AMANDA MARIA GOMES DA SILVA

Avaliação da concentração sérica de fenobarbital após administração de doses altas em pacientes com crises convulsivas agrupadas ou em estado epiléptico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson

São Paulo

2019

VERSÃO CORRIGIDA

Obs: A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da FMVZ/USP

AMANDA MARIA GOMES DA SILVA

Avaliação da concentração sérica de fenobarbital após administração de doses altas em pacientes com crises convulsivas agrupadas ou em estado epiléptico

São Paulo

2019

AMANDA MARIA GOMES DA SILVA

Avaliação da concentração sérica de fenobarbital após administração de doses altas em pacientes com crises convulsivas agrupadas ou em estado epiléptico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 3866
FMVZ

Silva, Amanda Maria Gomes da
Avaliação da concentração sérica de fenobarbital após administração de doses altas em pacientes com crises convulsivas agrupadas ou em estado epiléptico / Amanda Maria Gomes da Silva. – 2019.
68 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2019.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson.

1. Barbitúricos. 2. Tratamento. 3. Emergência. 4. Cão. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Sandra Regina Toledo, CRB-8/8146, da FMVZ/USP.

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação da concentração sérica de fenobarbital após administração em doses altas em pacientes com crises convulsivas agrupadas ou em estado epiléptico", protocolada sob o CEUA nº 1008260717 (ID 004727), sob a responsabilidade de **Maria Helena Matiko Akao Larsson** *e equipe; Amanda Maria Gomes da Silva* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 14/03/2018.

We certify that the proposal "Evaluation of serum concentration of phenobarbital after high dose administration in patients with cluster seizures or stattus epilepticus", utilizing 30 Dogs (males and females), protocol number CEUA 1008260717 (ID 004727), under the responsibility of **Maria Helena Matiko Akao Larsson** *and team; Amanda Maria Gomes da Silva* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 03/14/2018.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 02/2017 a 07/2019 Área: Cardiologia

Origem:	HOVET/FMVZ/USP						
Espécie:	Cães	sexo:	Machos e Fêmeas	idade:	1 a 240 meses	N:	30
Linhagem:	variavel			Peso:	1 a 60 kg		

Local do experimento: Sala de atendimento do clinica médica HOVET FMVZ USP

São Paulo, 15 de junho de 2019

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Roseli da Costa Gomes
Secretária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: SILVA, Amanda Maria Gomes da

Título: **Avaliação da concentração sérica de fenobarbital após administração de doses altas em pacientes com crises convulsivas agrupadas ou em estado epiléptico**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Data: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Julgamento:_____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Luzia e Ronaldo, por estarem sempre presentes em minha vida e me ensinarem a ir em busca dos meus sonhos.

À professora Maria Helena por ter acreditado em mim e aceito esse desafio.

Ao meu noivo, Thiago, por todo o apoio e paciência.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter sempre guiado meu caminho, mostrando as melhores opções e me abençoando com milhares de graças.

Ao meu irmão, Roni e ao meu enteado Pedro, pois são pilares importantes na constituição da minha família.

À Profa. Dra. Márcia Gomes e ao Msc. Caio Nogueira pela colaboração financeira para a execução da pesquisa.

À Msc. Silvia Correa por ser um exemplo de profissional e pessoa a ser seguida.

Ao Msc. Fábio Alves por toda a colaboração em achar candidatos para o projeto, por ter aguentado minhas reclamações, por todos os conselhos e pela colaboração com os ensinamentos sobre estatística.

Ao Msc. Ricardo Guglielme por suas sugestões durante a elaboração do projeto.

À Dra. Maria Ramos por ter me ajudado com os testes estatísticos.

Às Médicas Veterinárias do Serviço de Clínica Médica VCM/HOVET/FMVZ-USP Khadine, Vera, Denise, Bruna e Andrea, por toda a ajuda na elaboração da parte experimental.

Aos alunos de iniciação científica da equipe de nutrição, Pamela, Vinicius e Gabriel que sempre estavam dispostos a me ajudar.

À Profa. Dra. Paula Itikawa, à Msc. Cristina Torres e à Msc. Rebeca Passos por terem me incluído de coração aberto ao "Team Maria Helena" e por estarem sempre dispostas a me ajudar.

À minha amiga Isabela Gasparello, pois, sem a sua companhia e parceria, teria sido mais difícil terminar a pós-graduação.

Aos funcionários do VCM/HOVET/FMVZ-USP Carlito, Giba, Toninho, Milton e Elias por toda a ajuda durante as coletas.

Aos tutores de todos os animais que participaram do projeto.

A todos os cães que foram "atores principais" para os resultados dessa pesquisa.

Aos meus animais de estimação Biju (*in memorian*), Laila (*in memorian*), Kriska (*in memorian*), Krosk (*in memorian*), Bernardo, Pantera e Leo, por serem seres tão perfeitos.

A Profa Dra. Silvia Ricci, por estar presente colaborando com a minha formação acadêmica desde a graduação, residência e agora no mestrado.

A Clara Mori, funcionária do laboratório clínico, por toda a dedicação em me ajudar a dosar a concentração sérica de fenobarbital no laboratório.

As funcionárias do laboratório clínico Cleide, Claudia, Dinha e Maria Helena, por todos os exames realizados.

A Profa Dra Alice Della Libera, à Profa Dra Márcia Mery, à Profa Dra Denise Scwartz, ao Prof. Dr. Archivado Júnior pela oportunidade que me deram de ministrar as aulas de semiologia do sistema nervoso.

Às minhas amigas de pós-graduação, Mariana Porsani e Fernanda Chicaro, por todas as conversas de apoio.

A todos os colegas de pós-graduação.

Aos funcionários do HOVET por toda ajuda.

A toda minha família por estarem sempre presentes na minha vida.

“ A grandeza de uma nação pode ser julgada
pelo modo que seus animais são tratados***.”***

Mahatma Gandhi

RESUMO

SILVA, A.M.G. **Avaliação da concentração sérica de fenobarbital após administração de doses altas em pacientes com crises convulsivas agrupadas ou em estado epiléptico.** [Evaluation of serum concentration of phenobarbital after administration of high doses in patients with cluster seizure or status epilepticus]**.** 2019. 68 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Convulsão é a manifestação neurológica mais comum dos cães e não é uma doença específica, pois pode ser causada por diferentes etiologias, como genética, estrutural ou desconhecida. Inicia-se a terapia com anticonvulsivantes em pacientes com crises agrupadas ou estado epiléptico, antes mesmo da causa ser elucidada. O fenobarbital (FB) é a fármaco de primeira escolha como terapia anticonvulsivante. Recomenda-se a dose inicial de 2,5 mg/kg a cada 12 horas, que leva de 10 a 15 dias para atingir concentração sérica estável. Em animais que apresentam convulsões agrupadas ou estado epiléptico, após *bolus* de diazepam na dose 0,5-1mg/kg pela via intravenosa, o FB pode ser administrado na dose de ataque 15-20 mg/kg pelas vias intravenosa, intramuscular ou oral, dividida em múltiplas doses de 3-5 mg/kg ao longo de 24-48 horas, para se alcançar a concentração sérica desejada de forma mais rápida. A concentração sérica pode ser mensurada um a três dias após essa dose de ataque. Realizou-se um estudo clínico prospectivo e transversal em cães com o objetivo de comparar a concentração sérica de fenobarbital obtida após 48 horas da a administração do fenobarbital na dose de 3mg/kg/TID (D2) com aquela obtida 15 dias após o momento do início da terapia (D15). Também verificou se há correlação entre as doses de fenobarbital e o efeito sobre as enzimas hepáticas, alanino aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA), albumina, triglicérides, colesterol, ureia e creatinina. Para isso, foram estudados 22 cães, de várias raças e idades e dos dois sexos (fêmeas e machos) apresentados ao Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo por ocasião da primeira crise convulsiva e que não haviam sido submetidos a nenhum tratamento prévio com o fármaco. Os achados do estudo mostraram que houve uma estabilidade entre as concentrações séricas do FB em D2 e D15. As concentrações de FA, colesterol e ureia apresentaram um aumento após 15 dias de tratamento, porém a ureia estatisticamente não teve diferença entre a primeira e última dosagem. Concluiu-se que o regime de dose de ataque é benéfico e seguro para pacientes com crises convulsivas como uma opção adicional para o

clínico que trata casos epilépticos potencialmente desafiadores por serem emergências.
Palavras-chave: Barbitúricos. Tratamento. Emergência. Cão.

ABSTRACT

SILVA, A.M.G SILVA, A.M.G **Evaluation of serum concentration of phenobarbital after administration of high doses in patients with cluster seizure or status epilepticus.** [Avaliação da concentração sérica de fenobarbital após administração de doses altas em pacientes com crises convulsivas agrupadas ou em estado epiléptico]. 2019. 68 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Seizure is the most common neurological manifestation in dogs and is not a specific disease as it can be caused by different etiologies such as genetic, structural or idiopathic. Anticonvulsant therapy is initiated in patients with cluster seizures or status epilepticus, even before the cause is elucidated. Phenobarbital is the first line drug choice as anticonvulsant therapy. The recommended starting dose of 2.5 mg/kg every 12 hours. and it takes 10 to 15 days to achieve stable serum concentration. In animals presenting with cluster seizures or status epilepticus, phenobarbital may be administered at the attack dose of 15-20 mg/kg intravenously, intramuscularly or orally, divided into multiple doses of 3-5 mg/kg over 24-48 hours to reach the desired serum concentration faster. Serum concentration of phenobarbital can be measured in 1 to 3 days after the initial attack dose. A prospective cross-sectional clinical trial was performed in dogs to compare the phenobarbital serum concentration obtained 48 hours after the administration of phenobarbital at a dose of 3mg/kg TID (D2) to that obtained 15 days after institution of therapy (D15). The correlation between phenobarbital doses and the effect on liver enzymes (ALT and ALP), albumin, triglycerides, cholesterol, urea and creatinine was also evaluated. The study included 22 dogs of different breeds, age and gender presenting to the Veterinary Teaching Hospital of the University of São Paulo during the first seizure episode and who had not undergone any previous treatment with phenobarbital. Results demonstrated a stability in serum concentration of phenobarbital between D2 and D15. Levels of ALP, cholesterol and BUN increased after 15 days of treatment, but BUN levels were not statistically significant. In conclusion, this dosing regimen of phenobarbital appears to be beneficial and safe option for the clinician treating potentially challenging epileptic cases.

Keywords:. Barbiturates. Treatment. Emergency.Dogs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Instrumentos necessários para realização do exame neurológico; da esquerda para a direita, plexímetro, pinça hemostática e foco luminoso.....30

Figura 2 - Fotografia do aparelho IMMULITE® 1000 Laboratório Clínico do VCM/HOVET/FMVZ-USP.....35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Testes realizados para avaliação de nervos cranianos (NCs) e pares testados em cada manobra - São Paulo, 2019.....32

Tabela 2 - Descrição dos 22 cães do estudo segundo raça, sexo, idade e peso - São Paulo, 2019.....38

Tabela 3 - Descrição do exame neurológico dos 22 cães do estudo - São Paulo, 2019.....40

Tabela 4 - Estatística descritiva dos valores bioquímicos de sete cães que participaram do estudo em duas coletas (D0 e D2)- São Paulo, 2019....41

Tabela 5 - Estatística descritiva dos valores bioquímicos de 15 cães que participaram do estudo em três coletas (D0, D2 e D15) - São Paulo, 2019.....42

Tabela6 - Análise inferencial de peso e valores bioquímicos (média ±desvio padrão) em relação a administração de fenobarbital (FB) a cães epilépticos e valor de *p* das comparações entre dois tempos (D0 e D2) - São Paulo, 2019.....43

Tabela 7 - Análise inferencial de peso e valores bioquímicos (média ± desvio padrão) em relação à administração de fenobarbital a cães epilépticos e valor de *p* das comparações entre três tempos (D0, D2 e D15) - São Paulo, 2019.....43

Tabela 8 - Descrição da dosagem sérica de fenobarbital de 22 cães que participaram do estudo - São Paulo, 2019.....47

Tabela 9 - Estatística descritiva da concentração sérica no D2 e D15 dos 15 cães do estudo - São Paulo, 2019.....47

Tabela 10 - Análise inferencial da concentração de FB (média ± desvio padrão) em relação a administração de fenobarbital a cães epilépticos e valor de *p* das comparações entre três tempos (D0, D2 e D15) - São Paulo, 2019.....48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Representação pelo gráfico Box-plot (mediana, percentil 25%, percentil 75%, valores mínimos e máximos) dos valores da atividade enzimática da fosfatase alcalina (FA) de 15 cães do protocolo experimental no D0, D2 e D15. São Paulo - 2019.....44

Gráfico 2 - Representação pelo gráfico Box-plot (mediana, percentil 25%, percentil 75%, valores mínimos e máximos) dos valores de concentração sérica de colesterol de 15 cães do protocolo experimental no D0, D2 e D15. São Paulo - 2019.....45

Gráfico 3 - Representação pelo gráfico Box-plot (mediana, percentil 25%, percentil 75%, valores mínimos e máximos) dos valores de concentração sérica de uréia de 15 cães do protocolo experimental no D0, D2 e D15. São Paulo - 2019.....46

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....17
2 REVISÃO DE LITERATURA.....19
3 OBJETIVO.....28
4 MATERIAL E MÉTODOS.....28
4.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS.....29
4.2 LOCAL.....29
4.3 ANAMNESE E EXAMES FÍSICO E NEUROLÓGICO.....29
4.4 COLETA DE SANGUE.....33
4.5 EXAMES LABORATORIAIS.....33
4.6 METODOLOGIA DA DOSAGEM SÉRICA DE FENOBARBITAL.....34
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....35
5 RESULTADOS.....36
5.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS.....36
5.2 ANIMAIS.....37
5.3 ANAMNESE E EXAMES FÍSICO E NEUROLÓGICO.....38
5.4 EXAMES LABORATORIAIS.....40
5.5 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE FENOBARBITAL.....46
6 DISCUSSÃO.....48
7 CONCLUSÃO.....57
REFERÊNCIAS.....58
APÊNDICES.....64

1 INTRODUÇÃO

A convulsão é a manifestação neurológica mais comum nos cães (PODELL et al., 2016; THOMAS & DEWEY, 2016) e decorre de uma atividade elétrica excessiva anormal originada nos neurônios do córtex cerebral, que pode ser atribuída a diversos distúrbios de função cerebral (BERENDT et al., 2015; PODELL et al., 2016; THOMAS & DEWEY, 2016).

Os termos epilepsia e convulsão não são sinônimos (THOMAS, 2010), sendo epilepsia uma condição neurológica crônica, caracterizada por recorrentes crises convulsivas (MONTEIRO, 2012; BERENDT et al., 2015), mas não é classificada como uma doença específica. A epilepsia pode ser primária ou secundária (THOMAS, 2010; THOMAS & DEWEY, 2016). A primária ou epilepsia idiopática é caracterizada por crises recorrentes, nas quais não é identificada nenhuma alteração de função ou morfologia cerebral que justifique o aparecimento das mesmas. Já a epilepsia secundária refere-se às crises convulsivas de etiologia conhecida, que podem decorrer de processos inflamatórios, infecciosos, degenerativos, alterações metabólicas, neoplasias, intoxicações, malformações, traumas, alterações vasculares ou hemorrágicas (THOMAS, 2010; THOMAS & DEWEY, 2016).

Crises convulsivas agrupadas ou estado epiléptico são os tipos de crises convulsivas mais ameaçadores e difíceis de controlar. Definem-se como crises agrupadas, dois ou mais eventos distintos dentro do período de 24 horas, enquanto que o estado epiléptico é a atividade convulsiva contínua com duração de mais de cinco minutos ou crises convulsivas recorrentes entre as quais o paciente não se recupere a consciência totalmente (DEWEY, 2006; BERENDT et al., 2015).

O processo diagnóstico para identificar a causa da crise convulsiva deve passar por várias etapas. Com a finalidade de descartar causas extracranianas, devem-se realizar exames físico e neurológico detalhados complementados por perfil bioquímico e hemograma. Posteriormente, se nenhuma alteração que justifique o quadro for identificada nos exames de sangue, devem-se buscar possíveis etiologias intracranianas, com a realização de exames de imagem avançada como tomografia computadorizada e ressonância magnética com coleta de líquido cefalorraquidiano (THOMAS, 2010; DE RISIO et al., 2015; THOMAS & DEWEY, 2016).

O objetivo da terapia anticonvulsivante é reduzir ou abolir as crises, diminuindo a gravidade do quadro, sem comprometer a qualidade de vida do animal devido aos

efeitos colaterais dos fármacos anticonvulsivantes, reduzindo, assim, a morbidade e a mortalidade relacionadas ao quadro (THOMAS & DEWEY, 2016; PODELL et al., 2016). A decisão de instituir tal terapia é baseada em alguns fatores, como: etiologia, risco de nova crise, tipo de crise e tolerância do responsável pelo animal aos efeitos colaterais dessa manifestação, principalmente relacionados com a fase de pós convulsão em que animal pode ficar cego, incoordenado ou agressivo temporariamente (BHATTI et al., 2015; PODELL et al., 2016). O recomendado pela literatura é que a terapia anticonvulsivante seja iniciada em pacientes que apresentam doença cerebral progressiva, crises convulsivas agrupadas, estado epiléptico e doença progressiva que estimule a crise convulsiva (BHATTI et al., 2015; THOMAS & DEWEY, 2016; PODELL et al., 2016).

Sabe-se que as crises convulsivas não tratadas tendem a aumentar duração e frequência, estimulando, concomitantemente, novos focos convulsivos (DEWEY, 2016). Assim, no primeiro momento, torna-se frequente na rotina clínica iniciar a terapia anticonvulsivante ao mesmo tempo em que se inicia a busca pelo diagnóstico (DEWEY, 2006).

O fenobarbital (FB) é a droga de primeira escolha, mais segura e eficaz para iniciar o tratamento anticonvulsivante nos cães (DEWEY, 2006; BHATTI et al., 2015; PODELL et al., 2016). O mecanismo de ação do fenobarbital baseia-se no aumento da resposta neuronal ao ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório (DEWEY, 2006; PODELL et al., 2016).

Sabe-se há mais de 30 anos, que o controle das crises convulsivas com o tratamento com o FB tem uma melhor correlação com a avaliação da concentração sérica do que com a dose administrada (FARNBACH, 1984b).

Recomenda-se a dose inicial de 2,5 mg/kg a cada 12 horas, que leva de 10 a 15 dias para atingir concentração sérica estável, após a administração oral. O nível terapêutico sérico de FB varia de 15 a 40 μg/L, no entanto, para os autores do consenso dos colégios americano e europeu, o valor de referência considerado adequado varia de 25 a 30 μg/L (FARNBACH, 1984a; POTSCHKA et al., 2015; PODELL et al., 2016).

Em animais que apresentam convulsões agrupadas ou estado epiléptico, o FB pode ser administrado na dose de indução 15-20 mg/kg pelas vias intravenosa, intramuscular ou oral, dividida em múltiplas doses de 3-5 mg/kg ao longo de 24-48 horas, para se alcançar a concentração sérica desejada de forma mais rápida. A

concentração sérica pode ser mensurada um a três dias após essa dose de ataque (BHATTI et al., 2015; PODELL et al., 2016). Não há, entretanto, na literatura científica trabalhos que tenham comprovado que concentrações séricas de fenobarbital são atingidas depois de uma dose de ataque, maior do que a dose inicial recomendada.

Além do mais, faltam evidências científicas que comprovem, por meio de avaliações séricas seriadas de FB, que o uso do mesmo, em dose e frequência mais elevadas, altere o desfecho do controle convulsivo de cães, por atingir a desejada concentração sérica de forma mais rápida. Com base nisso, esse trabalho se propõe a verificar se a administração de 3mg/kg de FB, a cada oito horas, por via intramuscular (IM) ou por via oral (VO), durante 48 horas, atinja concentrações séricas estáveis e terapêuticas para o controle da convulsão em cães.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A história dos distúrbios convulsivos pode ser dividida em três períodos, quais sejam: “inicial” (da antiguidade até o período medieval), "clássico" (da renascença até meados do século XIX) e "moderno", (com início no século XIX até 1970 quando um neurologista inglês publicou um seminário sobre convulsões).

O primeiro período, chamado de "inicial", inclui descrições de convulsões e auras, relacionadas com um ataque de vítimas humanas por um ser sobrenatural. Durante o período “clássico” houve muitos desenvolvimentos importantes na medicina, principalmente na área de anatomia e fisiologia, com um impacto importante na compreensão dos distúrbios convulsivos. Durante o período clássico inicial, explicações da função cerebral e das doenças cerebrais coexistiam junto com a crença do sobrenatural. Por volta do século XVIII e início do século XIX, no entanto, começou uma aprofundamento no conhecimento de diferentes tipos de convulsões e suas classificações e diferenciação da epilepsia de outros distúrbios neurológicos e psiquiátricos. No período “moderna”, com os estudos críticos do neurologista John Hughlings Jackson, iniciou-se uma notável transformação na compreensão médica e fisiológica das crises convulsivas. Essa mudança foi inicialmente conceitual, começando com o parecer de Jackson sobre “lesão de descarga”, uma ideia baseada em suas próprias correlações clínico-patológicas, e apoiada por experimentos em animais com estimulação elétrica do “córtex excitável”. O eletroencefalograma (EEG), durante a década de 1930 tornou essas descargas elétricas visíveis, pela primeira

vez; técnica essa que revolucionou rapidamente o entendimento, o diagnóstico, a classificação e o tratamento das convulsões e das epilepsias. O século XX testemunhou uma série de avanços tecnológicos, incluindo uma explosão de técnicas de neuroimagem, a criação de modelos animais que mimetizam epidemias humanas e síndromes epilépticas e a identificação de muitos canais iônicos e genes responsáveis por algumas síndromes genéticas da epilepsia (MILLETT, 2010).

Muitas das classificações, definições e terminologia utilizadas refletem as propostas mais recentes da organização internacional de epilepsia humana, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE). Desde 1964, a epilepsia e as crises epiléticas na medicina humana têm sido organizadas e categorizadas em um sistema de classificação e terminologia, publicado pela ILAE. A classificação dos tipos de crises, de 1985, e a classificação das epilepsias, de 1989, continuam a ser utilizadas em todo o mundo no tocante à epilepsia humana. No entanto, nos últimos anos, a força-tarefa de classificação da ILAE passou a atualizar e revisar continuamente a epilepsia, sendo que esses consensos são revisados regularmente a cada 5-10 anos, refletindo as melhorias constantes na compreensão sobre a doença, seu tratamento, comorbidades e complicações (ILAE).

A definição de convulsões epilépticas aceita pela ILAE em 2005 foi: “Uma ocorrência transitória de sinais e / ou sintomas devido à atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica no cérebro”, e a epilepsia foi definida como: “Um distúrbio do cérebro caracterizado por uma predisposição duradoura para gerar convulsões epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição; assim o termo epilepsia implica na ocorrência de pelo menos uma crise epiléptica. Em 2010, a ILAE refinou ainda mais as definições, propondo que a epilepsia deva ser considerada doença verdadeira do cérebro. Essas propostas não devem ser permanentes, mas fazem parte de uma transição para um sistema que permitirá, definitivamente, uma tradução significativa da compreensão científica para a classificação das epilepsias para fins clínicos e outros (ILAE, 2010).

Em medicina veterinária, várias propostas de classificação para epilepsia canina foram publicadas ao longo dos anos, refletindo sempre em parte as propostas atuais da ILAE. Permanece, no entanto, uma falta de consenso, uma "linguagem" comum, para a classificação e terminologia utilizadas entre neurologistas veterinários e humanos e neurocientistas, neurofarmacologistas e neuropatologistas. Estudos de epilepsia animal acompanham uma variedade de modificações das definições de

epilepsia e convulsão dos documentos de classificação do núcleo da ILAE (BERENDT et al., 2015).

A convulsão é a manifestação neurológica mais comum nos cães (PODELL et al., 2016; THOMAS & DEWEY, 2016); segundo estudos americanos a estimativa é de que 0,6 a 0,75% da população geral norte-americana de cães apresentam convulsão (VOLK, 2015). Inexistem estudos brasileiros que tenham determinado essa estimativa. Define-se convulsão como sendo uma atividade elétrica excessiva anormal, manifestando-se com alterações motoras, autonômicas e comportamentais (BERENDT et al., 2015; MELAND & CARRERA-JUSTIZ, 2018). Originada nos neurônios do córtex cerebral, pode ser atribuída a diversos distúrbios de função cerebral (HUFF & FOUNTAIN, 2011; BERENDT et al., 2015; PODELL et al., 2016; THOMAS & DEWEY, 2016). Convulsão não ocorre espontaneamente, em condições normais, pois a fisiologia neuronal mantem a membrana estabilizada, prevenindo descargas elétricas rápidas que iniciam a crise. Esta pode ser provocada em cérebros normais desde que algum evento desestabilize o processo. A propensão para ter uma convulsão pode resultar de anormalidades que afetam concentrações de íons, receptores neuronais, neurônios e células da glia, redes neuronais ou regiões cerebrais inteiras (HUFF & FOUNTAIN, 2011).

Os termos epilepsia e convulsão não são sinônimos (THOMAS, 2010). Epilepsia é uma doença cerebral crônica complexa caracterizada por recorrentes crises convulsivas (MONTEIRO, 2012; BERENDT et al., 2015); não classificada como uma doença específica, enquanto que pode ser primária ou secundária (THOMAS, 2010; THOMAS & DEWEY, 2016). A epilepsia primária ou idiopática decorre de crises convulsivas recorrentes onde não se identifica nenhuma alteração cerebral estrutural que justifique o aparecimento das mesmas. Já a epilepsia secundária refere-se às crises convulsivas de etiologia, que pode contemplar processos inflamatórios, infecciosos, degenerativos, alterações metabólicas, neoplasias, intoxicações, malformações, traumas, alterações vasculares ou hemorrágicas (THOMAS, 2010; BERENDT et al., 2015; THOMAS & DEWEY, 2016; MELAND & CARRERA-JUSTIZ, 2018).

As convulsões podem ser classificadas conforme sua apresentação em focal, generalizada ou focal com generalização (BERENDT et al., 2015; FALCO-WALTER, et al., 2018; MELAND & CARRERA-JUSTIZ, 2018). As convulsões generalizadas envolvem os dois hemisférios. Ocorrem perda da consciência, salivação, defecação,

liberação de urina e atividade motora; podendo manifestar-se por crises de ausência, mioclônica, tônica ou tônico-clônica (BERENDT et al., 2015; SCHEFFER et al., 2017; FALCO-WALTER, et al., 2017; MELAND & CARRERA-JUSTIZ, 2018). A maioria das convulsões observadas em cães e gatos pode ser caracterizada como convulsões motoras, generalizadas, tônico-clônicas, do tipo "grande mal" (MELAND & CARRERA-JUSTIZ, 2018). O termo tônico refere-se a uma rigidez sustentado dos músculos que comumente acompanha muitas convulsões, enquanto que o termo clônico significa movimentos rítmicos ou movimentos bruscos dos músculos. Assim, quando se descreve uma crise convulsiva tônico-clônica, define-se com precisão uma convulsão com rigidez muscular inicial do corpo e extremidades, seguida por contrações rítmicas de grupos musculares (HUFF & FOUNTAIN, 2011).

Elucidam-se convulsões focais como distúrbios uni ou multifocais bem como crises que envolvem um hemisfério. Vários tipos de crises podem ocorrer, incluindo crises focais com preservação da consciência, crises focais sem preservação da consciência, crises focais motoras, crises focais não motoras e crises focais com evolução para tônico-clônicas (SCHEFFER et al., 2017; FALCO-WALTER, et al., 2018; MELAND & CARRERA-JUSTIZ, 2018).

Crises convulsivas agrupadas ou estado epiléptico, são os tipos de crises convulsivas mais ameaçadores e difíceis de controlar (DEWEY, 2006; MELAND & CARRERA-JUSTIZ, 2018). Definem-se como crises agrupadas, dois ou mais eventos distintos dentro do período de 24 horas, enquanto que o estado epiléptico é a atividade convulsiva contínua com duração de mais de cinco minutos ou crises convulsivas recorrentes entre as quais o paciente não recupere a consciência totalmente (DEWEY, 2006; BERENDT et al., 2015; MELAND & CARRERA-JUSTIZ, 2018). O estado epiléptico pode chegar a durar mais de 30 minutos seguidos de crises convulsivas. Esses eventos são considerados emergências, pois não cessam espontaneamente (HUFF & FOUTAIN, 2011).

Há uma prevalência alta para a ocorrência de estado epiléptico ou convulsão agrupada em pacientes com epilepsia não tratados (MONTEIRO et al., 2012).

O tipo de crise convulsiva, focal ou generalizada, crise convulsivas agrupadas ou estado epileptico, não sugere a etiologia (DE RISIO et al., 2015)

O episódio convulsivo é chamado de *ictus* e a fase que sucede o evento é chamada de *pós-ictus,* fase esta, em que o cérebro recupera sua função normal. A fase *pós-ictus* pode ser muito curta ou durar várias horas ou dias. Tipicamente, o

animal apresenta-se desorientado, pode apresentar anormalidades comportamentais (vocalização, andar compulsivo e agressividade), cegueira, ataxia, fome ou sede, exprimir a necessidade de urinar, defecar ou parecer exausto e dormir por mais tempo. Já a fase prodrômica anuncia o início de uma crise epiléptica, mas não faz parte dela. É um evento de longa duração (de horas a dias) e não deve ser confundido com sinais de convulsão de início focal que são eventos muito breves, de segundos a minutos (BERENDT et al., 2015). Aura é comumente usada para se referir a qualquer sintoma subjetivo premonitório ou sensação que o paciente experimenta antes de uma convulsão, já com alterações no eletroencefalograma (HUFF & FOUNTAIN, 2011).

Quando um paciente apresenta-se com crises convulsivas, o médico veterinário clínico terá que passar por várias etapas decisivas até estabelecer o diagnóstico confirmatório de que o evento relatado ou observado é de fato uma convulsão, distinguindo-o de uma variedade de diagnósticos diferenciais possíveis (DE RISIO et al., 2015; SCHEFFER et al., 2017). Estes incluem síncope, crise vestibular, mioclonias e cataplexias (DE RISIO et al., 2015). Esse passo do diagnóstico já deve estar estabelecido antes da classificação do tipo de crise convulsiva. Igualmente importante é a identificação da etiologia da convulsão, que deve estar na mente do médico veterinário em todos os passos do processo diagnóstico (SCHEFFER et al., 2017).

Definindo-se o evento como uma crise convulsiva, a busca pela causa deve passar por várias etapas. Com a finalidade de descartar causas extracranianas, devem-se realizar exames físico e neurológico detalhados, seguidos por perfil bioquímico e hemograma. Posteriormente, para as etiologias intracranianas, a realização de exames de imagem avançada, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética com coleta de líquido cefalorraquidiano, são indicados visando o diagnóstico definitivo (THOMAS, 2010; THOMAS & DEWEY, 2016).

Embora os mecanismos fisiopatológicos de alguns tipos de epilepsia sejam conhecidos, tratamentos semelhantes têm o objetivo de interromper convulsões ou reduzir a tendência à ocorrência, independentemente da causa. Anticonvulsivante é o termo para qualquer medicação usada no tratamento de crises convulsivas (HUFF & FOUNTAIN, 2011).

O objetivo da terapia é reduzir ou abolir as crises convulsivas, melhorando a gravidade do quadro, sem comprometer a qualidade de vida do animal, devido aos efeitos colaterais dos fármacos anticonvulsivantes e, assim, reduzir a morbidade e a

mortalidade relacionadas com o quadro (THOMAS & DEWEY, 2016; PODELL et al., 2016).

A decisão de começar a terapia anticonvulsivante é baseada em alguns fatores como: etiologia, risco de nova crise, tipo de crise, tolerância do responsável pelo animal e aos efeitos colaterais dessa manifestação (BHATTI et al., 2015; PODELL et al., 2016). O recomendado pela literatura é iniciar a terapia anticonvulsivante em pacientes que apresentam doença cerebral progressiva, crises convulsivas agrupadas ou estado epiléptico, duas ou mais crises em um intervalo menor que seis meses, *pos-ictus* com manifestações clínicas graves ou que dure por de mais de 24 horas e crises que venham aumentando duração e frequência (BHATTI et al., 2015; THOMAS & DEWEY, 2016; PODELL et al., 2016). Sabe-se que as crises convulsivas não tratadas tendem a aumentar sua duração e frequência, estimulando, concomitantemente, novos focos convulsivos. Assim sendo, no primeiro momento, é frequente na rotina clínica iniciar a terapia anticonvulsivante ao mesmo tempo em que se inicia a busca pelo diagnóstico definitivo (DEWEY, 2006). É contra-indicado o início da terapia após um episódio único, o qual não atenda os critérios retro-referidos, pois pode gerar resistência ao fármaco (PODELL et al., 2016).

Os anticonvulsivantes mais utilizados na medicina veterinária são fenobarbital, imepitoína, diazepam, brometo de potássio, levetiracetam, zonisamida e topiramato (DEWEY, 2006; BOOTHE et al., 2012; CHARALAMBOUS et al., 2014; BHATTI et al., 2015; MUÑANA et al., 2015; PODELL et al., 2016).

O fenobarbital (FB) é o fármaco de primeira escolha, mais seguro e eficaz para iniciar o tratamento anticonvulsivante nos cães (DEWEY, 2006; BOOTHE et al., 2012; PODELL et al., 2016). Sessenta a oitenta por cento dos pacientes cessam as crises convulsivas somente com monoterapia de fenobarbital (BOOTHE et al., 2012; FARNBACH, 1984; SCHWART-PORSCHE, 1985), cujo o mecanismo de ação se baseia no aumento da resposta neuronal ao ácido gama-aminobutírico (GABA), diminuindo o influxo de cálcio e inibindo os efeitos do glutamato (DEWEY, 2006; PODELL et al., 2016).

O GABA é o neurotransmissor inibitório mais comum e é o local de ação de muitos fármacos usados para cessar as convulsões. A ativação do receptor de GABA impede a excitação neuronal em circunstâncias normais. Em algumas etiologias, a inibição do GABA pode estar prejudicada e os fármacos que melhoram o GABA restauram o equilíbrio. Mesmo quando a fisiopatologia da doença não prejudica o

mecanismo de ação do GABA, o aumento da sua inibição, durante uma convulsão ou para evitar novos eventos, é útil porque pode superar o excesso de excitação gerada em uma convulsão (HUFF & FOUNTAIN, 2011).

O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais comum e medeia o excesso de excitação via receptor do subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Isso é, sem dúvida, de suma importância e é o local de ação mais lógico para os anticonvulsivantes. No entanto, os antagonistas de NMDA clinicamente úteis não obtiveram grande sucesso, provavelmente porque os medicamentos que afetam esse sistema têm outros efeitos que afetam a aprendizagem e a memória (HUFF & FOUNTAIN, 2011).

O FB é um indutor do citocromo P450, devido sua metabolização hepática (HOJO et al., 2002; DEWEY, 2006; PODELL et al., 2016). Todavia, a hepatotoxicidade significativa é incomum, mas de ocorrência mais provável quando a concentração sérica máxima de FB está no limite superior da faixa terapêutica (DAYRELL-HART, 1991). Alterações nos valores de fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamil transferase (GGT) podem ocorrer devido à indução enzimática hepática, provocada pela terapia com o fenobarbital, no entanto, valores anormais de albumina, aspartato aminotransferase (AST), bilirrubinas e ácidos biliares não devem ser esperados por indução enzimática e, portanto, devem ser investigados (MULLER, et al., 2000).

O controle das crises convulsivas com o tratamento com o FB tem uma melhor correlação com a avaliação da concentração sérica do que com a dose administrada (FARNBACH, 1984a). Devido à importância da monitoração sérica dos medicamentos anticonvulsivantes, principalmente do fenobarbital, novos e melhores métodos são constantemente estudados. Há uma grande variedade de técnicas disponíveis nos laboratórios para a quantificação do fenobarbital sérico, tais como: radioimunoensaio, cromatografia, ensaio imunoenzimático, ensaio de imunofluorescência e imunoensaio de polarização fluorescente (MULLER et al., 2000; MONTEIRO et al., 2009; MUÑANA et al., 2015). Devido à importância da avaliação sérica de fenobarbital, por ser também a droga mais usada para tratar epilepsia em humanos, já há pesquisadores estudando a avaliação da concentração sérica a partir de outros materiais biológicos, como a urina (LI et al., 2011).

Na rotina clinica, os critérios mais importantes para solicitar a dosagem sérica de fenobarbital são cães iniciando o tratamento ou nos quais houve recentemente uma

mudança na dose (primeira categoria) e cães em que a epilepsia é mal controlada na dose atual ou que requerem altas doses para controlar as convulsões (segunda categoria). Na primeira, as concentrações séricas de fenobarbital são medidas para garantir que estejam recebendo doses adequadas e, na segunda, são medidas para garantir que não tenham concentrações sub-terapêuticas ou prejudicialmente altas ou para investigar se eles podem ser refratários ao tratamento com fenobarbital (MONTEIRO et al., 2009).

No trabalho de Levitski & Trepanier, et al. (2000), utilizaram-se cães de diferentes raças, idades e sexo, em tratamento com terapia anticonvulsivante com FB, para concluir que o momento de escolha da coleta da concentração sérica de FB não interfere no resultado e na interpretação.

O fenobarbital tem longa meia-vida de eliminação, supostamente na faixa de 40 a 90 horas em cães (RAVIS et al., 1984; LEVITSKI & TREPANIER, 2000; HOJO et al., 2002; DEWEY, 2006). Essa longa meia-vida de eliminação torna relativamente fácil manter concentrações séricas terapêuticas durante o dia e com isso são esperadas flutuações mínimas entre as concentrações do fármaco e pico sérico quando o mesmo é administrado a cada 12 horas (LEVITSKI & TREPANIER, 2000).

O FB é um potente indutor da atividade enzimática microssomal hepática, a citocromo P450 (HOJO et al., 2002; DEWEY, 2006). Em vista disso, o seu uso crônico pode acelerar sua eliminação como também de outras drogas com metabolização hepática (LEVITSKI & TREPANIER, 2000; HOJO et al., 2002; DEWEY, 2006; BOOTHER, et al., 2012). Sabe-se que esse grau de indução é dose dependente (RAVIS et al., 1989). Nos pacientes que fazem uso crônico de fenobarbital, sugere-se um acompanhamento da concentração sérica pelo menos a cada três a seis meses (RAVIS et al., 1989; LEVITSKI & TREPANIER, 2000; DEWEY, 2006; BOOTHER, et al., 2012).

Após a administração de diazepam, na dose de 0,5-1mg/kg/ pela via intravenosa, recomenda-se dose inicial de 2,5 mg/kg a cada 12 horas (RAVIS et al., 1989; POTSCHKA et al., 2015; PODELL et al., 2016), que leva de 10 a 15 dias para atingir concentração sérica estável, após administração oral (POTSCHKA et al., 2015; PODELL et al., 2016). Ao definir que a concentração sérica se torna estável, isso significa, farmacologicamente, que ocorreu equilíbrio dinâmico do fármaco no organismo, em que a quantidade administrada em determinado período de tempo é igual á quantidade eliminada nesse mesmo período (FLORIO & SOUSA, 2006). A

amostra sanguínea só deve ser coletada após ter-se atingido o estado de equilíbrio dinâmico (POTSCHKA et al., 2015; PODELL et al., 2016).

O nível terapêutico sérico de FB varia de 15 a 40 μg/L, no entanto, para os autores do consenso dos colégios americano e europeu, o valor de referência considerado adequado varia de 25 a 30 μg/L (POTSCHKA et al., 2015; PODELL et al., 2016).

No início da terapia com o fenobarbital, são esperados alguns efeitos colaterais como: sedação, polifagia, ataxia, poliuria e polidpsia, o quais tendem a melhorar após duas semanas do início da administração. O efeito idiossincrático mais grave e raro do fenobarbital é desenvolvimento de anemia, trombocitopenia e neutropenia imunomediada, que podem aparecer com até seis meses do início da terapia e desaparecer ao suspender o fármaco (PODELL et al., 2016).

Em animais que apresentam convulsões agrupadas ou estado epiléptico, o FB pode ser administrado na dose de ataque 15-20 mg/kg pelas vias intravenosa, intramuscular ou oral, dividida em múltiplas doses de 3-5 mg/kg ao longo de 24-48 horas, para se alcançar a concentração sérica desejada de forma mais rápida. A concentração sérica pode ser mensurada um a três dias após essa dose de ataque (BHATTI et al., 2015; PODELL et al., 2016).

Houve um efeito global sobre a frequência de crises e a redução de efeitos colaterais nos cães que utilizaram o protocolo de administração do fenobarbital a cada oito horas. Além disso, relatou-se que todos os cães sofreram uma redução na gravidade dos efeitos colaterais dos medicamentos anticonvulsivantes, tais como sedação, ataxia, poliúria, polidipsia e polifagia. A mudança referida no regime de administração de fenobarbital pareceu afetar a frequência de crises e a gravidade dos efeitos colaterais, dois aspectos importantes no tratamento da epilepsia(STABILE et al., 2017).

Não há, entretanto, na literatura científica trabalhos que tenham comprovado que concentrações séricas de fenobarbital são atingidas depois de uma dose de ataque, maior do que a dose inicial recomendada.

Quando se avalia a percepção dos responsáveis sobre a qualidade de vida de animais que apresentam epilepsia idiopática, em que a única terapia instituída inclui as drogas anticonvulsivantes, descobre-se que frequência entre crises, como mais de uma crise por dia toda semana, e a presença de efeitos colaterais como sedação e incoordenação são os fatores mais importantes na redução da qualidade de vida

desses animais (WESSMANN et al., 2016). Acredita-se que controlar a frequência entre crises para menos de uma convulsão a cada três meses aumenta a satisfação do tutor em relação ao controle das crises (CHANG et al., 2006). A qualidade de vida do cuidador é afetada pelo cuidado com um cão epiléptico e representa uma parte importante do tratamento da convulsão, já que o impacto percebido não apenas interfere na qualidade de vida dos cães, mas também na qualidade de vida dos cuidadores. Essa relação provavelmente influencia na escolha do tratamento ou eutanásia (WESSMANN et al., 2016). Já foi relatado que a coleta de exames também é um fator de incômodo aos tutores desses animais. A frequência de administração não é desconfortável para os tutores (CHANG et al., 2006).

A melhora da frequência entre crises e efeitos colaterais com um regime de administração de fenobarbital a cada de oito horas, em pacientes indicados, pode ser uma solução simples para melhorar a qualidade de vida e o bem-estar geral (CHANG et al., 2006; STABILE et al., 2017).

3. OBJETIVO

Os objetivos do trabalho foram:

- comparar a concentração sérica de fenobarbital administrada na dose de 3mg/kg/TID e obtida após 48 horas com aquela obtida 15 dias após o momento do início da terapia com a administração do fármaco na dose de 2,5mg/kg/BID;
- verificar se há correlação entre as doses de fenobarbital e o efeito sobre enzimas hepáticas (ALT e FA), albumina, triglicérides, colesterol, ureia e creatinina.

4. MATERAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo clínico, prospectivo e transversal com cães, sendo que o período da coleta de dados foi de janeiro de 2017 a abril de 2019.

Foram incluídos no estudo cães de qualquer raça, peso, sexo e idade, apresentados ao Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo por ocasião da primeira crise convulsiva e que não haviam sido submetidos a nenhum tratamento anticonvulsivante.

Cães com hepatopatia já diagnosticada ou cujos resultados dos exames bioquímicos iniciais demonstraram alterações ou que, durante o protocolo experimental, tiveram de ser submetidos a tratamentos com medicações que induzem a enzima hepática p450, o que altera a dosagem de fenobarbital ou a resposta à terapia instituídos, não foram incluídos no projeto.

Todos os proprietários assinaram o termo de consentimento para a participação na pesquisa.

4.1. SELEÇÃO DO ANIMAIS

Foram recrutados 22 cães de ambos os sexos e várias raças, idades, e peso, atendidos no Serviço de Clínica Médica do Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo (HOVET/FMVZ-USP), com histórico de apresentar a primeira crise convulsiva e que ainda não haviam recebido nenhum tratamento anticonvulsivante.

Nos três momentos de coleta de sangue (D0, D2 e D15) foram registrados o peso do animal, dose de fenobarbital administrada ao paciente (mg/kg/dia), o horário da administração, medicações associadas, dados dos exames físico e neurológico e qualquer outra informação que pudesse se relacionar à metabolização do fenobarbital.

4.2 LOCAL

Os animais que chegavam para atendimento em qualquer um dos serviços do Hospital Veterinário da FMVZ - USP com relato de terem sofrido a primeira convulsão eram encaminhados ao Serviço de Clínica Médica/HOVET/FMVZ-USP, para realização da anamnese, exames físico e neurológico, bem como da coleta de sangue para hemograma, perfil bioquímico e concentração sérica de fenobarbital..

4.3 ANAMNESE, EXAMES FÍSICO E NEUROLÓGICO

Com os animais já identificados (raça, sexo, idade), a anamnese foi realizada de forma ampla, abordando todos os sistemas orgânicos, de maneira que, junto com a resenha do paciente, os dados pudessem ajudar a listar os diagnósticos diferenciais mais prováveis por trás da crise convulsiva.

A descrição da crise, bem como o relato da percepção do responsável sobre a ocorrência de manifestações clínicas sugestivas de síndrome cerebral (andar compulsivo, alteração de marcha, troca do dia pela noite e cegueira) ou indicativas de lesão multifocal (desvio lateral de cabeça, movimentos do globo ocular, disfagia e disfonia), foram solicitados na ocasião.

O exame físico foi realizado segundo as diretrizes de FEITOSA (2008) para avaliação do estado geral (bom, regular e ruim), avaliação da hidratação (normal ou desidratação leve, moderada, grave e gravíssima), exame de mucosas (normocoradas, cianóticas, congestas, hipocoradas e ictéricas), avaliação dos linfonodos (tamanho e consistência), auscultação pulmonar (sem alteração ou presença de crepitação), auscultação cardíaca (presença ou ausência de sopro graus 1 a 6) e dos parâmetros vitais: frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (mrm) e temperatura retal (^{0}C).

A realização do exame neurológico exigiu plexímetro, pinça hemostática e foco luminoso. O exame neurológico foi executado seguindo os seguintes autores Feitosa (2008) e Dewey et al. (2017).

Figura 1 - Instrumentos necessários para realização do exame neurológico; da esquerda para a direita, plexímetro, pinça hemostática e foco luminoso.

Fonte: arquivo pessoal.

Didaticamente, o exame neurológico é constituído de seis etapas:

1) avaliação do estado mental (consciência e comportamento);
2) avaliação da marcha e postura;
3) avaliação dos nervos cranianos;
4) avaliação dos reflexos espinhas;
5) avaliação das reações posturais;
6) palpação muscular de cabeça, membros e epaxial.

A avaliação do estado mental divide-se, como indicado, em observação da consciência e do comportamento do paciente. Na avaliação da consciência, investigam-se, principalmente, o funcionamento do sistema ativador reticular ascendente (SARA), grupo de neurônios presente no tronco encefálico e que se projeta para a região do córtex.

O estado de consciência é classificado em quatro níveis: alerta (paciente responde de forma adequada a estímulos ambientais), obnubilação ou depressão (animal está sonolento, mas despertável com estímulos sonoros, tácteis e olfatórios), estupor (paciente em estado de sono e responde apenas ao estímulo doloroso) e coma (paciente em estado de sono e não responde nem ao estímulo doloroso).

Para a avaliação do comportamento, questiona-se o tutor e respeito do comportamento esperado para a espécie, raça e idade, aliando a esse relato a observação do paciente no consultório. As mudanças de comportamento podem ser uma indicação de doença na região cortical ou tálamo-cortical.

No decurso do exame neurológico, a próxima etapa é a avaliação da marcha, durante a qual se deve verificar a presença de ataxias, claudicações, paresias ou plegias e movimentos anormais.

De forma concomitante, deve-se examinar a postura do paciente, sendo considerada normal a postura “em estação”. A partir desse modelo, deve-se observar posição dos olhos e da cabeça em relação ao corpo, posição do corpo em relação ao centro da gravidade e apresentações anormais de membros.

Para a investigação de alterações dos nervos cranianos são realizados alguns testes, demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 - Testes realizados para avaliação de nervos cranianos (NCs) e pares testados em cada manobra.

Teste (NCs)	Esq.	Dir.	Teste (NCs)	Esq.	Dir.
Ameaça (NCs II e VII, córtex e cerebelo)			Reflexo Palpebral (NCs V e VII)		
Tamanho e simetria pupilar (NCs II e III)			Sensibilidade Nasal (NCs V, VII e córtex cerebral)		
Reflexo pupilar fotomotor (NCs II e III ramo Parassimpátic)			Simetria Facial (NCs V e VII)		
Posição ocular (NCs VIII, III, IV, e VI)			Mm. Temporal / Masseter (NCs V)		
Reflexo oculocefálico (NCs VIII, III, IV e VI)			Mm. Expressão Facial (NCs VII)		
Nistágmo patológico (NCs VIII)			Inclinação da cabeça (NCs VIII)		
Tipo (horizontal, vertical ou rotatório) e direção da fase rápida (NCs VIII)			Historico disfonia, disfagia (NCs IX e X)		
Estrabiso posicional (NCs VIII, III, IV, e VI)			Simetria da Língua (NCs XII)		

Fonte: Dewey et al., 2016.

A próxima etapa do exame físico neurológico é a avaliação dos reflexos espinhais, que investiga a integridade dos arcos reflexos. Os reflexos avaliados são tônus extensor e flexor nos membros torácicos, e tônus extensor, flexor e patelar nos membros pélvicos. A partir da resposta obtida, eles são classificados em aumentados, normais, diminuídos ou ausentes. Verificou-se, também, a presença ou ausência do reflexo perineal e do reflexo cutâneo do tronco.

A seguir, procederam-se as reações posturais (posicionamento proprioceptivo e saltitamento), que avaliam a integridade do sistema proprioceptivo (aferente) desde a ponta dos membros até o córtex contralateral.

A última etapa do exame neurológico foi a palpação, visando detectar tumefação, atrofia, luxação, crepitação e regiões dolorosas. Palpam-se cabeça, coluna vertebral (musculatura epaxial) e membros. Nos pacientes não deambulatórios, investiga- a integridade das vias nociceptivas, divididas em transmissoras de dor superficial e profunda. A dor superficial é mais rápida, aguda e localizada na pele, enquanto que a dor profunda é mais lenta, dor do tipo queimação e mais difusa, por localizar-se em tecidos mais profundos.

Os exames físico e neurológico foram realizados em três momentos (D0, D2 e D15)), isto é: D0 (no primo atendimento, antes do início da terapia anticonvulsivantes), D2 (48 horas após o início da terapia) e D15 (15 dias do início do tratamento).

4.4 COLETA DE SANGUE

As amostras de sangue (aproximadamente 3 mL) foram obtidas por meio de punção de veia jugular ou safena com o animal previamente em jejum alimentar de 12 horas e, imediatamente após, acondicionadas em tubos da marca BD® contendo anticoagulante EDTA - ácido etilenodiamino tetracético (para a realização do hemograma completo) e contendo gel coagulante (para realização do perfil bioquímico), em temperatura ambiente. Os tubos contendo gel foram centrifugados a 4000 rpm (rotações por minutos) por quatro minutos para a obtenção do soro e realização de exames de bioquímica sérica (ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), triglicérides, colesterol, proteína total e albumina).

A coleta de sangue para a mensuração da concentração sérica de fenobarbital foi realizada no momento inicial antes da administração do fármaco (D0), após 48 horas da primeira administração da medicação (D2) e 15 dias após o início da terapia (D15). Realizou-se a punção da veia jugular ou safena (coletando-se aproximadamente 3 mL). As amostras foram armazenadas em tubos com gel para separação do coágulo e, após 15 minutos da coleta, o tubo foi centrifugado a 4.000 rpm durante quatro minutos. O soro foi armazenado em tubos do tipo Eppendorf e congelado à temperatura de – 80^0C até o momento da realização da quantificação sérica.

4.5 EXAMES LABORATORIAIS

O hemograma foi realizado em contador hematológico automático, para uso veterinário, da marca Mindray®, modelo BC2800 Vet, determinando-se as contagens totais de hemácias, leucócitos, hemoglobina, volume globular e plaquetas. A contagem diferencial de leucócitos foi realizada em esfregaços sanguíneos, feitos com sangue *in natura*, confeccionados no momento da coleta das amostras, e corados pela técnica de Rosenfeld.

Para a realização do perfil bioquímico completo, foi utilizado analisador bioquímico automático da marca LABTEST, modelo LABMAX 240. O perfil hepático incluiu atividade sérica da fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT) e dosagens séricas de proteína total e albumina. O perfil renal foi avaliado pela realização de dosagem sérica de ureia e creatinina.

Para a determinação das proteínas totais e albumina utilizaram-se os métodos colorimétricos do biureto e verde de bromocresol, respectivamente, de acordo com as recomendações do fabricante LABTEST (Lagoa Santa, Minas Gerais). A atividade enzimática da alanina aminotransferase (ALT) e da fosfatase alcalina (FA) foram determinadas segundo protocolo do fabricante Biosystems AS (Barcelona, Spain).

O perfil renal (concentração séricas ureia e a creatinina) foi avaliado de acordo com as recomendações dos fabricantes Diasys (Holzheim, Germany) e LABTEST (Lagoa Santa, Minas Gerais), respectivamente.

Todos esses exames foram realizados no Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica (VMC)/Hospital Universitário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP).

4.6 METODOLOGIA DA DOSAGEM SÉRICA DE FENOBARBITAL

No período de 9/01/17 a 20/04/19 foram coletadas amostras de sangue para dosagem sérica de fenobarbital de 22 cães atendidos no Serviço de Clínica Médica do HOVET/FMVZ-USP.

No protocolo de tratamento foi administrado diazepam (0,5 mg/kg, por via intravenosa), quando necessário, em dose única, como terapia inicial para remissão do episódio convulsivo nos pacientes que chegavam em crise, associado à administração de fenobarbital (3 mg/kg, por via intramuscular ou via oral, a cada 8

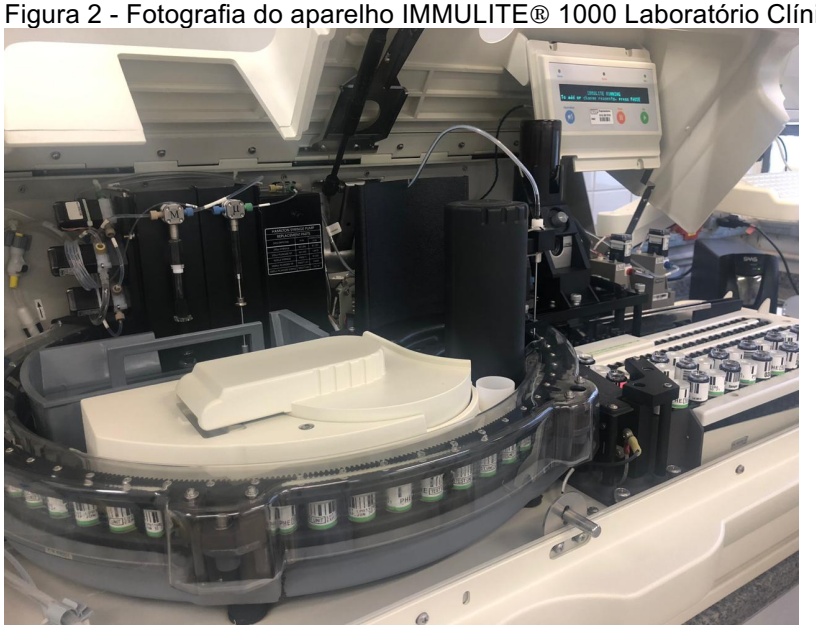
horas). No primo-atendimento, foi fornecido aos responsáveis dos animais, o fenobarbital, na forma farmacêutica comercial, Gardenal® 40mg/ml.

Após 48 horas do início da terapia, a dose de fenobarbital foi reajustada para 2,5 mg/kg, a cada 12 horas, por via oral.

Para cada cão foi realizada a coleta de sangue imediatamente antes da administração do fenobarbital (D0), após 48 horas da administração (D2) e 15 dias após a primeira administração do fenobarbital (D15), no total de três coletas por animal. Em todas as três coletas de sangue, os animais estavam em jejum alimentar de 12 horas, sem restrição hídrica.

A determinação de fenobarbital sérico de todos os cães foi realizada por meio do método de imunoensaio de polarização fluorescente, em aparelho IMMULITE®[1] 1000 com kit comercial LKPB1, conforme as recomendações do fabricante. As leituras foram realizadas no Laboratório Clínico do VCM/HOVET/FMVZ-USP.

Figura 2 - Fotografia do aparelho IMMULITE® 1000 Laboratório Clínico do VCM/HOVET/FMVZ-USP.



Fonte: Laboratório Clínico do VCM/HOVET/FMVZ-USP.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características dos animais (sexo, raça, idade e porte) foram analisadas por estatística descritiva.

[1] SIEMENS

Para as variáveis quantitativas, foram estimados média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil.

A comparação em dois tempos (DO e D2) de peso e dos parâmetros bioquímicos (concentrações séricas de proteína total, albumina, triglicérides, colesterol, ureia e creatinina e atividade sérica das enzimas ALT e FA) dos cães que não fizeram o tratamento até o final foi realizada, inicialmente pelo teste de Shapiro-Wilk no qual as amostras seguiam uma distribuição normal e, por serem amostras dependentes, foi utilizado o teste T pareado. Os parâmetros de ALT e ureia não aderiram à normalidade, motivo pelo qual foi utilizado o teste de Wilcoxon.

As comparações em três tempos (D0, D2 e D15) avaliaram as variáveis peso e parâmetros bioquímicos (concentrações séricas de proteína total, albumina, triglicérides, colesterol, ureia e creatinina e atividade sérica das enzimas ALT e FA) dos cães que completaram o estudo. Verificou-se, inicialmente, se as variâncias das amostras eram homogêneas com o teste de Bartlett. As concentrações de ALT, FA e triglicérides nos três tempos não apresentaram homogeneidade.

Para as amostras que apresentaram variações homogêneas utilizou-se a ANOVA de um fator para medidas repetidas, em que as médias em cada grupo foram comparadas. Para encontrar as diferenças exatas entre os tempos, utilizou-se o teste de Tukey. Para as amostras não homogêneas, utilizou-se o teste de Friedman, seguido do teste de múltiplas comparações.

Para a comparação das concentrações séricas de fenobarbital (D2 e D15), utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk no qual as amostras seguiam uma distribuição normal e por serem amostras dependentes, foi utilizado o teste T pareado.

Todas as análises estatísticas foram feitas pelo software R Core Team (2019)[2]. O valor de alfa estabelecido para considerar o resultado significante foi de 0,05 (α= 5% ou valor de $p < 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1. SELEÇÃO DO ANIMAIS

[2] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2019.

No total foram triados 82 animais que apresentavam possível convulsão, dos quais 30 já haviam iniciado terapia anticonvulsivante (50%), 20 (33,33%) não tiverem interesse em participar, apesar da queixa do primo-atendimento ser convulsão, cinco (8,33%) apresentavam crise vestibular, quatro (6,66%) síncope e um (1,6%) por apresentarem alteração do exame neurológico durante a avaliação em D2 e D15, impondo a necessidade de associação de outras medicações (glicocorticoides), que induzem a enzima p450 hepática.

5.2 ANIMAIS

Dos 22 animais que permaneceram no estudo, 13 (59%) eram fêmeas e nove (41%) machos, com idade mínima de dois anos e máxima de 18 anos (média de idade de 8,5 anos) e peso variando de 2,1 kg a 35 kg (média de 12,9 kg). Das 13 fêmeas, oito eram castradas e dos nove machos, cinco eram castrados. Segundo definição racial a distribuição dos animais incluídos no projeto foi: 10 (45,55 %) sem definição racial e 12 (54,54%) com definição racial. Destes, dois (9%) das raças Yorkshire, dois e Lhasa apso e um (4,5%) das raças: Jack Russel, Pinshcer, Poodle, Golden Retriever, Border Collie, Shih Tzu e Buldogue Francês.

Destes 22 animais, sete não completaram todo o período experimental de 15 dias, ou seja, foram analisadas as informações dos momentos D0 e D2 separadamente. Um animal veio a óbito (animal 18), quatro animais foram retirados pelos tutores do estudo (animais 16, 17, 20 e 22), dois animais tiveram crise após início do protocolo (animais 19 e 21), além do animal 21 que apresentou alterações do exame neurológico e um animal que não compareceu ao hospital no dia da última coleta (animal 20).

Não houve diferença estatística na avaliação dos pesos em dois tempos (D0 12,7 (6,7) kg e D2 13,0 (6,5) kg, p = 0,08) e três tempos (D0 12,9 (9,2) kg, D2 13,6 (9,2)kg e D15 13,9 (9,7) kg, p = 0,63).

Tabela 2: Descrição dos 22 cães do estudo segundo raça, sexo, idade e peso - São Paulo, 2019.

Animal (número)	Espécie	Raça	Sexo	Idade (anos)	Peso (kilograma)
1	Canino	Jack Russel	Macho	7	7,7
2	Canino	SRD	Macho	18	8,6
3	Canino	Yorkshire	Fêmea	12	2,1
4	Canino	SRD	Fêmea	2	6,5
5	Canino	Yorkshire	Macho	8	10
6	Canino	Poodle	Fêmea	14	4
7	Canino	SRD	Macho	15	19,9
8	Canino	Golden Retriever	Macho	6	31,2
9	Canino	SRD	Macho	2	11,5
10	Canino	Lhasa Apso	Fêmea	15	4,4
11	Canino	SRD	Fêmea	4	22,6
12	Canino	Lhasa Apso	Fêmea	8	8,6
13	Canino	SRD	Macho	4	23,7
14	Canino	Pinscher	Fêmea	9	7
15	Canino	Border Collie	Fêmea	3	22,4
16*	Canino	SRD	Fêmea	12	14,6
17*	Canino	SHH TZU	Fêmea	10	3,8
18*	Canino	SRD	Macho	12	25,2
19*	Canino	Buldogue Francês	Fêmea	1	9,9
20*	Canino	SRD	Macho	15	10,6
21*	Canino	SRD	Fêmea	18	12,8
22*	Canino	Husky Siberiano	Fêmea	3	11,9

Nota: SRD = sem raça definida; *Animais do grupo duas amostras (D0 e D2).

5.3 ANAMNESE, EXAMES FÍSICO E NEUROLÓGICO

Todos os animais do projeto chegaram para atendimento com queixa principal de convulsão e sem terapia anticonvulsivante prévia.

Ao exame físico nos três momentos de avaliação (D0, D2 e D15) os animas apresentavam-se hidratados, mucosas normocoradas, linfonodos palpáveis e sem alteração, auscultação pulmonar sem alteração, à auscultação cardíaca alguns animais apresentavam sopros, porém sem relevância clínica, parâmetros vitais de frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura dentro do intervalo normal para a espécie.

O exame neurológico revelou achados normais em 11 animais (50 %). Da outra metade dos animais estudados, e que apresentavam alteração ao exame neurológico,

um animal encontrava-se em estupor (animal 2), um com andar compulsivo (animal 6), um com compressão cefálica (animal 21), um com ameaça ausente em olho esquerdo (animal 3), oito com alterações de propriocepção (animais 2, 6, 7, 10, 17, 18, 20, 21) e 10 (animais 2, 6, 7, 10, 14, 17, 18, 19, 20, 21) apresentavam alterações em marcha (dor, ataxia e/ou tetraparesia).

Das alterações encontradas durante o exame neurológico inicial (D0), os animais 2 e 6 apresentaram alterações que sugerem doença estrutural cerebral. Todos os animais mantiverem exame neurológico inalterado nos três momentos de avaliação (D0, D2 e D15), com exceção do animal 21 que apresentou compressão cefálica na avaliação do exame neurológico em D2, por isso não permaneceu no grupo de três coleta, já que nesse momento foi necessário iniciar glicocorticoide devido à suspeita de doença cerebral estrutural.

Todos os animais com exceção do animal 19, chegaram no primo-atendimento com descrição pelo tutor de crise do tipo tônico-clônica. A descrição da crise do animal 19, era de crise do tipo focal.

As alterações verificadas durante o exame físico neurológico, encontra-se na tabela 3.

Tabela 3: Descrição do exame neurológico dos 22 cães do estudo - São Paulo, 2019.

Animal (número)	Consciência	Comportamento	Marcha	Postura	Nervos Cranianos	Reflexos Espinhais	Propriocepção	Palpação
1	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração
2	Estupor	Não avaliado	Tetraparesiao não ambulatória	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Ausente nos quatro membros	Dor difusa
3	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Ameaça OE ausente	Sem alteração	Normal	Dor cervical leve
4	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração
5	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração
6	Alerta	Andar compulsivo	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Propriocepção diminuida em MP'S	Dor moderada Toracolombar
7	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Propriocepção ausente em MP'S	Dor moderada toracolombar
8	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração
9	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração
10	Alerta	Normal	Tetraparesia ambulatória	Sem alteração	Normal	Cutâneo do tronco com início em T12	Ausente em MP esquerdo e diminuído em MP direito	Dor moderada toracolombar
11	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração
12	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração
13	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração
14	Alerta	Normal	Ataxia proprioceptiva MP's	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Dor leve em toracolombar
15	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração
16*	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração
17*	Alerta	Normal	Tetraparesia ambulatória	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Diminuída em MP'S	Dor moderada em cervical e toracolombar
18*	Alerta	Normal	Ataxia proprioceptiva nos 4 membros e paresia de MP'S	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Ausente nos 4 membros	Dor moderada em cervical e toracolombar
19*	Alerta	Normal	Ataxia proprioceptiva MP's	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração
20*	Alerta	Normal	Ataxia proprioceptiva MP's	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Diminuida em MP'S	Dor moderada Toracolombar
21*	Alerta	Pressão cefálica (na avaliação D2)	Tetraparesia ambulatória	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Diminuida nos 4 membros	Dor moderada cervical e toracolombar
22*	Alerta	Normal	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração	Normal	Sem alteração

Nota: MP= membros pélvicos; OE olho esquerdo. *Animais do grupo duas amostras (D0 e D2).

5.4 EXAMES LABORATORIAS

Todos os exames laboratoriais foram realizados nos três tempos (D0, D2 e D15) em relação ao início do tratamento com FB.

Os exames laboratoriais encontram-se nas tabelas abaixo:

Tabela 4 - Estatística descritiva dos valores bioquímicos de sete cães que participaram do estudo em duas coletas (D0 e D2)- São Paulo, 2019.

Variável	**Min**	**1º Q**	**Md**	*μ*	**3º Q**	**Max**
Proteína Total D0 (g/dL)	6,1	6,6	7,3	7,2	7,6	8,6
Proteína Total D2 (g/dL)	6,3	6,4	6,6	6,9	7,3	7,8
Albumina D0 (g/dL)	3,4	3,4	3,8	3,7	3,9	4,0
Albumina D2 (g/dL)	2,8	3,3	3,6	3,5	3,9	4,0
ALT D0 (U/L)	19,7	22,9	27,4	36,4	37,2	87,4
ALT D2 (U/L)	18,4	21,1	24,4	31,2	28,9	75,9
FA D0 (U/L)	11,0	30,6	48,3	51,7	67,5	106,0
FA D2 (U/L)	12,6	23,9	37,2	45,5	64,0	92,9
Triglicérides D0 (mg/dL)	38,2	45,7	85,6	79,8	96,4	150,5
Triglicérides D2 (mg/dL)	38,7	79,0	83,0	100,3	114,1	194,4
Colesterol D0 (mg/dL)	133,4	203,4	238,8	231,1	246,6	345,6
Colesterol D2 (mg/dL)	147,5	186,3	215,5	214,4	226,1	313,4
Uréia D0 (mg/dL)	17,5	29,0	38.7	44,6	52,2	93,8
Uréia D2 (mg/dL)	25,5	37,1	43,8	50,2	50,2	107,5
Creatinina D0 (mg/dL)	0,8	0,8	0,9	1,1	1,3	1,5
Creatinina D2 (mg/dL)	0,6	0,9	1,0	1,0	1,1	1,5

Nota: Min = mínimo; 1º Q = primeiro quartil; Md = mediana, μ= média; 3º Q = terceiro quartil e Max = máximo

Tabela 5 - Estatística descritiva dos valores bioquímicos de 15 cães que participaram do estudo nas três coletas (D0, D2 e D15) - São Paulo, 2019.

Variável	**Min**	**1º Q**	**Md**	*μ*	**3º Q**	**Max**
Proteína Total D0 (g/dL)	4,2	6,6	7,0	6,9	7,5	8,5
Proteína Total D2 (g/dL)	3,5	6,4	7,1	6,8	7,4	8,0
Proteína Total D15 (g/dL)	4,0	6,7	6,9	6,9	7,6	9,0
Albumina D0 (g/dL)	1,9	3,1	3,7	3,5	4,1	4,6
Albumina D2 (g/dL)	1,8	3,0	3,6	3,5	4,1	4,8
Albumina D15 (g/dL)	1,8	3,3	3,8	3,6	4,1	4,7
ALT D0 (U/L)	13,2	20,2	30,4	33,8	35,3	84,5
ALT D2 (U/L)	17,4	19,1	26,6	29,9	29,5	71,2
ALT D15 (U/L)	13,8	20,2	25,9	62,2	40,2	252,2
FA D0 (U/L)	6,4	17,4	26,1	40,7	42,0	128,1
FA D2 (U/L)	4,8	20,4	24,1	51,4	41,0	270,9
FA D15 (U/L)	12,6	24,2	47,9	115,5	59,6	537,9
Triglicérides D0 (mg/dL)	40,9	65,5	81,6	140,1	109,2	736,1
Triglicérides D2 (mg/dL)	31,0	84,2	143,6	150,8	175,5	355,9
Triglicérides D15 (mg/dL)	45,5	56,2	99,4	188,9	140,1	848,1
Colesterol D0 (mg/dL)	88,7	168,2	203,8	196,0	222,8	269,5
Colesterol D2 (mg/dL)	59,1	148,9	183,9	188,0	238,1	307,4
Colesterol D15 (mg/dL)	122,7	205,1	225,4	242,7	288,8	366,5
Uréia D0 (mg/dL)*	20,3	27,6	38,0	45,2	52,2	100,6
Uréia D2 (mg/dL)*	20,3	27,9	41,8	41,0	50,1	71,6
Uréia D15 (mg/dL)*	30,7	38,9	42,8	52,4	59,6	101,6
Creatinina D0 (mg/dL)*	0,6	0,7	0,9	0,9	1,0	1,5
Creatinina D2 (mg/dL)*	0,6	0,8	0,9	0,9	1,0	1,1
Creatinina D15 (mg/dL)*	0,6	0,9	1,0	1,0	1,1	1,5

Nota: Min = mínimo; 1º Q = primeiro quartil; Md = mediana, μ= média; 3º Q = terceiro quartil e Max = máximo

Tabela 6 - Análise inferencial de peso e valores bioquímicos (média ± desvio padrão) em relação a administração de fenobarbital (FB) a cães epilépticos e valor de *p* das comparações entre dois tempos (D0 e D2) - São Paulo, 2019.

Parâmetro	**D0**	**D2**	*p**
Peso (kg)	12,7 (6,5)	13,0 (6,5)	0,08
Proteína Total (g/dL)	7,2 (0,9)	6,9 (0,6)	0,25
Albumina (g/dL)	3,7 (0,3)	3,5 (0,5)	0,19
ALT (U/L)**	36,4 (23,5)	31,2 (20,3)	0,05
FA (U/L)	51,7 (34,7)	45,5 (30,9)	0,06
Triglicérides (mg/dL)	79,8 (40,4)	100,3 (49,2)	0,29
Colesterol (mg/dL)	231,1 (65,4)	214,4 (52,2)	0,17
Uréia (mg/dL)**	44,6 (25,2)	50,2 (26,7)	0,21
Creatinina (mg/dL)	1,1 (0,3)	1,0 (0,3)	0,58

NOTAS: *Valor de *p* obtido pelo teste t pareado. **Valor de p obtido pelo teste de Wilcoxon.

Tabela 7 - Análise inferencial de peso e valores bioquímicos (média ± desvio padrão) em relação à administração de fenobarbital a cães epilépticos e valor de *p* das comparações entre três tempos (D0, D2 e D15) - São Paulo, 2019.

Parâmetro	**D0**	**D2**	**D15**	*p**
Peso (kg)	12,9 (9,2)	13,6 (9,2)	13,9 (9,7)	0,63
Proteína Total (g/dL)	6,9 (1,0)	6,8 (1,1)	6,9 (1,3)	0,85
Albumina (g/dL)	3,5 (0,8)	3,5 (0,9)	3,6 (0,9)	0,85
ALT (U/L)**	33,8 (19,7)	29,9 (16,6)	62,2 (78,0)	0,11
FA (U/L)**	40,7 (39,7)[a]	51,4 (72,9)[a]	115,5 (166,2)[b]	<0,01
Triglicérides (mg/dL)**	140,1 (178,5)	150,8 (91,4)	188,9 (227,9)	0,61
Colesterol (mg/dL)	196,0 (52,7)[a]	188,0 (70,4)[a]	242,7 (71,1)[b]	0,01
Ureia (mg/dL)***	45,2 (25,4)[a,b]	41,0 (15,9)[a]	52,4 (23,2)[b]	0,01
Creatinina (mg/dL)***	0,9 (0,2)	0,9 (0,2)	0,9 (0,2)	0,72

NOTAS: *Valor de *p* obtido pelo teste ANOVA para medidas repetidas.** Valor de p obtido pelo teste de Friedman *** Comparação de parâmetros bioquímicos de 12 animais, devido aos valores faltantes. [a,b] Letras iguais na mesma linha correspondem a amostras iguais segundo o teste de Tukey ou o teste de múltiplas comparações.

A avaliação da atividade da fosfatase alcalina nos cães que participaram das três coletas (D0, D2 e D15) revela que não houve diferença nos valores encontrados D0 e D2, mas sua atividade enzimática é maior no D15, conforme observado no gráfico 1. Ainda assim, esses valores encontram-se dentro do intervalo normal esperado para a espécie.

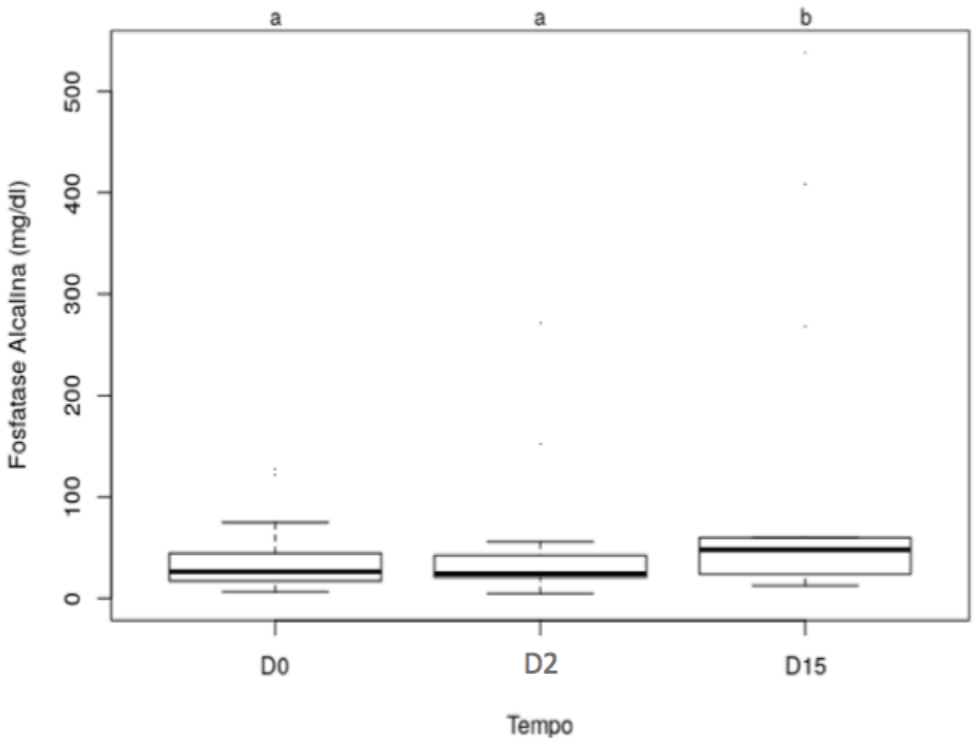


Gráfico 1: Representação pelo gráfico Box-plot (mediana, percentil 25%, percentil 75%, valores mínimos e máximos) dos valores da atividade enzimática da fosfatase alcalina (FA) de 15 cães do protocolo experimental no D0, D2 e D15. São Paulo - 2019.

A dosagem sérica de triglicérides e colesterol nos cães que participaram das três coletas (D0, D2 e D15) revela que a concentração sérica de colesterol foi maior em D15, como pode ser observado no gráfico 2. Ainda assim, esses valores encontram-se dentro do intervalo normal esperado para a espécie. Não houve diferença na dosagem sérica de triglicérides.

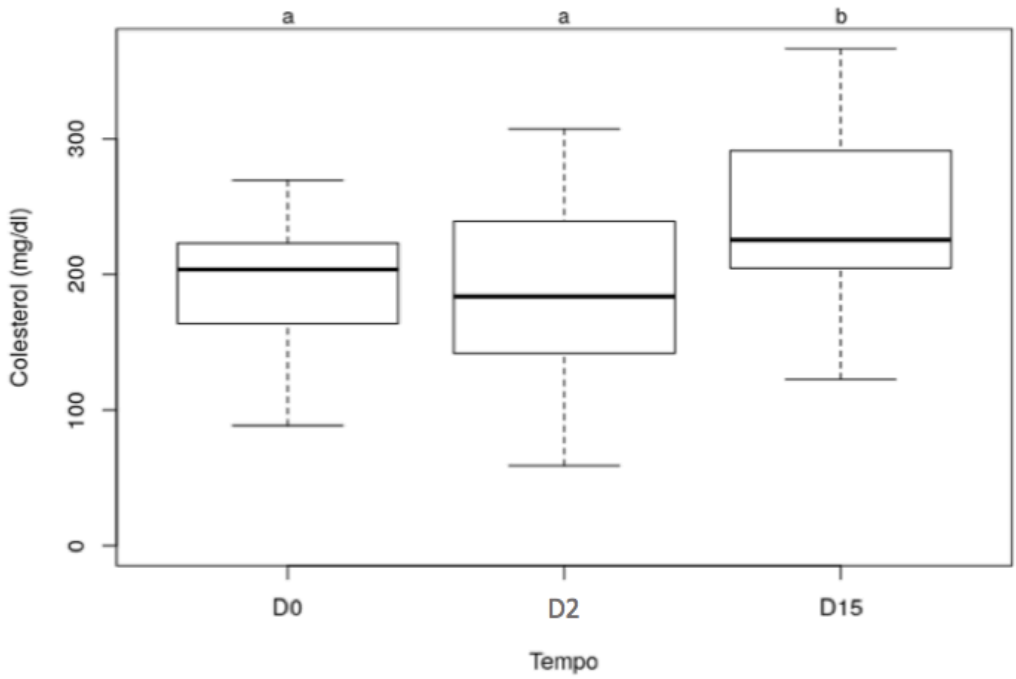


Gráfico 2: Representação pelo gráfico Box-plot (mediana, percentil 25%, percentil 75%, valores mínimos e máximos) dos valores de concentração sérica de colesterol de 15 cães do protocolo experimental no D0, D2 e D15. São Paulo - 2019.

A concentração sérica de ureia nos cães que participaram das três coletas (D0, D2 e D15) revela que o valor é maior em D15 do que em D2, porém a concentração sérica em D0 não mostrou diferença com D2 e D15, conforme observado no gráfico 3. Ainda assim, esses valores encontram-se dentro do intervalo normal esperado para a espécie.

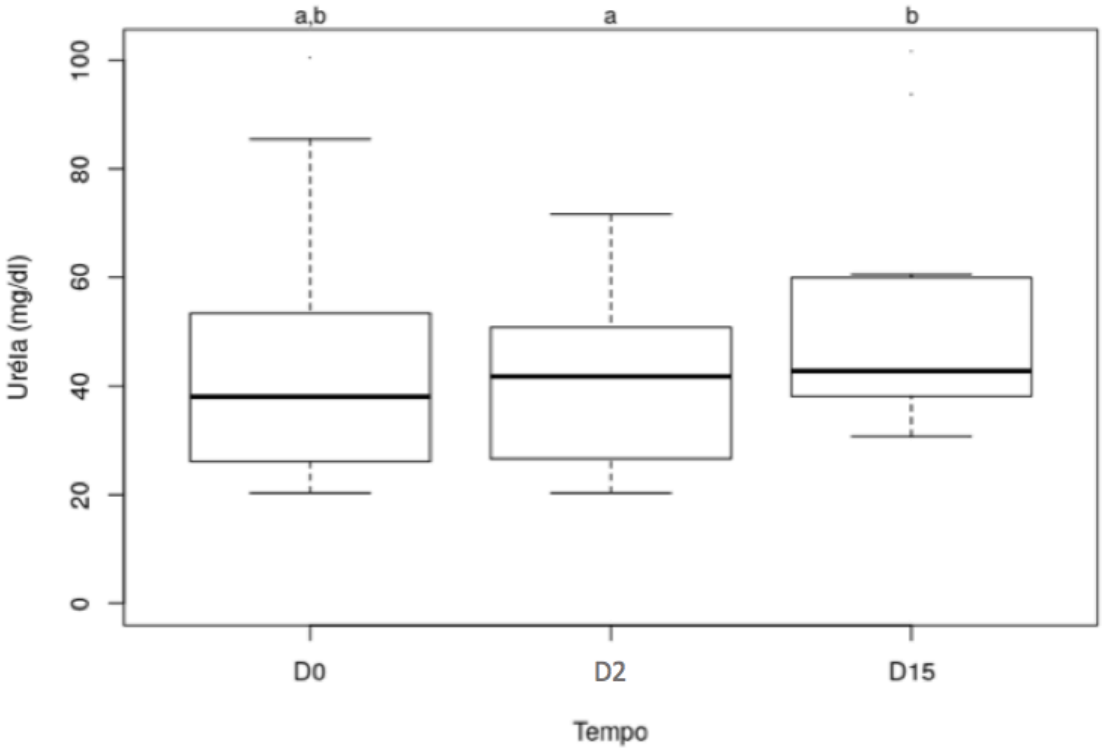


Gráfico 3: Representação pelo gráfico Box-plot (mediana, percentil 25%, percentil 75%, valores mínimos e máximos) dos valores de concentração sérica de ureia de 15 cães do protocolo experimental no D0, D2 e D15. São Paulo - 2019.

5.5 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE FENOBARBITAL

Os resultados da avaliação da concentração sérica de cada animal encontram-se na tabela 8.

Tabela 8 - Descrição da dosagem sérica de 22 cães que participaram do estudo - São Paulo, 2019.

Animal (número)	D0 - FB (μm/mL)	D2 - FB (μm/mL)	D15 - FB (μm/mL)
1	0	17,3	7,56
2	0	22,8	21,7
3	0	9,35	7,03
4	0	22,5	18
5	0	9,31	13,7
6	0	12,1	6,47
7	0	13,5	16,8
8	0	16,8	22,8
9	0	14,9	21,3
10	0	17	31,6
11	0	21,3	19,7
12	0	22,5	15
13	0	14,3	17,7
14	0	7,11	7,31
15	0	20,7	19,8
16	0	17,4	-
17	0	15,1	-
18	0	14,7	-
19	0	14,2	-
20	0	18,4	-
21	0	7,67	-
22	0	12,8	-

Tabela 9 - Estatística descritiva da concentração sérica no D2 e D15 dos 15 cães do estudo - São Paulo, 2019.

Variável	**Min**	**1º Q**	**Md**	*μ*	**3º Q**	**Max**
Fenobarbital D2 (*μ*g/mL)	7,1	13,7	16,9	16,6	21,2	22,8
Fenobarbital D15 (*μ*g/mL)	6,5	9,4	17,9	16,6	20,9	31,6

Nota: Mínimo (Min), primeiro quartil (1º Q), mediana (Md), média (*μ*), terceiro quartil (3º Q) e máximo (Max).

Na avaliação da concentração sérica de fenobarbital na comparação entre os dois tempos (D2 e D15) não revelou diferença estatística como evidenciado no Gráfico 4.

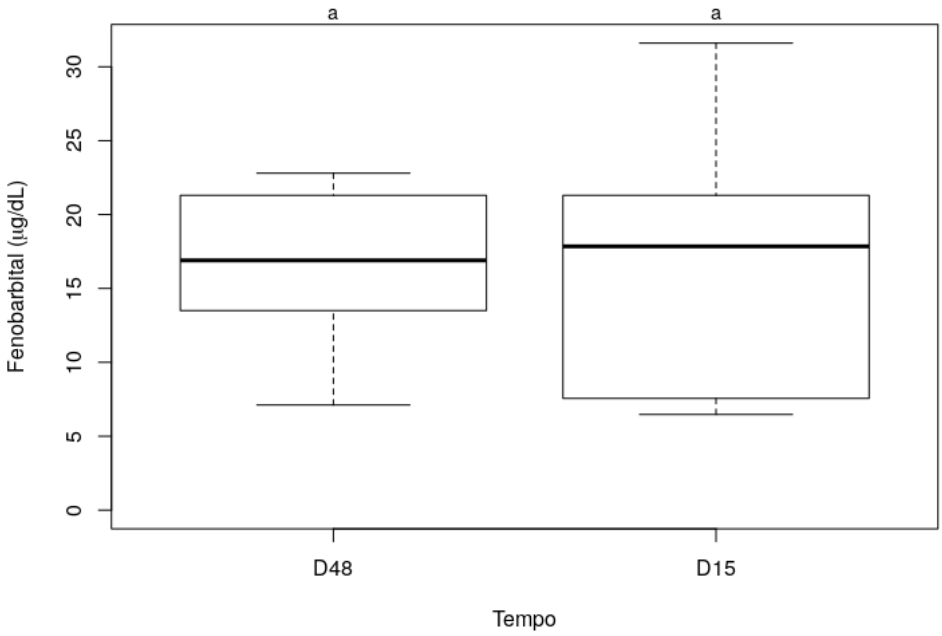


Gráfico 4 - Representação pelo gráfico Box-plot (mediana, percentil 25%, percentil 75%, valores mínimos e máximos) dos valores de concentração sérica de fenobarbital de 15 cães do protocolo experimento no D2 e D15. São Paulo - 2019.

Tabela 10: Análise inferencial da concentração de FB (média ± desvio padrão) de 15 animais em relação a administração de fenobarbital a cães epilépticos e valor de *p* das comparações entre três tempos (D0, D2 e D15) - São Paulo, 2019.

Parâmetro	D0	D2	D15	*p**
Fenobarbital (*µ*g/mL)	-	16,6 (5,0)	16,6 (7,3)	0,98**

NOTAS: *Valor de *p* obtido pelo teste T

6. DISCUSSÃO

A convulsão não é um diagnóstico e sim uma manifestação clínica de um distúrbio da atividade elétrica do córtex cerebral, causada por doenças extra ou intracranianas (THOMAS, 2010; BERENDT et al., 2015; PODELL et al., 2016; THOMAS & DEWEY, 2016). Quando o distúrbio convulsivo se apresenta como convulsões agrupadas ou estado epiléptico, a terapia anticonvulsivante é iniciada enquanto se busca o diagnóstico (BHATTI et al., 2015; THOMAS & DEWEY, 2016; PODELL et al., 2016).

Todos os animais do projeto chegaram para o atendimento com histórico de crises agrupadas ou estado epiléptico, o que justifica o início da terapia anticonvulsivante. No primeiro atendimento era realizada a anamnese, na qual era fundamental que se identificasse se não foi administrada nenhuma terapia anticonvulsivante prévia, o que foi confirmado pela ausência de fármaco na amostra de sangue coletada desses pacientes no D0.

Desde o momento em que o doente se apresenta com uma primeira crise epiléptica, o médico veterinário deve ter como objetivo determinar a etiologia responsável pela crise. Os dados de anamnese e dos exames físico e neurológico e os resultados dos exames de sangue representam o início dessa investigação. A partir destas informações, avalia-se a necessidade da realização de exames de imagem avançados como tomografia computadorizada ou ressonância magnética com coleta de líquido cefalorraquidiano. O eletrodiagnóstico, a exemplo do exame eletroencefalográfico, ainda não é uma realidade na rotina da clínica médica na medicina veterinária (THOMAS, 2010; DE RISIO et al., 2015; THOMAS & DEWEY, 2016). Idealmente, o exame de imagem avançado de escolha para buscar a etiologia da crise convulsiva é a ressonância magnética, quando disponível (LEVITSKI & TREPANIER, 2000). Como o HOVET/FMVZ-USP não conta com aparelho de ressonância magnética, essa investigação não foi considerada no estudo, que também não pretende discutir a etiologia dos episódios convulsivos, mas apenas a concentração sérica obtida do fármaco em análise.

Utilizaram-se os dados de resenha, anamnese e exame neurológico para identificar a possibilidade de o paciente exigir medicamentos que pudessem influenciar na metabolização do fenobarbital, o que era um critério de exclusão dos mesmos do estudo.

Devido à metabolização do fenobarbital ser hepática (HOJO et al., 2002; DEWEY, 2006; PODELL et al., 2016), optou-se por excluir pacientes, que precisaram iniciar o uso de glicocorticoides durante os 15 dias de avaliação. Dois pacientes do grupo experimental, animais 2 e 6 (tabela 2), iniciaram a terapia com anticonvulsivante no mesmo momento que houve a necessidade de iniciar o tratamento com glicocorticoide, pela suspeita de doença neurológica estrutural. Esses pacientes foram mantidos no estudo, mas, para isso, a administração do glicocorticoide foi feita na mesma dose e no mesmo intervalo de administração durante todo o período, para não influenciar na avaliação da concentração sérica do FB.

Também foram excluídos do estudo os pacientes que apresentassem alterações hepáticas que pudessem prejudicar a metabolização do FB ou impedir o início da terapia anticonvulsivante. Para isso, todos os animais do projeto fizeram como exame inicial o perfil hepático, avaliando a atividade enzimática de FA e ALT, como também a concentração sérica de albumina e bilirrubinas. Não foram encontradas variações nesses valores e, por esse critério, nenhum paciente foi excluído do estudo.

Crises convulsivas agrupadas ou estado epiléptico são manifestações convulsivas mais ameaçadoras e de difícil controle (DEWEY, 2006), justificando a necessidade de cessa-las de forma mais rápida. Optou-se por utilizar o fenobarbital por ser o medicamento anticonvulsivante de primeira escolha, mais seguro, eficaz e barato (DEWEY, 2006; BHATTI et al., 2015; PODELL et al., 2016). Considera-se a opção de usar uma dose de ataque de fenobarbital com a intenção de se alcançar de forma mais rápida a concentração sérica desejada (RAVIS et al., 1989)

O nível terapêutico sérico de FB varia de 15 a 40 μg/mL, no entanto, para os autores do consenso dos colégios americano e europeu, o valor de referência considerado adequado varia de 25 a 30 μg/mL (POTSCHKA et al., 2015; PODELL et al., 2016). De acordo com o trabalho do Farnabach (1984a), dos 42 cães que participaram da avaliação da concentração sérica com dose de 2,5mg/kg/bid, 20 (47%) não apresentaram mais crises convulsivas. O intervalo de concentração sérica de fenobarbital encontrado neste trabalho foi de 14 a 45μg/mL. No presente trabalho, apenas um dos animais avaliados apresentou concentração sérica de FB no intervalo de 25 a 30mg/L e, dos 22 animais deste estudo apenas dois (9%) tiveram crise convulsiva durante o período avaliado.

Além disso, a eficácia superior do FB foi demonstrada em um ensaio clínico randomizado comparando o FB ao brometo como terapia anticonvulsivante de primeira escolha em cães. Dos cães que receberam o fenobarbital, 85% tornaram-se livres de crises por seis meses, o que aconteceu com 52% dos cães nos quais foi administrado brometo. Esse estudo demonstrou uma maior eficácia do fenobarbital comparado ao brometo como monoterapia, proporcionando melhor controle das crises convulsivas e mostrando menos efeitos colaterais (BOOTHE et al.).

Cães com controle convulsivo adequado, mas cuja concentração sérica não esteja no intervalo desejado, não requerem um ajuste imediato, pois aquela dosagem

pode ser a suficiente para aquele animal em questão (BHATTI et al., 2015). Igualmente ao observado pelos autores retromencionados, no presente trabalho, apenas 50% dos pacientes tiveram o valor da concentração sérica dentro do intervalo terapêutico (15-40 μg/mL), apenas dois dos animais apresentaram crise convulsiva no curto período de tempo avaliado (15 dias), eficácia em 90% dos pacientes e o intervalo de concentração sérica encontrado nesse estudo foi de 6,5 a 31 μg/mL.

De acordo com Farnabach et al. (1984a), uma dose ideal inicial de fenobarbital é 2,5mg/kg/BID e que com esta dose inicial a concentração sérica aproximada de 15μg/mL é atingida em 15 dias. De acordo com Levitski & Trepanier (2000), para se chegar no intervalo desejado de 25 μg/mL e 30 μg/mL, doses mais altas de fenobarbital (4-5mg/kg/BID) devem ser administradas. No presente estudo, as doses utilizadas foram mais baixas (2,5-3mg/kg/BID), o que explica porque apenas 50% chegaram a 15μg/mL de concentração sérica e apenas um animal ficou com valor entre 25μg/mL e 30μg/mL.

Ravis et al. (1984) utilizaram seis cães saudáveis sem definição racial, administrando fenobarbital na dose de 2mg/kg/TID por cinco dias consecutivos. No sexto dia, o tratamento foi suspenso e coletou-se material para determinação da concentração sérica de fenobarbital 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 23, 35, 47, 59, 71, 43, 95, 107, 119 e 131 horas após a última dose, concluindo que 2mg/kg/TID é suficiente para se chegar à concentração sérica de 20 μg/mL; porém os autores não aguardaram completar 15 dias de tratamento para avaliar se essa concentração sérica se manteria a mesma. Esse trabalho foi inconclusivo em termos de variação farmacocinética devido ao tempo limitado de duração de tratamento, pois cinco dias não são insuficientes para se atingir o estado de equilíbrio dinâmico

Uma nova investigação foi realizada com uma dose de 5,5mg/kg/SID para se chegar ao mesmo valor de concentração sérica de 20μg/mL e nesse estudo a avaliação foi mais longa 30, 60 e 90 dias após o início da terapia (RAVIS et al., 1989). Demonstrou-se, também, no mesmo trabalho que dose diária de 11 mg/kg/SID atinge uma concentração sérica de 40 μg/mL.

Sendo assim, optou-se neste projeto trabalhar com a avaliação das concentrações séricas com uma dose mais alta do estudo do Ravis et al. (1984), e mantendo o mesmo intervalo entre as dosagens, definida em 3mg/kg/TID nas primeiras 48 horas do início da terapia, com o objetivo de cessar os episódios

convulsivos de forma mais rápida por alcançar concentrações séricas em níveis desejados e estáveis. Obteve-se estabilidade das concentrações séricas nos tempos D2 e D15 sendo que 90% dos animais não apresentaram crises convulsivas após o início da terapia.

Todas as amostras de soro para a avaliação da concentração sérica de fenobarbital foram armazenadas em freezer a -80^0 C até o momento do teste. O fenobarbital foi mensurado num aparelho comercial (IMULLITE 1000) de imunoensaio de polarização fluorescente já previamente validado para cães e utilizado por outros autores (MULLER et al., 2000; MONTEIRO et al., 2009; MUÑANA et al., 2015).

Como era esperado, os achados deste estudo mostraram uma estabilidade entre as concentrações séricas do D2 e D15. Os animais não haviam recebido medicação anticonvulsivante antes do estudo, por isso o D0 está com o valor zero (controle); após as primeiras 48 horas do início da terapia (D2), foi encontrada a presença de fenobarbital circulante na mesma concentração encontrada após 15 dias (D15), o que já é estabelecido pela literatura que é o tempo necessário para que o fenobarbital não apresente mais variações (POTSCHKA et al., 2015; PODELL et al., 2016). Além disso, 12 (55%) animais apresentaram dosagem sérica de fenobarbital dentro do intervalo terapêutico (15-40mg/ml) já nas primeiras 48 horas.

No trabalho do Levitski & Trepanier (2000), houve uma variação mínima nas concentrações séricas de fenobarbital ao longo de um intervalo das doses diárias nos cães epilépticos do estudo. Os resultados do estudo sugerem diretrizes práticas para monitorar as concentrações séricas a qualquer momento durante o intervalo de dosagem diária na maioria dos cães epilépticos. Os próprios autores sugerem, para um paciente refratário, realizar a avaliação sérica de fenobarbital seriada, tentando estimar a meia vida individual e com isso, o animal poderia beneficiar-se com a administração de fenobarbital a cada oito horas (LEVITSKI & TREPANIER, 2000). De acordo com Amaral & Larsson, 2006, o período ideal para a coleta da concentração sérica de fenobarbital seria entre 8 - 12 horas após a administração do fenobarbital, pois nesse período é o momento de pico de concentração do fármaco na corrente sanguínea. O objetivo do presente trabalho, foi avaliar numericamente as concentrações sérica, comparando se os valores da concentração sérica de fenobarbital dos animais no intervalo de tempo permaneceriam estáveis, devido a isso optou-se por manter o mesmo intervalo de forma individual para cada animal, sem a definição de um intervalo fixo.

Com base nesses dados, optou-se por coletar as amostras no intervalo entre doses, padronizando as três coletas sempre no mesmo intervalo para cada paciente. O próprio autor recomenda medir as concentrações séricas de fenobarbital a qualquer momento, durante o intervalo entre as dosagens diárias de fenobarbital com mesmo padrão (LEVITSKI & TREPANIER, 2000).

No trabalho de Stabile et al. (2017), os cães receberam uma dose de fenobarbital variando entre 3,5 a 8 mg/kg, duas vezes por dia, e a meia vida encontrada foi de 7,7 a 20 horas. O controle das crises foi considerado insuficiente em todos os cães e a dose de fenobarbital foi ajustada para três vezes ao dia, administrado na faixa de 2,7 a 5,6 mg/kg a cada 8 horas, resultando numa meia-vida acima de 30 a 43,6 horas em todos os cães, exceto um. Esse foi o primeiro trabalho publicado utilizando a dosagem do fenobarbital a cada 8 horas em cães. Neste estudo foram utilizados pacientes refratários com meia-vida menor que 20 horas na administração via oral.

No presente estudo, optou-se por iniciar o fenobarbital com frequência a cada oito horas no primeiro atendimento de pacientes com crises agrupadas ou estado epiléptico, já que essa é a principal causa de eutanásia nos animais que apresentam crises convulsivas (MONTEIRO et al., 2012; WESSMAN et al., 2016; STABILE et al., 2017).

Não foi feita a avaliação das concentrações séricas seriada dos animais do estudo para ver se seria possível encontrar o mesmo intervalo de meia-vida já anteriormente estabelecido para cães de 40 a 90 horas (RAVIS et al., 1984; LEVITSKI & TREPANIER, 2000; HOJO et al., 2002; AMARAL & LARSSON, 2006; DEWEY, 2006; STABILE et al., 2017).

O fenobarbital é rapidamente (2h) absorvido após a administração oral. As vias intravenosa ou intramuscular são opções parenterais para administração do fenobarbital. A farmacocinética da administração intramuscular não foi muito estudada em cães, porém em humanos essa via tem uma absorção similar à via oral, fato pelo qual se sugere a utilização da via intramuscular em cães também (BHATTI et al., 2015). Para facilitar a administrar em ambiente hospitalar, padronizou-se a administração pela via intramuscular ou pela via oral no primeiro atendimento.

De acordo com Dewey (2016), considera-se bem sucedido o tratamento anticonvulsivante quando a frequência entre crises diminui 50%. Dos 22 pacientes que participaram do projeto, apenas dois animais apresentaram crise convulsiva durante

o período avaliado, sendo necessário realoca-los para não interferirem nos dados, mas ainda não é possível assegurar que esse protocolo, apesar de estabilizar a concentração sérica seja capaz de controlar a crise convulsiva, devido avaliação ter sido realizada em curto período (15 dias). Poder-se-ia até extrapolar e deduzir que o tratamento foi efetivo, pois dos 22 pacientes, seja os que fizeram as três coletas ou não, somente dois apresentaram crise convulsivas durante o período de avaliação. Obteve-se um sucesso de controle de crises em 90% dos pacientes.

O FB é um potente indutor da atividade enzimática microssomal hepática, a citocromo P450 (HOJO et al., 2002; DEWEY, 2006). Em vista disso, o uso crônico pode acelerar a sua eliminação como também de outras drogas com metabolização hepática (LEVITSKI & TREPANIER, 2000; HOJO et al. 2002; DEWEY, 2006; BOOTHER, et al., 2012; BHATTI et al., 2015), da mesma forma que outros fármacos com metabolização hepática podem influenciar a sua metabolização (BHATTI et al., 2015).

Os glicocorticóides, por exemplo, são uma classe farmacológica de antiinflamatórios com metabolização hepática e seu uso é muito frequente em pacientes com doença neurológica (NEVES et al., 2011; JEFFERY, 2014). Devido à suspeita de doença estrutural, dois animais (animais 2 e 6) iniciaram o tratamento com glicocorticoides, concomitantemente com o início do protocolo, e mantiveram-se na mesma dose e frequência de administração ao longo do estudo. Optou-se por mantê-los no estudo, mas testes estatísticos foram realizados, retirando os dois animais para confirmar que os mesmos resultados foram encontrados para a estabilidade da concentração sérica de fenobarbital entre os dois tempos (p=0,76).

Já é sabido, desde 1972, que o tratamento com fenobarbital pode alterar enzimas hepáticas, principalmente FA e ALT, tornando difícil distinguir entre ação do medicamento e doença hepática propriamente dita (LITCHFIELD, 1972). Ainda não foram observadas alterações histopatológicas que justifiquem esse aumento de FA, mantendo-se, assim, a ideia de indução enzimática, apesar de alguns autores considerarem o aumento de ALT preocupante por sugerir dano celular (MULLER et al., 2000; DEWEY, 2006). Associado à avaliação da concentração sérica com a dose de ataque utilizada, também foram mensurados parâmetros bioquímicos (dosagem sérica de proteína total, albumina, triglicérides, colesterol, ureia, creatinina e dosagem da atividade enzimática de ALT e FA,) do sangue destes animais nos tempos D0, D2 e D15.

As concentrações de FA, colesterol e ureia apresentaram alguma diferença entre as amostras dos tempos. A atividade enzimática de FA apresentou elevação no seu valor com 15 dias de tratamento. A atividade das enzimas hepáticas associado ao uso crônico de fenobarbital foi maior em 40% dos animais estudados (AITKEN et al., 2003). De acordo com Aitken et al. (2003), quanto maior a concentração sérica de fenobarbital, maiores são os valores de fosfatase alcalina, ALT, GGT e glutamato desidrogenase. Diferentemente do relatado pela literatura, no presente trabalho, a atividade enzimática da ALT manteve-se inalterada ao longo do tempo, talvez devido a curto período de observação (15 dias), porém a dose utilizada de ataque (3mg/kg/TID) foi segura. Não foram realizadas a dosagem da atividade enzimática de GGT e glutamato desidrogenase. Corroborando com os resultados obtidos no trabalho Aitken et al. (2003), foram encontrados valores de FA maiores em D15 após administração da dose de ataque de fenobarbital, embora, estes tenham se mantido dentro dos valores de normalidade para a espécie em questão.

Não houve alteração na concentração sérica de albumina, como já observado por outro autor (MULLER et al., 2000), fato que talvez isso tenho ocorrido devido à avaliação ter sido feita em curto período de tempo (15 dias). No trabalho de Muller et al. (2000), a concentração sérica de albumina, foi mensurada após 5, 9, 13, 17 e 21 semanas do início do tratamento e mostrou uma queda nos valores, que voltaram a se normalizar, ou seja, valores próximos de antes do início da terapia, após 27 semanas. Não há no estudo a dosagem da concentração sérica de albumina com duas semanas (15 dias). No trabalho do Hojo et al., (2002), também não houve variação na dosagem sérica de albumina durante os 35 dias de acompanhamento. Quando ocorrem alterações significativas na concentração sérica de albumina, não se deve considerar apenas como indução enzimática e, sim, que algo está prejudicando o tecido hepático (MULLER et al., 2000).

Além dos parâmetros bioquímicos de avaliação da atividade das enzimas hepáticas, foi realizado o acompanhamento de ureia, creatinina, triglicérides e colesterol.

A avaliação sérica de ureia foi maior após 15 dias, porém não mostrou diferença com a mensuração antes do início do tratamento. Ainda no trabalho de Aitken et al. (2003), a avaliação de ureia manteve-se estável mesmo com concentrações séricas de fenobarbital elevadas.

Como já mencionado anteriormente, o valor de concentração sérica de

colesterol foi maior no D15 e não houve diferença nos valores de triglicérides. Outro autor já havia relatado que o aumento de triglicérides é esperado com o uso crônico de fenobarbital, mas o mesmo autor não encontrou diferença na concentração sérica de colesterol (KLUGER et al., 2008). Não foi padronizada a dieta dos animais antes do estudo, porém não foi relatado na anamnese mudanças alimentares ao longo dos 15 dias e os animais estavam previamente de jejum alimenta de 12 horas, o que confirma que o aumento do colesterol foi devido o início do fenobarbital.

Relatam-se, comumente, como efeitos colaterais esperados com o início da terapia anticonvulsivante com fenobarbital: sedação, polifagia, poliuria e polidpsia (DEWEY, 2006). A polifagia é percebida pelo ganho de peso, mesmo com duas semanas de uso da medicação (MULLER, et al., 2000). Cem por cento dos tutores relataram que houve aumento do apetite após início do tratamento; o peso aumentou de 12,9 Kg (9,2) para 13,9 Kg (9,7), após 15 dias de terapia, porém estatisticamente não houve diferença nessa comparação.

Pelo falo de que tanto o efeito terapêutico como o tóxico se relacionam melhor à concentração sérica do que com a dose oral e por existir uma ampla variação sérica produzida por uma mesma dose em diferentes cães (FARNABACH, 1984b), a monitoração sérica deve ser rotina no tratamento de cães epilepticos.

Outros autores já afirmaram que a administração de fenobarbital a cada oito horas é segura e pode ajudar no controle de crises (STABILE et al., 2017) e a frequência de administração não é considerada um incômodo aos tutores (CHANG et al., 2006).

A seleção dos animais foi um ponto crítico do trabalho, pois mesmo com um intervalo de tempo longo para a realização do protocolo experimental, somente 22 animais participaram, dos quais apenas 15 participaram das três etapas do projeto.

O projeto exigia a vinda do tutor com animal ao VCM/HOVET/FMVZ -USP em pelo menos três momentos, quais sejam: no primeiro atendimento, após 48 horas do primo-atendimento e 15 dias após o primeiro atendimento, mantendo sempre o mesmo horário para a coleta dos exames de sangue. Devido a essa exigência, 24 animais do total de animais triados não participaram do projeto inteiro.

O ponto mais crítico da seleção dos animais foi a necessidade de que os animais não podiam ter iniciado terapia anticonvulsivante anteriormente e como o fenobarbital é a droga de primeira escolha, 50% dos animais chegaram para o atendimento já sendo medicados.

7. CONCLUSÃO

Por meio da metodologia utilizada no presente trabalho pode-se afirmar que houve um controle das crises convulsivas em 90% dos animais do estudo e que a concentração sérica de fenobarbital ficou estável entre D2 e D15. A dose de ataque de 3mg/kg/TID atingiu a concentração sérica acima do valor 15μg/mL, considerados valor mínimo do intervalo terapêutico do fenobarbital, em 12 animais, podendo ser uma boa forma de controlar as crises convulsivas no momento em que acontecem.

Podemos concluir também que a dose de ataque de fenobarbital durante o período de avaliação, influenciou apenas os valores da atividade enzimática de fosfatase alcalina e dosagem sérica de colesterol, mas mantiveram-se dentro do intervalo de normalidade para a espécie, caracterizando-a como segura.

Assim sendo, o protocolo terapêutico utilizado neste trabalho é benéfico e seguro para pacientes em convulsão agrupada ou estado epiléptico, oferecendo uma opção adicional para o clínico que trata casos potencialmente desafiadores.

REFERÊNCIAS

AITKEN, M.M.; HALL,E.; SCOTT, L.; DAVOT, L. ALLEN,M. Liver-related biochemical chages in the serum of dogs being treated with phenobarbitone. **Veterinary Rercord**, n.153, p. 13-16, 2003.

Amaral, H., Larsson, M. Estudo da variação da concentração sérica de fenobarbital em cães cronicamente medicados***. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science***, v.*43, n.4*, p. 435-441, 2006.

BERENDT, M.; FARGUHAR, R.G.; MANDIGERS, P.J.J., et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companio animals. **BMC Veterinary Researcha**, v.182, n. 11, p.1-11, 2015.

BOOTHE, D.M., DEWEY, C., CARPENTER, D.M. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choiceantiepileptic drug for treatment ofepilepsy in dogs. *Journal* **American Veterinary Medical Association**, v. 240*,* n.8, p. 1073-1083, 2012.

BHATTI, S.F.M.; DE RISIO, L.; MUNANA, K., et al. International Veterinary Epilepsy Task Force proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. **BMC Veterinary Research**, v.176, n.11, p. 1-16, 2015.

CHANG, Y.; MELLOR, D.J.; ANDERSON, T.J. Idiopathic epilepsy in dogs: owners'perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. **Journal of Small Animal Practice**, n.47, p.574-581, 2006.

CHARALAMBOUS, M., BRODBELT,D., VOLK, H.A. Treatment in canine epilepsy - a systematic review. **BMC Veterinary Research**, v.257, n.10, p. 1-24, 2014.

DAYRELL-HART B.; STEINBERG, S.A.; VANWINKLE T.J., et al. Hepatoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). **Journal American Veterinary Medical Association***,* v.199, n.8, p.1060-1666, 1991.

DE RISIO, L.; BHATTI, S.; MUÑANA, K., et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. **BMC Veterinary Research**, v.148, n. 11, p.1-11, 2015.

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

DEWEY, C.W.; DA COSTA, R.C.; THOMAS, W.B. Performing the Neurologic Examination. In: DEWEY, C.W.; DA COSTA, R.C. **Practical Guide to Canine and Feline Neurology,** 3ed., 2016, WILLEY Blackwell, p.9-28.

FALCO-WALTER, J.J.; SCHEFFER,I.E.; FISHER,R.S. The new definition and classification of seizure and epilepsy. **Epilespy research**, n.139, p.73-79, 2018.

FARNBACH, G.C. Serum concnetrations and efficacy of phenytoin,phenobrbital, and primidone in canine epilepsy**. Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.184, n.9, p.1117-1120, 1984.

FARNBACH, G. C. Efficacy of primidone in dos with seizures unresponsive to phenobarbital. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.185, n.8, p.867-868, 1984.

FEITOSA, F.L.F. Exame Físico Geral ou de Rotina. In: FEITOSA, F.L.F. **Semiologia Veterinária** - A arte do diagnóstico, São Paulo, 2ed, 2008, ROCA, p.77-102.

FEITOSA, M.M. Semiologia dos sistema nervoso de pequenos animais. In: FEITOSA, F.L.F**. Semiologia Veterinária** - A arte do diagnóstico, São Paulo, 2ed, 2008, ROCA, p.451-505.

FLORIO, J.C.; SOUSA, A.B. Farmacocinética. In: SPINOSA, H.S; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4ed. Guanabara Koogan, 2006, p. 27-48.

HOJO, T., OHNO, R., SHIMODA,M., KOKUE,E. Enzyme and plasma protein induction

by multiple oral administrations of phenobarbital at a therapeutic dosage regimen in dogs. **Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, n.25, p.121-127, 2002.

HUFF, J.S.; FOUTAIN, N.B. Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. **Emergency Medicine Clinics of North America**, n.29, p.1-13, 2011.

ILAE (International League Against Epilepsy) Commission on Classification and Terminology, 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia, n. 22, p.489–501.

ILAE (International League Against Epilepsy) Commission on Classification and Terminology, 1985. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia, n.26, p.268–278.

ILAE (International League Against Epilepsy) Commission on Classification and Terminology, 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia, v.4, n.30, p.389–399.

JEFFERY, N.D. Corticosteroid use in small animal neurology. **Veterinary Clinics Small Animal**, p.1-16, 2014.

KLUGER, E.K.; MALIK, R.; ILKIN, W.J.; et al. Serum triglycerides concnetrations in dogs with epilepsy treated with phenobarbital or with phenobarbital and bromide. **Journal American Veterinary Medical Association***,* v.233, n.8, p.1270-1277, 2008.

LEVITSKI, R.E.; TREPANIER, L.A. Effect of timing of blood collection on serum phenobarbital concentrations in dogs with epilepsy. **Journal American Veterinary Medical Association***,* v. 217, n.2, p. 200-204, 2000.

LITCHFIELD, M.H., CONNING, D.M. Effect of phenobarbitone on plasma and hepatic alkaline phoshatase activity in the dog. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, n.272, p.358-362, 1972.

LI, X., NIU, C., HE, L.X., SONG, Z.H. Determination of phenobarbital in human urine and serum uring flow injection chemiluminescence. **Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry**, v.5, n.2, p. 184-187, 2011.

MELAND, T.M.; CARRERA-JUSTIZ,S. A Review: Emergency Management of dogs with suspected epileptic seizure. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.33, n.1, p.17-20, 2018.

MILLETT, D. A History of seizure and epilepsies. In: FINGER,S.; BOLLER,F.; TYLER,KL. **History of neurology**. 3ed. Elsevier, 2010. p. 387-400.

MONTEIRO, R., ANDERSON, T.J., INNOCENT, G., EVANS, N.P., PENDERIS,J. Variations in serum concnetration of phenobarbitone in dogs receiving regular twice daily doses in relation to the times of administration. **Veterinary Record**, n.165, p.556-558, 2009.

MONTEIRO, R.; ADAMS, V.; KEYS, D. et al. Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. **Journal of Small Animal Pratice,** p.1-5; 2012.

MULLER, P.B., TABOADA, J., HOSGOOD, G., PARTINGTON, B.P., VANSTEENHOUSE, J.L., TAYLOR, H.W, WOLFSHEIMER, K.J. Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n.14, p. 165-171, 2000.

MUÑANA, K.R.; NETTIFEE-OSBORNE, J.A.; PAPICH,M.G. Effect of chronic administratio of phenobarbital, or bromide, on pharmacokinetics of levetiracetam in dogs with epilepsy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 29, p.614-619, 2015.

NEVES, I.V.; TUDURY, E.A.; DA COSTA, R.C. Fármacos utilizados o tratamento das afecções neurológicas de cães e gatos. **Semina: Ciências Agrárias**, n.3, v.31, p.745-766, 2010.

PODELL, M.; VOLK, H.A.; BERENDT, M.; LOSCHER, W.; MUNANA, K.; PATTERSON, E.E.; PLATT, S.R. Small Animal consensus statement on seizure management in dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine***,* n.30, p. 477-490, 2016.

POTSCHKA, H., FISCHER, A., LOSCHER,W., et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. **BMC Veterinary Research**, v.11, n.177, 2015.

RAVIS, W.R.; NACHREINER, R.F.; PEDERSOLI, W.M.; PEDERSOLI, N.S.; HOUGHTON, B.S. Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs after multiple oral administration. **American Journal Veterinary Research**, n.7, v.45, p.1283-1286, 1984.

RAVIS, W.R.; PEDERSOLI, W.M.; WIKE, J.S. Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs given multiple doses. **American Journal Veterinary Research**, v.50, n.8, p.1343-1347, 1989.

SCHEFFER, I.F.; BERKOVIC, S., CAPOVILLA, G., et al. Classificação das epilepsias da ILAE: Relatório da Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE. **Epilepsia***, v.58, n.4, p. 512-521, 2017.*

STABILE, F.; BARNETT,C.R. DE RISIO, L. Phenobarbital admnistration every eight hours: improvement of seizure management in idiopathi epileptic dogs with decreased phenobarbital elimination half-life. **Veterinary Record**, 2017.

THOMAS, W.B. Idiopatic epilepsy in dogs and cats. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, n.40, p.161-179, 2010.

THOMAS, W.B.; DEWEY, C.W. Seizure and Narcolepsy. In: DEWEY, C.W.; COSTA, R.C. da. Practical guide to canine and feline neurology, p. 249-268, 3ed, Ed. Willey Blackwell, 2016.

VOLK, H.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. **BMC Veterinary Research,** v.11, n.174, 2015.

WESSMANN, A.; VOLK, H.A.; PACKER,R.MA.; ORTEGA,M.; ANDERSON,T.J. Quality-of-life aspects in idiopathic epilepsy in dogs. **Veterinary Record**, v.9, n.179, p.229, 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de consentimento entregue para os proprietários assinarem - São PAULO - 2019

1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PROPRIETÁRIO OU RESPONSÁVEL

1. NOME: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

2. NOME DO ANIMAL E/OU NÚMERO DE REGISTRO (TATUAGEM, MICROCHIP, BRINCO)

.....

ESPÉCIE:..... RAÇA:..... PELAGEM:.....

SEXO:..... DATA DE NASCIMENTO: .....

(PARA REBANHOS)

IDENTIFICAÇÃO DO LOTE:..... NÚMERO DE ANIMAIS: .....

DADOS SOBRE A PESQUISA

3. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Avaliação da concentração sérica de fenobarbital após administração de doses altas em pacientes com crises convulsivas agrupadas ou em estado epiléptico

PESQUISADOR: M.V. Amanda maria Gomes da Silva/ Profa. Dra. Maria Helena Matiko Akao Larsson

CARGO/FUNÇÃO:Pós-graduanda/Professora titular INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 33727-SP/796-SP

4. Departamento: VCM Serviço: Clínica Médica

5. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

6. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 ano

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

1 – O estudo tem como objetivos avaliar se a alta dose de fenobarbital cessará as crises convulsivas por adquirir uma concentração sérica mais rápida e, desta forma, diminuir o risco de nova crise convulsiva.

2 – Os animais juntamente com seus proprietários serão encaminhados ao Serviço de Clínica Médica/ HOVET – FMVZ/USP para realização do atendimento emergencial, exame físico, exame neurológico e coleta de sangue.

3 – Serão realizados histórico do animal, mensuração da PAS pelo método Doppler, exame exame físico, exame neurológico e coleta de sangue (para a realização dos seguintes exames: hemograma completo, perfil renal, perfil hepático, eletrólitos e glicemia).

4 – O desconforto do animal será o de permanecer nas posições necessárias para a realização dos exames, sem o uso de sedação e serão contidos pelos proprietários;

5 – Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que a alta dose de fenobarbital cessará a crise convulsiva nos cães de forma mais rápida e eficaz.

6 – Não há procedimentos alternativos que possam ser vantajosos;

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a M.V. Amanda Maria Gomes da Silva que pode ser encontrada na Av. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87 – Cidade Universitária – São Paulo – SP – Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo – Serviço de Cardiologia. Telefone 3091-1261.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de tratamento do animal na Instituição;

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas (relativas tanto ao proprietário quanto ao animal) serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum animal ou proprietário;

10 – Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa ou após a aprovação da CEUAVET.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "*Avaliação da concentração sérica de fenobarbital após administração de doses altas em pacientes com crises convulsivas agrupadas ou em estado epiléptico*"

Eu discuti com o M.V. Amanda Maria Gomes Da Silva. sobre a minha decisão em incluir meu(s) animal(is) nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos

a serem realizados em meu(s) animal(is), seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Concordo voluntariamente que meu(s) animal(is) participe(m) deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu ou meu(s) animal(is) possa(m) ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____

Nome e assinatura do proprietário ou responsável

Data ___/___/___

(caso seja o responsável, descrever o vínculo)

Nome e assinatura da testemunha

Data ___/___/___

---

para casos de proprietários analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste proprietário para a participação de seu(s) animal(is) neste estudo.

Nome e assinatura do responsável pelo estudo

Data ___/___/___

APÊNDICE B – Ficha de avaliação do exame neurológico - São Paulo 2019

Prontuário _____ Nome paciente_____ Espécie ( ) canina ( ) felina ( ) Raça_____ Peso_____
Idade ____ Sexo ( )F ( ) M Nome Proprietário _____Examinador _____ Data_____

Histórico_____
Evolução _____( ) aguda ( ) sub-aguda ( ) crônica ( )progressiva ( ) estável

ESTADO MENTAL
Nível de consciência (tronco encefálico e córtex – SARA) _____
Comportamento (tálamo-córtex)_____

POSTURA- Cabeça, tronco, membros_____

LOCOMOÇÃO (*Integração entre visão, equilíbrio, propriocepção e função motora)*
Descrição e membros afetados (Normal, claudicação, ataxia, paresia)_____
Tipo de ataxia (vestibular, cerebelar, proprioceptiva)/andar compulsivo?_____

NERVOS CRANIANOS – Reflexos e reações (0=ausente, 1=diminuído, 2=normal, 3=aumentado)

	Esq	Dir		Esq	Dir
Ameaça (II, VII, córtex, cerebelo)			Reflexo palpebral (V, VII)		
Tamanho e simetria pupilar (II, III)			Sensibilidade nasal (V, córtex)		
Reflexo pupilar fotomotor (II, III PS)			Simetria da face		
Posição ocular (VII, III, IV, VI)			Mm. Temporal/masseter (V)		
Reflexo oculocefálico (VIII, III, IV, VI)			Mm. Expressão facial (VII)		
Nistagmo patológico (VIII)			Inclinação da cabeça (VIII)		
Tipo (H, V, R) e fase rápida			Histórico disfonia, disfagia (IX, X)		
Estrabismo posicional			Simetria da língua (XII)		

REAÇÕES POSTURAIS (0=ausente, 1=diminuído, 2=normal)

	MTD	MTE	MPD	MPE
Propriocepção consciente				
Saltitar				
Posicionamento tátil (gatos)				

REFLEXOS SEGMENTARES (0=ausente, 1=diminuído, 2=normal, 3=aumentado, 4=clonus)

Tono muscular	MTD	MTE	MPD	MPE
Patelar (nervo femoral)	MPD	MPE		
Flexor	MTD	MTE	MPD(ext,int)	MPE(ext, int)
Perineal (nervo pudendo)			Tono da cauda	
Reflexo cutâneo do Tronco ("panículo")				

AVALIAÇÃO SENSITIVA
Palpação epaxial (coluna torácica, lombar, sacral, cervical)_____
Sensibilidade de membros (nocicepção) _____

Observações _____
_____

1. Local da lesão (ões) _____
2. Diagnósticos diferenciais _____
3. Exames complementares _____
4. Diagnóstico definitivo _____
5. Tratamento _____