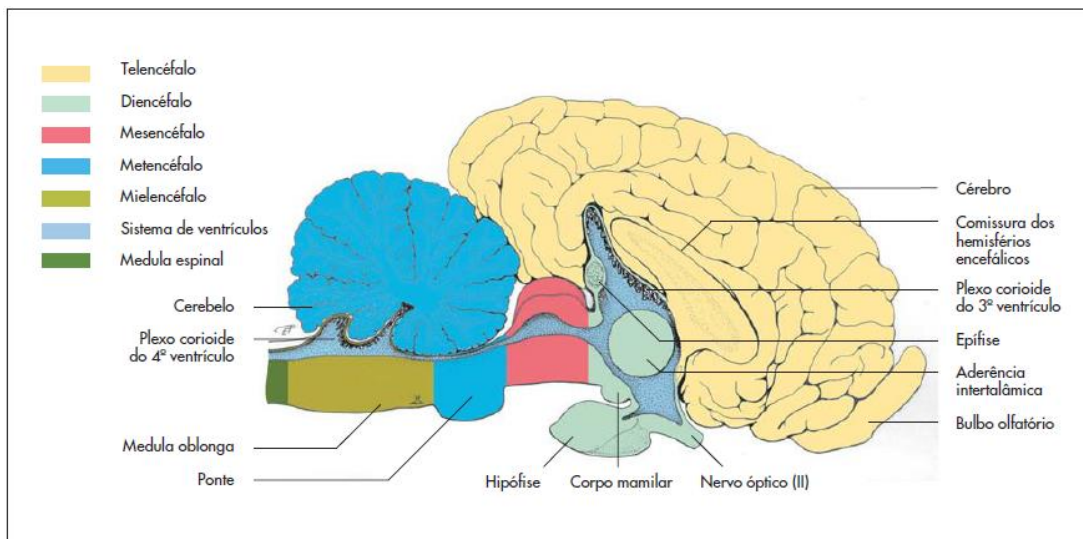


Figura 1 - Representação esquemática em secção mediana do Encéfalo evidenciando as divisões encefálicas e outras estruturas de composição. Fonte: KÖNIG; LIEBICH, 2016.

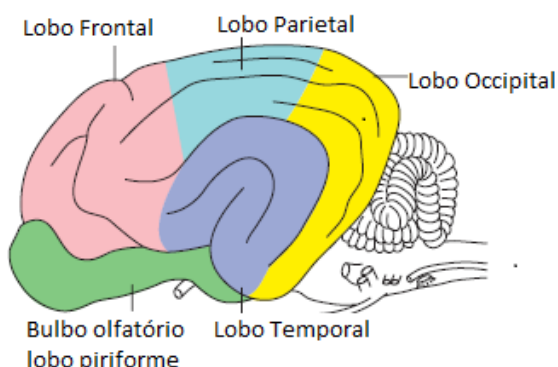


Figura 2 - Representação gráfica das regiões corticais do cérebro. Fonte: Modificado de THOMPSON; HAHN, 2012.

## 2.2 Fisiopatologia

A atividade epilética é originada no telencéfalo e diencefalo, originada do desequilíbrio excitatório e inibitório do neurônio, assim a anormal excitação excessiva anormal leva ao descontrole das descargas neuronais e a manifestação das crises. A origem do foco epilético pode envolver desde uma pequena população de neurônios instáveis (tendo efeito clínico de área característica) até uma grande população ou rede neuronal, tendo descargas espontâneas. O foco primário de

instabilidade neuronal pode disseminar-se para as populações de neurônios vizinhos e por fim generalizando-se (DE LAHUNTA; GLASS; KENT 2014).

A alteração da excitabilidade de um grupo de neurônios pode prolongar ou desencadear uma despolarização, sendo esta denominada despolarização paroxística. O mecanismo ainda não foi totalmente elucidado, assim parte-se da teoria da inibição inadequada dos neurônios, da função dos neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA) e da glicina. Outra teoria é de que ocorra excitação excessiva com aumento de aspartato e de glutamato. Ambas as teorias, descontrolado excitatório e desregulação inibitória neuronal, podem ocorrer concomitantemente (DEWEY; DA COSTA, 2015).

A atividade elétrica anormal decorrida na rede neuronal na crise generalizada, terá o envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais, assim com a disseminação do foco epilético para todo o córtex. As atividades anormais manifestadas diminuem a consciência, deixando o paciente inconsciente durante o processo, promovendo a atividade motora de desordem sincrônica manifestada em crise tônico-clônica, demonstrando movimento de contração muscular abrupta e ritmada com os membros pendulares estendidos em decúbito, as vezes manifestando também respiração irregular ou até ausente e cianose. Em decorrência da manifestação generalizada acometer todo o prosencéfalo podem ser observados de forma concomitante sinais autonômicos como salivação, micção e defecação. Outra manifestação para alteração da atividade motora consiste em apresentar somente a fase tônica, tendo a rigidez dos membros, tendo também a manifestação atônica com a perda do tônus postural levando à queda do animal, sendo essa a manifestação menos comum (WILLIAM; THOMAS 2018).

O processo epileptogênico tem início semanas antes da manifestação generalizada ou focalizada. O prodromo ou fase pré-ictal, período precedente ao ictus, que pode durar dias ou horas, manifesta-se a partir de alterações comportamentais tais como ansiedade, irritabilidade, inquietação, aumento da necessidade da busca por atenção. Em caso de crise de origem focal, a manifestação é característica da área cortical e subcortical acometida (BERENDT et al., 2015; VOLK, 2015).

A aura é a manifestação subjetiva prodrômica da alteração neurossensorial do paciente, a qual determina na alteração comportamental e sensação corporal

associada, sendo decorrida somente momentos antes, comprovada apenas em humanos por relato sintomatológico. O ictus ou fase ictal é a crise em manifestação, focal ou generalizada. A fase pós-icto, após a crise, geralmente ocasiona estado de exaustão neuronal com depressão da consciência variável, apresentando o início do despertar da consciência, mas permanecendo um estado aparente de confusão mental exibindo andar em círculos, hiperfagia, ataxia, agressividade, polidipsia, cegueira e/ou surdez (DE LAHUNTA; GLASS; KENT 2014).

### **2.3 Classificação das crises**

A terminologia que designa e classifica as crises epiléticas sofreu alterações, levando então a distanciar-se das terminações utilizadas na medicina humana que possuem classificação primária com a causa e a região afetada. A atual terminologia para crises epiléticas idiopática divide apenas em causa genética, quando a comprovação por parentesco ou predisposição racial a partir do histórico familiar do paciente, ou causalidade desconhecida, uma vez que há diversas possibilidades genéticas que podem ocasionar a doença (BERENDT et al., 2015).

O termo crise é designado ao um evento repentino de curta duração e transitório, assim não implica diretamente em ser epilepsia. Mantem-se em termos a definição de crise epilética e crise reativa, sendo a primeira manifestação assíncrona ou excessiva, às vezes limitada à atividade epilética neuronal no cérebro. O resultado é um evento transitório de período curto com crise convulsiva focal (motora, autonômica e comportamental) ou generalizada, apresentando atividade neuronal anormal excessiva ou assíncrona. A crise secundária ou reativa é descrita como uma resposta natural do cérebro por distúrbios transitórios de natureza metabólica ou tóxica, sendo essa reversível quando o distúrbio é cessado. Por fim, o termo epilepsia é aplicado para designar a doença decorrida no cérebro, de predisposição duradoura que gera crises epiléticas. Sua definição é baseada na recorrência de 2 crises, não provocadas, dentro de um prazo de 24 horas (FISHER et al., 2014).

As causas das crises reflexas são diferenciadas das espontâneas tendo em vista a presença de um gatilho sensorial associado, assim existem variados gatilhos

epileptogênicos sensoriais, sendo esse estímulo precipitante, como luminoso, mecânico ou motor (relacionado à movimentação sensorial do animal) e por fim o mais frequente em felinos é a de derivação sonora denominada audiogênica. Em animais, as crises reflexas se manifestam, em sua maioria, em causas idiopáticas, por isso podendo manifestar crises reflexas e espontâneas, iniciando então as crises em ausências (melhor observada e diferenciada em humanos) até focais e generalizadas, variando desde mioclônicas até tônico-clônicas (LOWRIE et al., 2015).

#### **2.4 Etiologia das crises epiléticas em felinos**

As principais categorias de epilepsias em gatos são idiopáticas, estruturais e reflexas. As manifestações de crises epiléticas estruturais e reflexas, como um conjunto único, são as mais comuns na rotina clínica dos felinos e podem estar relacionadas também com outras doenças extracranianas e intracranianas, por isso tendo sua frequência extremamente variada. Os felinos, de acordo com estudos, diferentemente de outras espécies domésticas, apresentam crises epiléticas idiopáticas mesmo durante o sono e não manifestando tanto durante o período de consciência (BARNES HELLER, 2017).

A epilepsia idiopática é responsável por 20 a 57% das crises em felinos, tendo seu diagnóstico feito por exclusão, das demais causas intracranianas e extracranianas, levando em consideração o período interictal sem alteração quanto ao histórico clínico do animal, raça (considerando histórico familiar, caso haja), exame neurológico completo (guiado pelo protocolo VITAMIND), exames de imagem e correlação com a idade do animal, assim excluindo todas as demais causas primárias e secundárias para a constatação do diagnóstico de epilepsia idiopática. A epilepsia estrutural, ocorre por causas neoplásicas, vasculopatias encefálicas, traumas cranianos, doenças neurodegenerativas, mal formações congênitas e doenças infectocontagiosas (PAKOZDY; HALASZ; KLANG, 2014; HAZEFRAZ; TAYLOR, 2018).

### 2.4.1 Neoplasias

A ocorrência de neoplasias compressivas primárias ou metastáticas secundárias intracranianas em felinos é incomum, assim gliomas, meningiomas, neuromas, astrocitomas, oligodendromas, glioblastomas e ependimomas são os tumores primários, enquanto o linfoma metastático é o secundário mais frequente em felinos, assim podem ter manifestação multifocal elevando o potencial epiléptogênico da lesão (TOMEK et al., 2006).

O meningioma é o tumor primário mais frequente em felinos, sendo esse presente em 59% dos casos. O tumor cresce do revestimento da membrana aracnoídea, das áreas de granulação presente na membrana aracnoídea ou então o mais frequente proveniente da tela coroídea no terceiro ventrículo, tendo por consequência o crescimento neoplásico para o espaço do terceiro ventrículo. O crescimento tumoral inicia-se em espaço subaracnoide, por consequência levando à compressão encefálica. Os tumores de pituitária ocorrem com animais em média de 10 anos e podem estar relacionados como causa base de doenças sistêmicas de origem endócrina como diabetes mellitus, hiperadrenocorticismos pituitária dependente e hipoadrenocorticismos (TROXEL et al., 2015).

Os gliomas são a terceira causa de neoplasias intracranianas mais frequentes em felinos, tendo como a mais frequente delas os astrocitomas e os oligodendromas. Para o desenvolvimento de gliomas, não há relação entre pré-disposição racial ou pré-disposição sexual seletiva para sua ocorrência, apesar disso ainda não existem estudos bem elucidados que comprovem o contrário. Tumores da glia podem apresentar morfologia dúbia ou mista, já que populações gliais se assemelham entre si, assim faz-se necessário a diferenciação molecular para diagnóstico. Os tumores intracranianos intraparenquimatosos geram anéis de edema peritumorais, por isso dificultam a interpretação dos exames de ressonância magnética e complicam o estabelecimento de margem de segurança excisional (RISSI; MILLER, 2017).

Os astrocitomas, glioma de maior frequência em felinos, se subdividem em: glioblastoma multiforme, astrocitoma, astrocitoma gemistocítico e astrocitoma

subependidimal por células gigantes. A zona de maior acometimento dos astrocitomas vão desde bulbo olfatório até lobo piriforme e núcleos de base, não impedindo o acometimento de diencéfalo e lobo parietal. Oligodendroma é o segundo glioma de maior frequência em felinos, acometendo animais na média dos 9 anos de vida, proliferando-se mais em regiões de lobo temporal, não excluindo as demais como lobo piriforme, gânglios de base, diencéfalo e até cerebelo. Os linfomas são tumores de desenvolvimento extra ou intracranianos e que podem ser secundários de uma metástase migratória, como do linfoma multicêntrico e primário, que tem como quadro clínico pouco comum causada pelo vírus da leucemia felina (FeLV). A FeLV é o causador mais comum de linfoma intracraniano, sendo esse responsável por 30% dos casos em felinos e 18% dos casos são intracranianos nos soropositivos (STÜTZER et al., 2010; TROXEL et al., 2015).

A osteólise craniana é associada à evolução maligna do meningioma causando uma erosão óssea subsequente (Figura 4), que apesar de incomum em felinos não realiza expansão para o espaço calvariano, assim como a expansão tumoral para o espaço paranasal dos felinos. Não há indícios de correlação entre neoplasia maligna primária por meningiomas e osteólise, assim podem ocorrer também em casos de tumores benignos. A invasão da musculatura adjacente (Figura 5) aumenta o risco de restarem células tumorais residuais nos tecidos e por isso deve ser considerado durante a excisão cirúrgica dos meningiomas extracranianos, entre outras estruturas acometidas, que pertencem a margem de segurança estabelecida (Figura 5). Em casos de manifestação epilética, realizar o tratamento com antiepiléticos ainda durante o pós-operatório (KARLI et al., 2013).

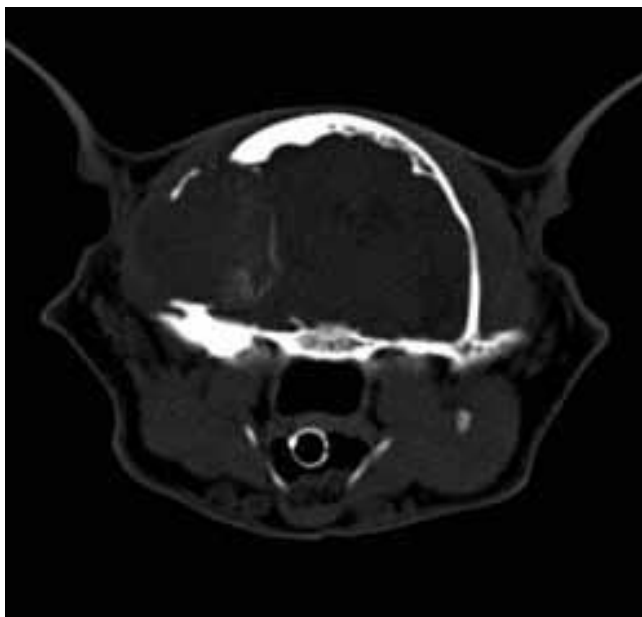


Figura 4 – Imagem resultante do exame de ressonância magnética em secção transversal, evidenciando defeito ósseo por lesão em crânio devido à expansão tumoral de meningioma (seta). Fonte: KARLI et al. (2013).

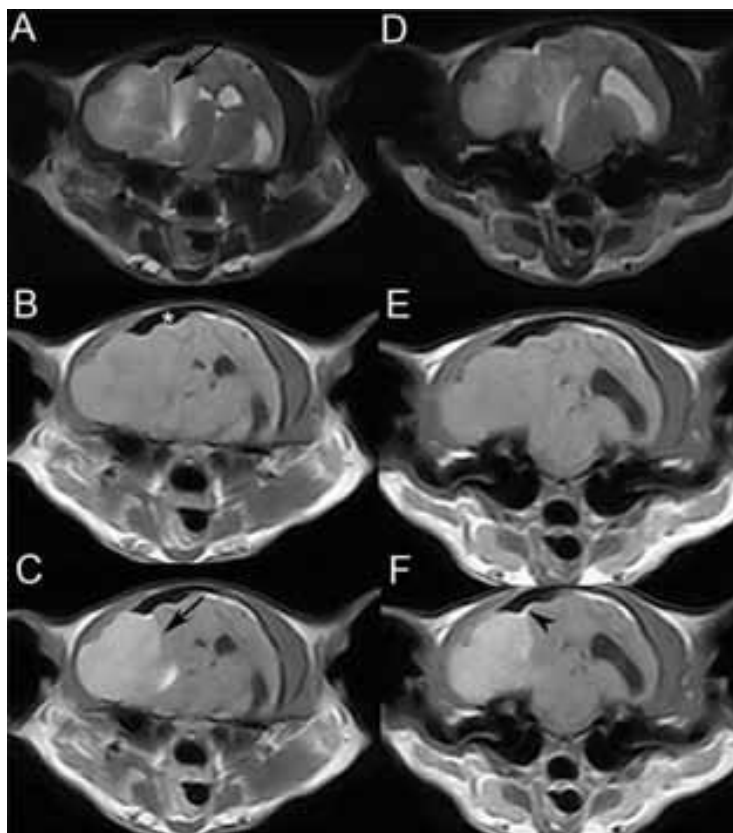


Figura 5 – Imagem representativa do exame de ressonância magnética em secção transversal intracraniana em ponderação T2 de felino com meningioma (\*). Fonte: KARLI et al. (2013).



Tumores de células epiteliais aracnoides, compostas por ambas as células de morfologia epitelial e mesenquimal, possuem caráter inicial benigno, considerando seu crescimento lento e com bordas bem definidas ausente de invasão do parênquima cerebral. Entende-se, de acordo com a baixa frequência de casos em felinos, entretanto não bem elucidados, estando relacionados a tumores de crescimento lento que a herniação secundária ao aparecimento de meningiomas intracranianos expansivos é resultante. A compressão generalizada pela alteração do equilíbrio da pressão intracraniana (PIC) desencadeia o deslocamento do tecido encefálico ao longo da cavidade craniana ou à projeção por orifícios cranianos. As herniações mais frequentemente observadas são transtentoriais, como mais frequentes em 42% e forâmer Magnum menos frequentes em 21% (KAUNO et al., 2020).

#### **2.4.2 Acidente Vascular Cerebral**

O acidente vascular cerebral (AVC) é definido como interrupção de suprimento sanguíneo, ocasionando uma disfunção neurológica, assim sendo associados com sinais clínicos de início hiperagudo e não progressivo após 24 horas. Em casos isquêmicos, os AVCs estão relacionados a doenças tromboembólicas intracranianas em felinos, enquanto que os casos hemorrágicos, derrame cerebral propriamente dito, à ruptura de vasos. Em felinos a frequência de casos de acidentes vasculares é destacada para regiões artérias medulares vertebrais e região caudal de medula oblongata, já que tais irrigações se apresentam mais abundantes por serem fornecidas por artérias mais calibrosas que as artérias caninas dessas mesmas regiões. Para os caninos, o aporte sanguíneo cerebral é maior, com destaque para tálamo e regiões de córtex caudal, assim levando a maior frequência de acidentes vasculares intracranianos, logo essa diferença anatômica altera a distribuição e frequência dos infartos intracranianos em felinos quando comparados aos caninos (WHITTAKER; DREES; BELTRAN, 2017).

As vasculopatias intracranianas, como encefalopatia isquêmica felina, coagulopatias e hipertensão severa, previamente são decorridas durante o AVC, sendo essas bem raras e negligenciadas na rotina clínica de felinos. Os gatos

possuem raríssimos casos de AVC espontâneos decorridos por predisposição genética, assim tendo como resultante secundário de outras doenças como os casos de migrações aberrantes parasitárias (casuística mais frequente para felinos), linfoma intravascular, tromboembolismo de células metastáticas e embolismo fribrocartilaginoso. A decorrência tromboembólica isquêmica é baseada na limitação do suprimento de glicose e oxigênio, ocasionado por oclusão obstrutiva de um ou mais vasos, para região acometida levando também por consequência a falha da perfusão para o tecido parenquimatoso adjacente, assim causando infarto da região, levando ao comprometimento do parênquima neuronal da região (GAROSI, 2010).

As migrações parasitárias aberrantes estão relacionadas à migração errática do parasita *Cuterebra sp.*, decorrendo durante a juventude do felino até os 4 anos de vida. Acredita-se que o parasita é responsável pela produção de toxinas vasoespáticas que acometem a vascularização do encéfalo, normalmente ocorrem na artéria cerebral média (RISSE; HOWERTH, 2015).

O acidente vascular hemorrágico encefálico pode estar relacionado a ruptura vascular espontânea por anomalia congênita e tumores primários e secundários, assim decorrendo o derrame intracraniano formando os hematomas parênquimais ocasionando, por efeito secundário, o desequilíbrio da pressão intracraniana (PIC) elevando ainda mais a compressão para as paredes da caixa craniana disseminando a lesão (GAROSI, 2010).

### **2.4.3 Alterações Congênitas**

As alterações congênitas são responsáveis por danos ao encéfalo, entre elas a mais frequente é a hidrocefalia, considerada rara em felinos. Resultante da diminuição severa ou total da passagem do líquido, a dilatação ventricular, mais comumente, é ocasionada por acúmulo de LCR, produzido em plexo coróide. A dilatação e distensão comprime o parênquima cerebral e córtex, logo levando a sua diminuição estrutural significativa. Apesar de congênita, outra causa para hidrocefalia em felinos pode ser o trauma, assim levando ao mesmo resultado. Os sinais clínicos não são específicos, assim levando desde crises epileptogênicas frequentes generalizadas até alterações moto-sensitivas (THOMAS, 2010).

#### 2.4.4 Necrose Hipocampal

Em felinos, os neurônios das regiões do hipocampo possuem maior sensibilidade à hipóxia, à hipoglicemia, à hiperglicemia, à intoxicação por glutamato e a lesões isquêmicas e imunomediadas (encefalite límbica), assim resultando em necrose hipocampal. Tais afecções promovem severas desordens em região límbica, acometendo o lobo piriforme, resultando em severas crises focais denominadas epilepsias de lobo temporal, as quais promovem transtornos iniciais de alteração comportamental e crises focais em automatismos orofaciais. As alterações clínicas apresentadas são resultado da degeneração ocasionada pela desordem metabólica ou isquemiantes gerando necrose da principal região piramidal e por isso acometendo a região de giro dentato (FATZER et al., 2000; BRINI et al., 2003; FORS et al., 2015; CLASSEN et al., 2016).

A necrose hipocampal e de lobo piriforme felina é responsável por causar sinais clínicos progressivos, nos quais as crises focais tornam-se agrupadas e cada vez mais frequentes, evoluindo de focais simples para complexas, correspondendo à progressão da lesão degenerativa. Os sinais mais comuns são alteração de animais dóceis para estados de agressividade de forma abrupta, miados constantes e moderada desorientação, além de distúrbios de períodos de sono e vigília, mas apresentam a preservação dos reflexos posturais e da maioria dos pares de nervos cranianos inalterados. A identificação das lesões sugestivas somente é possível por RM (Figura 6) e a avaliação histopatológica para diagnóstico definitivo (FORS et al., 2015).

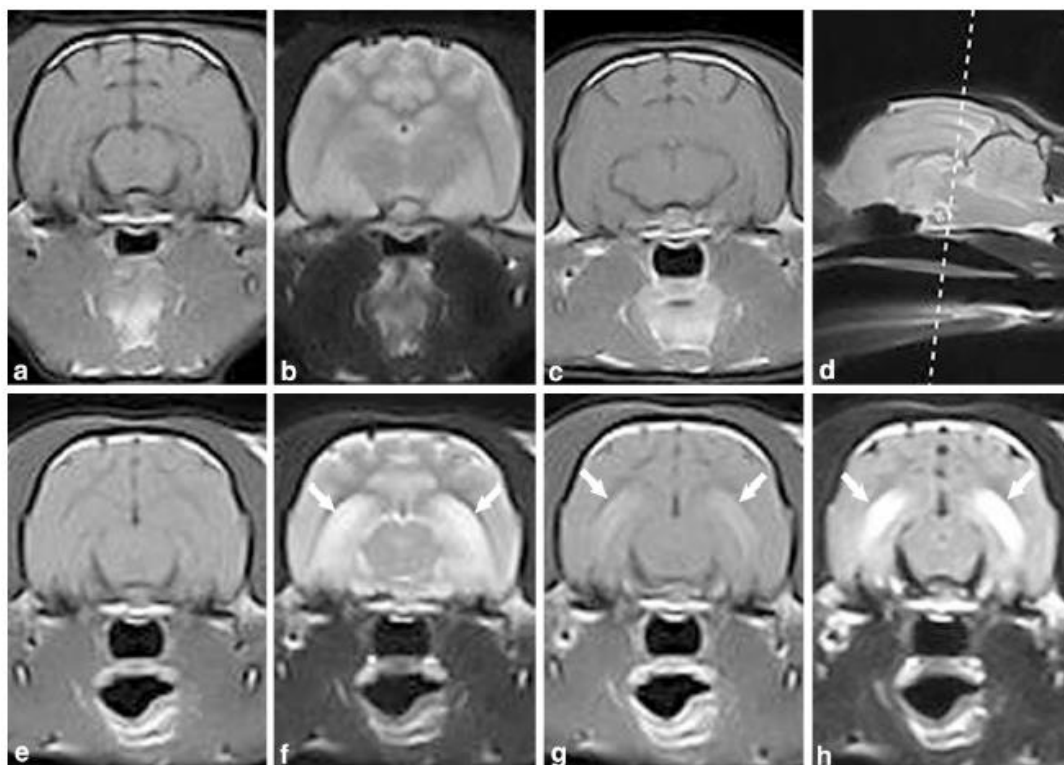


FIGURA 6 – Avaliação por ressonância magnética em secção transversal, em ponderação T2 de encéfalo felino com áreas de hipercaptação de contraste, sugestiva de necrose hipocampal felina progressiva (indicado por setas). Fonte: FORS et al. (2015).

#### 2.4.5 Doenças Infectocontagiosas

As doenças infectocontagiosas apresentam um quadro neurológico, dependendo das regiões do córtex acometidas, as quais exibem sinais clínicos referentes a essa inflamação juntamente a alterações de encéfalo por dano inflamatório aos neurônios e manifestação da alteração de sua função com crises generalizadas. Para felinos as doenças de maior relevância são toxoplasmose, peritonite infecciosa felina (PIF), criptococose, vírus da imunodeficiência felina (FIV), rabdovirose, doença de Lyme, *Toxoplasma gondii* e bacteremias intracranianas (GUNN-MOORE; REED, 2011).

Dentre as mais frequentes está a PIF, causada pelo corona vírus felino (FCOV), o qual é responsável pela frequência de 51% dos casos. A doença acomete com maior frequência os gatos com menos de 2 anos, 23% dos animais acometidos manifestam infecção do SNC, sendo esse mais regular em PIF seca. Os sinais mais comuns são tremores, alterações comportamentais, hipermetria,

disfunção vestibular, hidrocefalia secundária e principalmente crises focais e generalizadas progressivas. O exame de imagem, como a ressonância magnética (RM), pode revelar inflamação em ventrículo ou periventricular e das meninges, eventualmente em conjunto com lesões granulomatosas focais ou multifocais em região de parênquima cortical. A coleta e a análise do líquido encéfalo raquidiano (LCR) tende a revelar pleocitose neutrofílica ou piogranulomatosa, com maior presença de neutrófilos acompanhado de linfócitos e de macrófagos, e acompanhado do aumento na proteína, valores de 50 a 350 mg/ dL. Caso não ocorram alterações significantes no LCR, essa amostra poderá ser analisada em RT-PCR afim de identificar a presença do patógeno. A titulação de anticorpos para FCOV em sangue ou fluidos abdominais pode ser feita em comparação com a titulação para coronavírus felino em LCR (KENT, 2009; PEDERSEN, 2009; GUNN-MOORE; REED, 2011).

A encefalopatia infectocontagiosa causada pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV), corresponde de 5 a 20% dos animais infectados com FIV que manifestam quadro clínico em SNC. O vírus apresenta tropismo pela população neuronal, assim acredita-se que penetra a barreira hemato-liquórica a partir de macrófagos e monócitos que atravessam as junções celulares endoteliais, segundo estudos poderia ser a região de epitélio coroidal que possui uma grande população de macrófagos, com a contribuição de linfócitos TCD4 e TCD8 para ocasionar o tráfego celular endotelial dependente de astrócitos, seguindo após 8 a 10 semanas de infecção. Os achados mais comuns são infiltrados inflamatórios perivasculares e nódulos gliais. Os sinais neurológicos tipicamente frequentes incluem alteração comportamental (com a diminuição da interação do animal com o proprietário e a agressividade), anisocoria, alteração de sono e crises focais (apresentando contrações faciais e linguais) ou generalizadas. Em muitos casos que ocorrem o quadro neurológico da doença, mesmo quando ocorre a sorologia viral negativa (20% dos felinos infectados), sendo necessário realizar PCR com amostra sanguínea ou de LCR; ou em casos de necropsia, recomenda-se a imunohistoquímica para secções coletadas post-mortem (MEEKER, 2007; GUNN-MOORE; REED, 2011).

A Infestação protozoária mais comum de felinos é a toxoplasmose, a qual é adquirida pelos oocistos (esporulando de 1 a 5 dias iniciando a infecção) por via

oro-fecal e também por infecção transplacentária, por isso sendo mais comum em animais jovens. A encefalite protozoária por *Toxoplasma gondii*, apesar de não ser comum em felinos, ocorre nos casos silenciosos da doença, nos quais só há o quadro neurológico, ainda mais quando associada a paciente portadores da FIV e manifestantes da doença imunossupressiva. Os sinais clínicos, manifestando-se de forma multifocal, mais comuns manifestados em SNC são letargia, hipotermia, alterações comportamentais, crises focais e generalizadas, ataxia, cegueira, anisocoria e síndrome vestibular. A análise do LCR pode revelar moderada pleocitose linfocítica, ou até neutrofílica moderada, e podem revelar proteína elevada em valor médio de 149 mg/dL. A análise sorológica pode ser usada para LCR em conjunto com a sanguínea, levando a um aumento único de IgM e oscilação de IgG durante o intervalo de 3 semanas. O tratamento da meningoencefalite por toxoplasmose para felinos pode ser o mesmo da doença sistêmica, sendo tratado com o antimicrobiano clindamicina por via oral na dose de 10 a 12 mg/kg a cada 8 ou 12 horas durante 4 a 8 semanas ou a combinação de sulfa-trimetropim na dose de 15 mg/kg e pirimidina em dose de 1 mg/kg/dia, por via oral a cada 12 horas (KENT, 2009; HARTMANN et al., 2013).

A rabdovirose, ou raiva, se manifesta em felinos sob forma furiosa, a qual tem como principal sinal clínico a alteração comportamental em agressividade acentuada com disfunção de neurônio motor, anisocoria e em alguns casos crises focais ou generalizadas. O rabdovírus é transmitido para o felino a partir da mordida, onde a saliva do animal doente penetra o tecido alvo levando a carga viral consigo, também de forma menos frequente decorrido durante arranhão ou contato de mucosas. O vírus se replica a musculatura estriada esquelética e adentra os nervos periféricos pela placa mioneural e por fim se disseminando pela rota axonal até o SNC, migra também de forma retrograda axonal para as glândulas salivares. O período de incubação do vírus em felinos é variado de 2 semanas até meses, dependendo da dose viral injetada no tecido e a região da mordedura. Felinos respondem 97% melhor que cães a produção de anticorpos para raiva, após a primeira vacinação. O diagnóstico é feito por teste de anticorpos fluorescentes em soroneutralização e ELISA. A raiva não tem cura, por isso logo após ser constatado o diagnóstico, é recomendado a eutanásia do paciente (FRYMUS et al., 2009).

## 2.5 Diagnóstico das crises epiléticas

O diagnóstico das crises epiléticas inicia-se pela anamnese e histórico clínico, e dados do paciente. Gravações em vídeo auxiliam no diagnóstico diferencial de outras afecções com apresentações que possam parecer similares. Durante a anamnese deve ser esclarecido o período da primeira crise, sendo essa detalhada dos sinais que foram apresentados, alterações comportamentais predecessoras a crise e tempo de duração da crise. A anamnese especial tem como objetivo diferenciar a epilepsia estrutural (sintomática), reativa ou idiopática de forma clínica e deve ser acompanhada da análise semiológica clínica por exame físico e neurológico, caso haja a disponibilidade, deve-se avaliar vídeos do animal manifestando o episódio das crises (DEWEY; DA COSTA, 2015).

O exame clínico geral pode revelar causas base para crises secundárias ou reativas, esse pode ser auxiliado por exames laboratoriais básicos como o hemograma completo, o perfil bioquímico e a urinálise. Assim como o uso de exames mais específicos como avaliação de LCR, e avaliação da integridade anatômica por TC e RM. Além dos exames sistêmicos que detectam resposta celular, se mostra essencial a avaliação de LCR, assim além da avaliação da expressão de células imune neste também pode ser submetido aos exames de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR), sorologia por metodologia de ensaio de absorção imunoenzimático (ELISA) e testes rápidos (BAILEY; DEWEY, 2009).

A diferenciação do diagnóstico, durante a avaliação do paciente e a investigação, tem como objetivo categorizar os eventos epiléticos de paroxísticos não epiléticos. Para diagnóstico diferencial de maior importância considera-se doenças intracranianas, epilepsia adquirida relacionada a tecido cicatricial e distúrbios extracranianos, por isso considera-se avaliar todo o método de protocolo previsto pelo acrônimo VITAMIND ou DINAMITV, sendo esses degenerativas (D), doenças inflamatórias/infecciosas (I), neoplásicas ou nutricionais (N), anomalias de desenvolvimento (congenitas) (A), metabólicas (M), idiopáticas (I), traumáticas ou tóxicas (T) e vascular (V) (PELLEGRINO; PACHECO; VAZZOLER, 2011).

A partir da realização da exploração clínica é possível diferenciar as principais enfermidades, sendo importante a diferenciação entre eventos paroxísticos e não epiléticos como síncope, narcolepsia ou catalepsia, fraqueza neuromuscular, desordem comportamental, síndrome vestibular periférica e

central, discinesia paroxística, crises generalizadas e focais. A aplicação de eletroencefalograma (EEG) para avaliação da atividade epilética e manifestação de crises é confirmatória para diagnóstico, detectando atividade epileptiforme em 25% dos casos avaliados de epilepsia idiopática, contudo ainda não é uma realidade aplicável para medicina veterinária, já que há uma extensa variante de fatores complicadores instrumentais e físicos, sendo necessário a anestesia do paciente e salientando ainda que a maior frequência de crises focais ocorre durante a consciência (RISCIO et al., 2015).

## 2.6 Tratamento

O tratamento para crises epiléticas idiopáticas consiste no controle dessas, o qual tem como objetivo principal reduzir no mínimo 50% das manifestações de crises generalizadas e focais. A recomendação sempre será a monoterapia farmacológica, até que essa esteja em sua dose terapêutica máxima e sem a eficácia desejada, reservando as combinações farmacológicas para os pacientes refratários, já que mais da metade dos fármacos anticonvulsivantes apresentam riscos aos felinos limitando a terapia. Considerando o fato de que o tratamento da epilepsia idiopática em felinos pode durar a vida toda, avalia-se a concentração plasmática de todos os anticonvulsivantes utilizados, já que deve ser garantido a máxima concentração plasmática necessária para obter-se o efeito terapêutico da medicação realizando sempre que necessário o reajuste da dose. O fenobarbital é o principal anticonvulsivante para o início da monoterapia medicamentosa, o qual pode ser combinado para pacientes refratários ao fenobarbital com levitiracetam, zonisamida, gabapentina, pregabalina, impetoina e topiramato (DEWEY, 2006; BAILEY; DEWEY, 2009; PAKOZDY; HALASZ; KLANG, 2014; HAZENFRATZ; TAYLOR, 2018).

Em casos de crises ocasionadas por encefalites infecciosas o tratamento é tem como objetivo eliminar a causa base da infecção, sendo assim demanda o uso de antifúngicos, antibióticos, além de anti-inflamatórios esteroidais para controle dos efeitos secundários da inflamação. As epilepsias estruturais possuem diversas causas e necessitam de métodos terapêuticos combinados para seu real



tratamento. Em casos de tumores, como meningiomas, deve ser realizada a excisão cirúrgica, cuja técnica depende do tipo do tumor e da região afetada. No geral a epilepsia estrutural está relacionada a uma causa primária e para sua cura, deve-se retirar a causa primária, seja ela anatômica ou sistêmica (PAKOZDY; HALASZ; KLANG, 2014; HAZENFRATZ; TAYLOR, 2018).

A manifestação do status epilépticos é classificada como emergência clínica, logo deve ter seu tratamento direcionado para tal considerando o quadro de crise generalizada como multicausal. Em gatos inicia-se o processo de sedação a partir do uso inicial de benzodiazepínicos como Diazepam 1 a 2,0 mg/kg IV, ou via retal em caso de inviabilidade venosa, em bolus repetindo a cada 2 min até 3 vezes, considerando-se também o uso de Levitiracetam, caso seja viável e esteja disponível no país como solução injetável e administrado com um intervalo mínimo de 1 hora decorrente de causar o aumento da eliminação do fenobarbital e sua biodisponibilidade, 20 a 60 mg/kg IV ou SC. Após a estabilização e sedação do paciente deve-se administrar 2 a 3 mg/kg (a cada 6 horas) de fenobarbital IV ou IM durante a internação, repetindo após 30 se o animal já faz o uso crônico da medicação ou até 60 min caso o animal não faça uso crônico da medicação (HAZENFRATZ; TAYLOR, 2018).

## **2.7. Anticonvulsivantes utilizados em gatos**

### **2.7.1. Fenobarbital**

O fenobarbital é fármaco de predileção para o tratamento inicial das crises epilépticas, empregado inicialmente em todos os casos de pacientes felinos não hepatopatas e demonstrando-se efetivo para o controle das crises. O fármaco pertence ao grupo dos barbitúricos com função depressora do SNC, dose dependente, a partir da inibição da liberação de acetilcolina, norepinefrina e glutamato promovendo também o aumento da atividade dos canais de cloro, mediada via receptores gabaérgicos, diminuindo o influxo de cálcio para estabilização neuronal (PLUMB, 2018).

A sua metabolização por via hepática microsossomal, citocromo P450, o qual resume a meia-vida em felinos de 40 a 50 horas após administração oral, logo necessita de 10 a 15 dias para estabilizar a concentração plasmática efetiva. Considerando a hepatotoxicidade do fármaco e a concentração plasmática terapêutica, deve-se monitorar de forma periódica o exame bioquímico do paciente concomitante a concentração plasmática do fármaco, com destaque para alanina aminotransferase e fosfatase alcalina (DEWEY, 2006).

A dose recomendada para felinos é 2,5 a 5 mg/Kg de 12 em 12 horas (BID) com concentração sérica inicial recomendada de 20 a 30 µg/ml (90 a 129 µmol/l), muitos laboratórios usam o parâmetro de cães que é 15 a 45 µg/ml (90 a 129 µmol/l), demandando a dosagem sérica 15 dias após o início do tratamento. A medicação é de baixo custo, assim favorecendo o sucesso da terapia (HAZENFRATZ; TAYLOR, 2018).

Apesar de inicialmente vantajosa, a terapêutica com fenobarbital para felinos possui efeitos adversos inicialmente como sedação, quando a dose inicial utilizada é de 2,5 a 5,0 mg/kg, logo demandando um ajuste para 1 a 2 mg/kg para dose inicial para pacientes que nunca utilizaram o fármaco. Outros efeitos adversos como ataxia, polifagia e ganho de peso são esperados durante o início do tratamento, todavia foram observadas alterações atípicas clínico-patológicas como trombocitopenia de granulocitopenia moderada e reversível, além de raros casos relacionados com hipersensibilidade tipo 2, denominada síndrome da hipersensibilidade ao anticonvulsivante (DUCOTE et al., 1999; HAZENFRATZ; TAYLOR, 2018).

A pseudoleucemia felina induzida por fenobarbital, a qual é descrita por sinais clínicos como linfadenopatia, febre e erupção cutânea, como a tríade da síndrome da hipersensibilidade ao anticonvulsivante, a qual pode estar relacionado ao metabolismo do anel aromático benzênico via enzimas do citocromo p450 - tornando os componentes hidroxilados aromáticos em óxidos de arenos. O areno é tóxico ao organismo, por isso quando metabolizado de forma ineficiente se torna ligante em macromoléculas celulares levando a gatilhos de reação imunogênica secundária ou até necrose celular (BAHO et al., 2011).

Como alternativa para administração do fenobarbital por via oral, há uma via transdérmica, a qual ainda está em estudo sobre a viabilidade do fármaco para

manter a concentração plasmática e a segurança para o paciente. A via subcutânea necessita de um veículo lipofílico para facilitar a passagem em sua absorção para circulação. A dose estudada para tal uso foi de 9 mg/kg BID com via subcutânea, assim com objetivo de estabelecer a concentração sérica de 15 a 45 µg/ml. A eficiência e a segurança da via transdérmica ainda não é totalmente, já que ainda há uma grande variância na segurança da via. Os efeitos adversos promovidos são como o eritema em orelha e o aumento da êmese de tricobezoar (GASPER et al., 2014).

A concentração sérica do fenobarbital por via transdérmica pode ser mantida, quando a medicação utilizada de forma recomendada para o tratamento e o tempo de fornecimento esteja conforme o recomendado, assim por sua aplicação ser mais fácil, o controle da concentração sérica se torna mais eficaz. O método de aplicação transdérmico pode ser aplicado para a continuidade de pacientes que já tinham o fornecimento da medicação por via oral mantendo os níveis de concentração sérica recomendados, logo tendo a possibilidade de variar a via de administração crônica conforme a aceitação do paciente em sua rotina (HELLER et al., 2019).

### **2.7.2 Brometo de Potássio**

O fármaco possui ressalva para não ser usado na terapia anticonvulsivante em felinos, o qual é classificado como sal de brometo de potássio. O mecanismo de ação ainda é incerto, mas o efeito resultante é a estabilização da membrana celular neuronal por atuar em canais iônicos de cloro, alterando sua condutância, assim como fator resultante leva a hiperpolarização da membrana elevando o limiar convulsivo e limitando a disseminação de cargas epiléticas (PAPICH; MARK, 2015).

A terapia com brometo de potássio possui efeitos adversos, tanto em felinos quanto caninos como: polidipsia, vômito, sedação, polifagia, letargia crises (HAZENFRATZ; TAYLOR, 2018). Em felinos a resposta ao brometo de potássio promove sinais respiratórios similares a severa condição de bronquite asmática, apresentando tosse crônica, padrão bronquial em radiografia torácica latero-lateral e em lavado bronco-traqueal revelando severa eosinofilia acompanhada de

neutrofilia moderada, capaz de evoluir para bronquiolite severa e/ou fibrose pulmonar. A desordem respiratória é resultante de uma reação alérgica que pode ser letal para alguns indivíduos, ausente de qualquer dose ou tempo dependente, sendo reversível quando a terapia com brometo é interrompida antes de complicações permanentes. Devido às complicações decorridas pela resposta de hipersensibilidade, o brometo de potássio não é recomendado para felinos, apesar de sua eficácia no tratamento (BERTOLANI et al., 2012).

### 2.7.3 Levetiracetam

Apesar do mecanismo de ação anticonvulsivante ainda não estar completamente esclarecido, o fármaco age na população neuronal evitando a hipersincronização epiléptica, todavia sem alterar a excitabilidade prevendo sua propagação e levando ao retardo da ignição elétrica. O resultado da ação do levetiracetam é a descontinuação da sinapse epiléptica, não envolvendo mecanismo de inibição dos neurotransmissores (PLUMB, 2018). A proteína SV2A, presente na vesícula sináptica estando em alta concentração na membrana plasmática no sistema nervoso central, possui sítio de ligação e interação com o levetiracetam, ainda que desconhecida a função dessa molécula de ação sabe-se que pode estar envolvida com transporte de cálcio ou de adenosina trifosfato (ATP). Além da teoria de redução do número de vesículas liberadas, haveria também a reversão da inibição decorrida pelos moduladores alostéricos negativos como zinco e beta-carbolinas (ABOU-KHALIL, 2008).

A metabolização da medicação não sobrecarrega o metabolismo hepático, logo não elevando a carga metabólica do citocromo p450 - sendo seguro para pacientes hepatopatas, já que essa medicação é eliminada na filtração glomerular. A meia-vida do Levetiracetam no organismo dos felinos tem a duração de 5 horas, tendo sua dose aplicada para gatos de 20 mg/Kg em posologia oral, 8 em 8 horas (TID), valor da concentração sérica para felinos é semelhante de humanos no valor de 5 a 45 µg/ml. O uso do fármaco é recomendado para pacientes refratários ao tratamento com fenobarbital, assim não sendo linha primária de uso (BAILEY; DEWEY, 2009).

O uso do levetiracetam pode ser em terapia solo ou conjunta com fenobarbital, o qual melhora seu desempenho reduzindo a frequência das crises em até 70% e pode ser realizado bolus intravenoso de 20 a 60 mg/kg para tratamento das emergências de crises generalizadas (HAZENFRATZ; TAYLOR, 2018). Apesar das vantagens inicialmente apresentadas pelo levetiracetam como monoterapia, apresenta-se como não efetivo para tratamento de controle das crises epileptiformes em epilepsia idiopática canina comparado ao fenobarbital, assim permanecendo o fenobarbital como mais efetivo para monoterapia, já que os pacientes tratados com fenobarbital apresentaram menos crises mensais do que os pacientes tratados com levetiracetam (FREDSØ et al., 2015).

#### **2.7.4 Zonisamida**

Anticonvulsivante com base molecular da sulfonamida que atua diminuindo ou suprimindo os focos epilépticos, logo resultando no bloqueio das propagações de descargas epileptogênicas (VON KLOPMANN, 2007). O mecanismo de ação do fármaco consiste no bloqueio dos canais de sódio reduzindo assim o influxo e a geração da corrente, resultando na estabilização da membrana neuronal levando também a supressão da hipersincronização. O fármaco, porém possui baixa inibição da atividade da anidrase carbônica com inibição das neurotransmissões intermediadas por glutamato, em gatos decorre a inibição da disseminação das cargas epiléptica em estrutura subcortical em ascensão de córtex visual (LEPPIK, 1999).

Seu uso é indicado a pacientes refratários ao tratamento por fenobarbital como monoterapia ou sendo usado em tratamento adjunto ao fenobarbital. O uso da zonisamida em gatos ainda é anedótico, levando em conta que seu uso mais frequente é para caninos que são refratários ao tratamento com fenobarbital. A dose estabelecida é apenas para cães, ainda não tendo valores estabelecidos para felinos, sendo essa a dose inicial de 5 mg/kg a cada 12 horas, para cães já tratados com fenobarbital a dose recomendada é de 10 mg/kg a cada 12 horas, não havendo para cães quanto para gatos valor da concentração sérica estabelecido, assim há somente os valores séricos objetivados como 10 a 40 µg/ml de uso defendido para cães (MUÑANA 2013). Apesar da necessidade de mais

estudos, especula-se que a dose diária para gatos possa ser 5 a 10 mg/kg, sendo 5 mg/kg a dose mais segura, a cada 12 horas (HAZENFRATZ; TAYLOR, 2018).

### 2.7.5 Diazepam

O Benzodiazepínico é indicado para atendimentos emergenciais de crises generalizadas em status *epilepticus* ou refratárias ao tratamento com fenobarbital. O uso do Diazepam como medicamento terapêutico em via oral para tratamento da epilepsia em felinos é contra indicado, visto que como um benzodiazepínico, o fármaco oferece risco de necrose hepática aos felinos, além de se tornar inefetivo em decorrência da tolerância desenvolvida pelo paciente ao fármaco durante o tratamento duradouro (BAILEY; DEWEY, 2009). Os sinais respectivos ao tratamento com Diazepam em felinos iniciam-se com alterações hepáticas que clinicamente causam um quadro pouco específico de anorexia e letargia, detectadas pela alteração da ALT, FA e hiperbilirrubinemia resultando em seu aumento moderado ou elevado, sendo revelado histologicamente em padrão misto de necrose aguda à subaguda de necrose hepática massiva com colestase branda à moderada. Os efeitos são conseguintes 7 a 13 dias ao uso de Diazepam por via oral, doses que vão de 0,3 a 0,8 mg/kg por dia (PARK, 2012).

A classe dos benzodiazepínicos possuem atuação em mecanismo de ação semelhantes, em destaque para o diazepam que apresenta seu mecanismo de ação em região subcortical do encéfalo, primariamente em sistema límbico, talâmico e hipotalâmico – resultando em efeito sedativo, ansiolítico, relaxante muscular e anticonvulsivante dose dependente (PLUMBS 2018).

O mecanismo consiste na função de antagonista de receptores serotoninérgicos e promotores da sensibilização gabaérgica (ácido gama-aminobutírico), a partir da ligação em sítio alostérico de modulação do receptor GABA, assim elevando a frequência de abertura dos canais de cloro, sendo receptor  $\alpha$ -1-GABA responsável pela sedação enquanto que  $\alpha$ -2-GABA é responsável pelo efeito ansiolítico (RISS et al., 2008). O tempo de meia-vida do Diazepam no organismo é próximo de 15 a 20 horas quando medicado o animal por via oral (PLATT, 2001).

O emprego do Diazepam em uma terapia emergencial já é protocolo inicial para casos de pacientes em status epilépticos e/ou clusters epilépticos refratários ao tratamento. A dose indicada é 0,5 a 1 mg/kg IV (intravenosa) para bolus ou intrarectal (IR), para animais que nunca receberam o fármaco, repetindo a cada 2 minutos por 3 vezes para cessar a crise generalizada ou infusão de 0,5 a 2 mg/kg/h em solução ringer com lactato ou solução fisiológica cloreto de sódio (NaCl) 0,09% com tempo recomendado de 24 horas na internação, acompanhado de monitoração periódica (BAILEY; DEWEY, 2009).

### **2.7.6 Gabapentina**

A gabapentina é um analgésico de ampla aplicação, sendo usado no controle da dor pós-operatória, inclusive como alternativa eficaz no controle de crises epileptogênicas para pacientes refratários ao tratamento medicamentoso com fenobarbital. O medicamento possui estrutura molecular análoga ao ácido gama-aminobutírico (GABA) exercendo ação de aumentar a liberação do GABA e aumentar sua ação no cérebro, assim inibindo os canais de sódio, todavia sua função principal como anticonvulsivante é a inibição primária dos canais de cálcio voltagem dependente, em subunidade acessório  $\alpha$ -2- $\sigma$ , no sistema nervoso central (SIAO; PYPENDOP; ILKIW, 2010).

Há hipóteses sobre a atuação da gabapentina no transporte de aminoácidos específicos, elevando a concentração de GABA sintetizada. O fármaco atinge seu pico de concentração sérica 1 a 3 horas após sua ingestão e absorção pelo trato gastrointestinal, sendo eliminado do organismo de 4 a 10 horas após o pico de concentração. A literatura recomenda a dose de 1 a 2 mg/kg a cada 12 horas por via oral como dose segura inicial para felinos, apesar da dose empírica efetiva de 5 a 10 mg/kg a cada 8 horas (TID) ou a cada 12 horas por via oral, assim tendo como efeitos adversos esperados a sedação e ataxia, com menos frequência (MIKSCHA; LIEBHAR; PAKOZDY, 2015).

### 2.7.7 Pregabalina

Medicação de uso terapêutico alternativo aplicado a pacientes refratários ao tratamento com fenobarbital, sendo a pregabalina segura para o tratamento de felinos. O mecanismo de ação principal desse análogo do GABA está na inibição das proteínas de subunidades auxiliares  $\alpha 2\text{-}\sigma$  dos canais de cálcio em terminações neuronais, assim prevenindo a liberação de glutamato, norepinefrina e substância P, por isso não exibe atuação de atividade gabaérgica (DEWEY et al., 2009).

A pregabalina possui maior afinidade aos receptores de subunidades  $\alpha 2\text{-}\sigma$  maior que da gabapentina, por sua atuação pouco específica GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>, por isso sugere-se ser mais potente pontualmente que a gabapentina. A dose medicamentosa recomendada para felinos é de 1 a 2 mg/kg por via oral de 12 em 12 horas (LAVELY, 2014).

O uso da medicação por via oral de forma efetiva para felinos ainda não está completamente esclarecido e necessita de mais estudos, assim oferecendo como dose efetiva testada 4 mg/kg a cada 24 horas (SID) e o valor da concentração sérica terapêutica simulada de 4,8 a 10,8  $\mu\text{g/ml}$ , podendo chegar a 16,2  $\mu\text{g/ml}$  com a dose 4 mg/kg a cada 12 horas (BID) nos felinos, considerando as doses de 1 a 2 mg/kg como dose inicial, a qual mantém efeitos adversos como polifagia e sedação no início do tratamento ou reajuste da dose. A meia vida da pregabalina é 10,4 horas e concentração sérica máxima após 2,9 horas e absorção máxima de 0,59 horas para dose de 2 a 4 mg/kg (ESTEBAN et al., 2018).

### 2.7.8 Impetoina

O fármaco Impetoina apresenta como mecanismo de ação a participação como agonista parcial dos sítios alostéricos de receptores GABA<sub>A</sub>, assemelhando-se ao benzodiazepínico, elevando o influxo de íons cloro resultando na hiperpolarização da membrana gerando o efeito inibitório na neurotransmissão de carga. As doses do fármaco ainda carecem de estudos para serem definitivas como seguras, por isso a dose teste padrão, ausente de efeitos colaterais testados, é de 40 a 80 mg/kg a cada 12 horas como dose terapêutica mais segura. A medicação,



apesar de tolerada pelos pacientes felinos testados, ainda não é indicada para tratamento, como alternativa segura e eficaz, pois ainda não há total controle da dose e dos efeitos clínicos em felinos quando comparada a medicações conhecidas como fenobarbital em sua eficácia de 40 a 50%, assim como da impetoina com o mesmo valor (ENGEL et al., 2017). Os efeitos adversos mais observados foram vômito e anorexia, em alguns casos também ocorreram ataxia, polifagia, hipersalivação, polidipsia e diminuição do consumo hídrico (CHARALAMBOUS et al., 2018).

### **2.7.9 Topiramato**

O anticonvulsivante tem como mecanismo de o bloqueio da propagação dos potenciais epileptogênicos em crises generalizadas, assim reduzindo a duração das descargas paroxísticas. Por resultar na elevação da frequência das atividades do GABA ativando os receptores GABA<sub>A</sub>, induz o influxo de cloreto para a membrana neuronal atuando como antagonista de receptores tipo glutamato, cainato Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionico (AMPA), com ação resultante em canais sódio e cálcio voltagem-dependentes, sem afetar as subunidades de receptores N-metil D-aspartato (NMDA). Apesar de fraca, deve ser considerado também o potencial inibidor de anidrase carbônica, em isoenzima CA-2 e CA-4, pelo topiramato, contudo não alterando sua função como antiepilético (KIVIRANTA et al., 2013).

Por necessitar de mais estudos, ainda não há muitas informações sobre a farmacocinética do topiramato em felinos, assim como efeitos adversos. Em cães, o fármaco em posologia oral, absorvido em trato gastrointestinal, apresenta seu pico de concentração plasmática, em múltiplas doses, entre 2 a 4 horas. A dose para felinos é de 12,5 a 25 mg/ animal por via oral de 12 em 12 horas. Os efeitos de intoxicação da medicação apresentados por felinos são letargia, vômito e ataxia (PLUMB, 2018).

## **3 Considerações Finais**

A epilepsia é uma das enfermidades mais antigas do mundo, acompanhando também aos animais de companhia, todavia ainda pouco se é elucidado sobre essas manifestações clínicas e etiológicas em felinos. A evolução dos estudos tem se tornado cada vez mais relevante na medicina felina e com isso o esclarecimento da doença para essa espécie. A constatação do diagnóstico da epilepsia, seja ela estrutural ou idiopática, deve fornecer o diagnóstico diferencial das causas clínicas para os sinais crises focais e generalizadas. Utilizando os exames de sangue, os exames de imagem, a análise do líquido, bem como a análise clínica e sorológica em conjunto com anamnese, se necessário a avaliação de vídeos, para conclusão do DINAMITV e do correto diagnóstico definitivo.

O tratamento da epilepsia em felinos ainda é um desafio, pois a terapia medicamentosa é deveras limitada, já que muitos fármacos de uso corriqueiro em caninos e outras espécies não foram devidamente adaptados para o uso em felinos, por isso ainda deixa dúvidas sobre a dose segura e eficaz. Apesar do progresso em estudos e com a terapia medicamentosa em felinos, deve-se salientar que ainda não há um método terapêutico de cura garantida no tratamento de epilepsias idiopáticas e estruturais. Além dos fármacos utilizados, há também o decorrer da terapia do gato, sendo um elo entre tutor, o médico veterinário e o animal que devem participar de forma efetiva com o fornecimento da medicação, bem como a utilização nos períodos pré-determinados.

O sucesso do tratamento se deve ao conhecimento das particularidades dos felinos na manifestação clínica da epilepsia ou de suas crises, juntamente ao contínuo conhecimento sobre as particularidades da terapêutica em felinos.

#### **4 Referências**

ABOU-KHALIL, Bassel. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 4, n. 3, p. 507, 2008.

BAHO, Meg J. et al. Suspected phenobarbital-induced pseudolymphoma in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 238, n. 3, p. 353-355, 2011.

BARNES HELLER, Heidi L. et al. Prospective crossover clinical trial comparing transdermal with oral phenobarbital administration in epileptic cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 21, n. 12, p. 1181-1187, 2019.

BAYLE, Kerry Smith; DEWEY, Curtis W. The seizing cat: diagnostic work-up and therapy. 2009

BERENDT, Mette et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. **BMC veterinary research**, v. 11, n. 1, p. 182, 2015.

BERG, Anne T.; SCHEFFER, Ingrid E. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*, v. 52, n. 6, p. 1058-1062, 2011.

BERTOLANI, Coralie et al. Bromide-associated lower airway disease: a retrospective study of seven cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 14, n. 8, p. 591-597, 2012.

CHARALAMBOUS, Marios et al. Systematic review of antiepileptic drugs' safety and effectiveness in feline epilepsy. **BMC veterinary research**, v. 14, n. 1, p. 64, 2018.

CLAßEN, Anne Christine et al. Magnetic resonance features of the feline hippocampus in epileptic and non-epileptic cats: a blinded, retrospective, multi-observer study. **BMC veterinary research**, v. 12, n. 1, p. 165, 2016.

DELAMAIDE GASPER, Joy A. et al. Therapeutic serum phenobarbital concentrations obtained using chronic transdermal administration of phenobarbital in healthy cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 17, n. 4, p. 359-363, 2015.

DE RISIO, Luisa et al. Slowly progressive lymphohistiocytic meningoencephalomyelitis in 21 adult cats presenting with peculiar neurological signs. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 14, n. 4, p. 250-256, 2012.

DE RISIO, Luisa et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. **BMC veterinary research**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2015.

DEWEY, Curtis W. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 36, n. 5, p. 1107-1127, 2006.

DEWEY, Curtis W. et al. Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 235, n. 12, p. 1442-1449, 2009.

DEWEY, Curtis W.; DA COSTA, Ronaldo C. (Ed.). **Practical guide to canine and feline neurology**. John Wiley & Sons, 2015. P. 250

DUCOTE, J. M. et al. Suspected hypersensitivity to phenobarbital in a cat. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 1, n. 2, p. 123-126, 1999.

ENGEL, Odilo et al. Imepitoin is well tolerated in healthy and epileptic cats. **BMC veterinary research**, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2017.

ESTEBAN, Michaela A. et al. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal cats. **Frontiers in veterinary science**, v. 5, p. 136, 2018.

FATZER, R. et al. Necrosis of hippocampus and piriform lobe in 38 domestic cats with seizures: a retrospective study on clinical and pathologic findings. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 14, n. 1, p. 100-104, 2000.

FREDSØ, N. et al. A single-blinded phenobarbital-controlled trial of levetiracetam as mono-therapy in dogs with newly diagnosed epilepsy. **The Veterinary Journal**, v. 208, p. 44-49, 2016.

FISHER, Robert S. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005.

FISHER, Robert S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014.

FORS, Sara et al. Feline hippocampal and piriform lobe necrosis as a consequence of severe cluster seizures in two cats in Finland. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 57, n. 1, p. 1-9, 2015.

FRYMUS, Tadeusz et al. Feline rabies: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 11, n. 7, p. 585-593, 2009.

GAROSI, Laurent S. Cerebrovascular disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 40, n. 1, p. 65-79, 2010.

GUNN-MOORE, Daniëlle A.; REED, Nicki. CNS disease in the cat: current knowledge of infectious causes. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v. 13, n. 11, p. 824-836, 2011.

HARTMANN, Katrin et al. Toxoplasma gondii infection in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 7, p. 631-637, 2013.

HAZENFRATZ, Michal; TAYLOR, Susan M. Recurrent seizures in cats: Diagnostic approach—when is it idiopathic epilepsy?. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 20, n. 9, p. 811-823, 2018.

HUDSON, Lola; HAMILTON, William. **Atlas of feline anatomy for veterinarians**. CRC Press, 2017.

DE LAHUNTA, Alexander; GLASS, Eric N.; KENT, Marc. **Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology-E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2014. P.454-455.

LAVELY, James A. Pediatric seizure disorders in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 44, n. 2, p. 275-301, 2014.

LEPPIK, Ilo E. Zonisamide. In: Antiepileptic Drugs. **Springer**, Berlin, Heidelberg, 1999. p. 485-498.

LOWRIE, Mark et al. Audiogenic reflex seizures in cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 18, n. 4, p. 328-336, 2016.

KARLI, Philemon et al. Extracranial expansion of a feline meningioma. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 15, n. 8, p. 749-753, 2013.

KENT, Marc. The cat with neurological manifestations of systemic disease: key conditions impacting on the CNS. 2009.

KIVIRANTA, A.-M. et al. Topiramate as an add-on antiepileptic drug in treating refractory canine idiopathic epilepsy. **Journal of Small Animal Practice**, v. 54, n. 10, p. 512-520, 2013.

KOUNO, Shigenori et al. Surgical treatment of rostrotentorial meningioma complicated by foraminal herniation in the cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 12, p. 1230-1237, 2020.

KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. G. Anatomy of domestic animals. **Sao Paulo: Artmed**, p. 788, 2012.

KÖNIG, Horst Erich; LIEBICH, Hans-Georg. **Anatomia dos Animais Domésticos- : Texto e Atlas Colorido. Artmed Editora**, 2016. p.500

MARSH, Oliver et al. Prevalence and clinical characteristics of phenobarbitone-associated adverse effects in epileptic cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1098612X20924925, 2020.

MEEKER, Rick B. Feline immunodeficiency virus neuropathogenesis: from cats to calcium. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 2, n. 2, p. 154-170, 2007.

MIKSCHA .R; LIEBHART .A; PAKOZDY, A. Orale antiepileptische Behandlungsmöglichkeiten für Katzen. **WTM veterinary medicine Austria**, v.102, p. 38-56, 2015.

MUÑANA, Karen R. Update: seizure management in small animal practice. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 43, n. 5, p. 1127-1147, 2013.

NELSON, Richard; COUTO, C. Guillermo. Medicina interna de pequenos animais. **Elsevier Brasil**, 2015. p. 1036

PÁKOZDY, Ákos et al. Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 12, n. 12, p. 910-916, 2010.

PAKOZDY, Akos et al. Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 15, n. 4, p. 267-273, 2013.

PAKOZDY, A.; HALASZ, P.; KLANG, A. Epilepsy in cats: theory and practice. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 28, n. 2, p. 255-263, 2014.

PAPICH, Mark G. Saunders handbook of veterinary drugs-e-book: small and large animal. **Elsevier Health Sciences**, 2015.

PARK, Fiona M. Successful treatment of hepatic failure secondary to diazepam administration in a cat. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 14, n. 2, p. 158-160, 2012.

- PEDERSEN, Niels C. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963–2008. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 11, n. 4, p. 225-258, 2009.
- Pellegrino F.C., Pacheco E.L. & Vazzoler M.L. 2011. Caracterización de los trastornos neurológicos en los perros: 1652 casos (marzo 2008-junio 2010). Parte I. **Revista Argentina de Neurología Veterinaria**. 2(1):78-96.
- PLATT, Simon R. Feline seizure control. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 37, n. 6, p. 515-517, 2001.
- PLUMB, Donald C. Plumb's Veterinary Drug Handbook: **Desk. John Wiley & Sons**, 2018. **P. 717**
- RISSI, Daniel R.; HOWERTH, Elizabeth W. Pathology in practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 243, n. 4, p. 493-495, 2013.
- RISSI, Daniel R.; MILLER, Andrew D. Feline glioma: a retrospective study and review of the literature. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 19, n. 12, p. 1307-1314, 2017.
- SIAO, Kristine T.; PYPENDOP, Bruno H.; ILKIW, Jan E. Pharmacokinetics of gabapentin in cats. **American journal of veterinary research**, v. 71, n. 7, p. 817-821, 2010.
- STÜTZER, Bianca et al. Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 13, n. 2, p. 81-87, 2011.
- THOMAS, William B. Hydrocephalus in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 40, n. 1, p. 143-159, 2010.
- THOMSON, Christine E.; HAHN, Caroline. *Veterinary Neuroanatomy-E-Book: A Clinical Approach*. **Elsevier Health Sciences**, 2012.
- TROXEL, Mark T. et al. Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985–2001). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 6, p. 850-859, 2003.

VANHAESEBROUCK, An E. et al. Temporal lobe epilepsy in a cat with a pyriform lobe oligodendroglioma and hippocampal necrosis. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 14, n. 12, p. 932-937, 2012.

VOLK, Holger A. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus reports on epilepsy definition, classification and terminology, affected dog breeds, diagnosis, treatment, outcome measures of therapeutic trials, **neuroimaging and neuropathology in companion animals**. 2015.

WHITTAKER, Danielle E.; DREES, Randi; BELTRAN, Elsa. MRI and clinical characteristics of suspected cerebrovascular accident in nine cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 20, n. 8, p. 674-684, 2018.