

BEATRIZ DE SOUSA GAVINO

EPILEPSIA IDIOPÁTICA CANINA

Revisão bibliográfica e descrição de 4 casos clínicos

Orientador: Professor Dr. Lénio Ribeiro

Co-orientador: Dr. João Ribeiro

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

BEATRIZ DE SOUSA GAVINO

EPILEPSIA IDIOPÁTICA CANINA

Revisão bibliográfica e descrição de 4 casos clínicos

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 12 de fevereiro de 2021, com o despacho de Nomeação de Júri nº 17/2021, com a seguinte composição:

Presidente: Prof.^a Dr.^a Sofia Van Harten (por delegação da Prof.^a Doutora Laurentina Pedroso)

Arguente: Prof. Dr. João Martins

Orientador: Prof. Dr. Lénio Ribeiro

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

À minha mãe.
Ao meu pai.
À minha Parda.
Obrigada.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais. É difícil exprimir o quão agradecida estou por tudo o que fizeram e fazem diariamente por mim. Obrigada por todos os sacrifícios, por tornarem o meu maior sonho alcançável e por acreditarem diariamente em mim e nas minhas capacidades. Adoro-vos do fundo do coração.

À minha Avó, pelo apoio incondicional e cozinhados exímios que me iluminam até em momentos de grande ansiedade.

Ao meu Pedro, pela força, amor e compreensão que sempre me transmitiste. Obrigada por estares sempre presente, até nos momentos mais difíceis e por descomplicares os meus pensamentos difíceis. Fazes parte de mim.

À minha Parda, por seres uma pessoa espetacular e sentires as minhas alegrias, conquistas e tristezas como se fossem tuas. Apesar do nosso sonho ter seguido diferentes rumos, sei que no fim vamos acabar por chegar ao mesmo destino. És uma grande admiração e sei que permaneceremos juntas, sempre.

Aos meus irmãos Rita, Iris e Tiago, por todos os bons momentos partilhados e pelas grandes dores de cabeça e gargalhadas que me proporcionam diariamente.

À faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, a todos os professores e funcionários, que através da sua dedicação, qualidade de ensino e exigência, contribuíram para a concretização de um sonho há muito desejado.

Ao meu orientador, professor Dr. Lénio Ribeiro, pela paciência, dedicação e orientação na elaboração desta dissertação.

Ao meu co-orientador, professor João Ribeiro, por me ter ensinado tanto, através da sua boa disposição e tranquilidade.

A toda a equipa da clínica Referência Veterinária, Dona Elsa, Sr. Zé, Sr. Mário, Dr. Cristina, Joana, Tânia, por me terem acolhido tão calorosamente na vossa casa.

À pequena Ameixa. Obrigada pelas manhãs, tardes e noites passadas no Skype a desesperar, a rir, a chorar e a aprender. Vou ter saudades dos teus provérbios diários, da partilha dos desalentos da faculdade e da tua boa disposição. Serás sempre a minha alentejana preferida.

À Dani e Casaca. Obrigada pela vossa amizade, companheirismo e por toda a ajuda que me deram ao longo deste caminho.

A todos os meus colegas de curso, em especial ao Pedro Vieira, Rebeca, Catarina Ribeiro, Zanatti e Maria Inês.

À Rita, Filipa e Margarida, por me proporcionarem boas memórias que levarei para sempre.

Ao meu Ping, por tanto amor partilhado e história vivida. Adoro-te para SEMPRE.

Resumo

A presente dissertação foi realizada no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, e contempla o trabalho efetuado ao longo de seis meses de estágio na clínica Referência Veterinária, assim como a casuística observada durante esse período de tempo. Expõe igualmente uma revisão bibliográfica sobre a epilepsia idiopática canina e apresenta e discute quatro casos clínicos presenciados nessa mesma instituição.

As convulsões são uma das condições neurológicas mais comuns encontradas na prática de pequenos animais, principalmente em cães, e são muitas vezes causadas pela epilepsia idiopática. Esta, caracteriza-se por ser uma das doenças neurológicas mais frequente em cães, e responsabiliza-se por originar crises epileptiformes espontâneas, imprevisíveis e recorrentes. O seu diagnóstico é efetuado inicialmente pela confirmação de que o evento noticiado se trata efetivamente de uma convulsão e, em seguida, através da concretização de vários exames complementares, de forma a excluir outras causas capazes de originar este sinal clínico. O tratamento da epilepsia idiopática fundamenta-se na administração de drogas anticonvulsivas de forma contínua e, na maioria dos casos, para o resto da vida do animal. Apesar de ser uma doença crónica, um prognóstico positivo é muitas vezes alcançado quando o tutor e o veterinário trabalham juntos, o que permite proporcionar uma boa qualidade de vida, tanto para o animal como para o próprio tutor.

Palavras-chave: Convulsão; Epilepsia Idiopática canina; Drogas antiepiléticas; Diagnóstico; Tratamento.

Abstract

This dissertation was carried out as part of the conclusion of the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine of Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, and includes the work done over the period of a six-month internship in Referência Veterinária clinic, as well as the casuistic observed during that period of time. It also presents a bibliographic review on canine idiopathic epilepsy, and presents and discusses four clinical cases seen at that same institution.

Seizures are one of the most common neurological conditions found in the practice of small animals, especially in dogs, and are often caused by idiopathic epilepsy. This, is characterized by being one of the most frequent neurological disease in dogs, and is responsible for causing spontaneous, unpredictable and recurrent epileptiform crises. Its diagnosis is made initially by confirming that the reported event is, in fact, a seizure and then, by conducting several complementary exams, in order to rule out other causes capable of raising this clinical sign. The treatment of idiopathic epilepsy is based on the administration of anticonvulsant drugs continuously and, in most cases, for the rest of the animal's life. Despite being a chronic disease, a positive prognosis is often achieved when the owner and the veterinarian work together, allowing to provide a good quality of life, both for the animal and for the owner.

Keywords: Seizure; Canine Idiopathic Epilepsy; Antiepileptic drugs; Diagnosis; Treatment.

Abreviaturas e siglas e símbolos

AGCL – Ácidos gordos de cadeia longa

AGCM – Ácidos gordos de cadeia média

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

B – Baixo

BID – do latim *bis in die*, duas vezes por dia

BP – Brometo de Potássio

bpm – Batimentos por minuto

BUN – do inglês *Blood urea nitrogen*, ureia

CK – Creatinina Quinase

CRI – Infusão contínua

DAE – Droga antiepilética

DAEs – Drogas antiepiléticas

DC – Débito Cardíaco

DNM1 – Gene dinâmico 1

DP – Diazepam

DP-IN – Diazepam intra-retal

EEG – Eletroencefalograma

E – Elevado

ECG – Eletrocardiograma

EIC – Do inglês *Exercise-induced collapse*, colapso induzido pelo exercício

EV – Estimulação vagal

FA – Fosfatase alcalina sérica

FB – Fenobarbital

FC – Frequência cardíaca

FLAIR – Do inglês *Fluid-attenuated inversion recovery*, recuperação de inversão atenuada de fluidos

FR – Frequência respiratória

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GGT – Gama-glutamyl transferase

HPF - Do inglês *High power field*, campo de alta potência

IM – Intramuscular

IMP – Imepitoína

IntR – Intervalo de referência

IN – Intranasal

IR – Intra-retal

IV – Intravenoso

IVETF – Do inglês *International Veterinary Epilepsy Task Force*

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LDH – Enzima lactato desidrogenase

LEV – Levetiracetam

MCV – Do inglês *mean corpuscular volume*, volume corpuscular médio

MCH – Do inglês *mean corpuscular hemoglobin*, hemoglobina corpuscular média

MCHC – Do inglês *mean corpuscular hemoglobin concentration*, concentração de hemoglobina corpuscular média

MD – Midazolam

MD-IN – Midazolam intra-nasal

NKCCs – Cotransportadores de sódio/potássio/cloro

O2 – Oxigênio

PaCO2 – Pressão parcial de dióxido de carbono

PaO2 – Pressão parcial de oxigênio

PLT - Plaquetas

PO – Do latim *per Os*, pela boca

QID – Do latim *quater in die*, quatro vezes por dia

RBC – Do Inglês *red blood cell*, glóbulos vermelhos

RDW – Do inglês *red cell distribution width*, amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos

RM – Ressonância magnética

rpm – Respirações por minuto

RPL – Reflexo pupilar à luz

TC – Tomografia Computorizada

T1W – Do inglês *T1 weighted*

T2W – Do inglês *T2 weighted*

TID – do latim *ter in die*, três vezes por dia

TM – Do inglês *trade mark*, marca comercial

TRC – Templo de repleção capilar

TSH – Hormona estimulante da tiróide

T4 - Tiroxina

SE – Do inglês *status epilepticus*

SNC – Sistema Nervoso Central

VS – Volume sistólico

WBC – Do inglês *white blood cell*, glóbulos brancos

Unidades e símbolos

erit/uL – Eritrócitos por microlitro

fl – Fentolitro

g/dl – Gramas por decilitro

g/L – Gramas por litro

Kg – quilograma

L – Litro

mil/L – milimol por litro

mEq/L – Miliequivalente por litro

mg/dl – Miligrama por decilitro

mg/kg – Miligrama por quilograma

mg/l – Miligrama por litro

mg/ml – Miligrama por mililitro

ml – Mililitro

mmol/L – Milimol por litro

mm³ – Milímetro cúbico

NA – Não aplicável

ng – Nanograma

ng/mL – Nanograma por mililitro

nmol/l – Nanomol por litro

Pg - Pentograma

U/L – Unidade por litro

UI/L – Unidade internacional por litro

°C – Graus Celsius

ug/mL – micrograma por mililitro

µL – Microlitro

µg/mL – Micrograma por mililitro

µmol/L – Micromole por litro

® – Símbolo de marca registada

% - Percentagem

< – Inferior

> – Superior

Índice geral

Capítulo I – Descrição da casuística e das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular.....	18
1.1. Atividades desenvolvidas durante o estágio	18
1.2. Casuística observada durante o estágio	19
Capítulo II – Revisão bibliográfica sobre a epilepsia idiopática	23
1. Introdução	23
2. Fisiopatologia de uma crise epilética.....	23
3. Classificação da epilepsia.....	27
3.1. Classificação etiológica	27
3.2. Classificação semiológica.....	28
3.3. Classificação pela duração e frequência das crises epiléticas	30
4. Etapas da crise epilética.....	30
5. Distúrbios paroxísticos não epiléticos	31
6. Diagnóstico	32
6.1. Anamnese médica.....	33
6.2. Exame físico e oftalmológico	35
6.3. Exame Neurológico	35
6.4. Exames complementares	36
6.4.1. Hemograma, perfil bioquímico e urianálise	36
6.4.2. Exames bioquímicos mais específicos e exame fecal	37
6.4.3. Exames imagiológicos	38
6.4.3.1. Radiografia e Ecografia	38
6.4.3.2. Ressonância Magnética e Tomografia Computorizada	38
6.4.4. Análise do Líquido Cefalorraquidiano	39
6.4.5. Eletroencefalografia.....	40
7. Tratamento médico	40
7.1. Escolha das Drogas antiepiléticas.....	41
7.2. Fármacos utilizados no tratamento da epilepsia idiopática	42
7.2.1. Fenobarbital	42

7.2.2. Brometo de Potássio	44
7.2.3. Imepitoína.....	46
7.2.4. Levetiracetam	47
7.2.5. Diazepam e Midazolam	48
7.2.6. Outras DAEs.....	49
8. Terapia não farmacológica	49
8.1. Alimentação.....	49
8.2. Estimulação vagal.....	50
8.3. Terapia cirúrgica.....	50
8.4. Outras terapias adjuvantes	50
Capítulo III - Material e Métodos.....	51
Capítulo IV– Apresentação dos casos clínicos.....	52
Caso clínico 1 – Rocky	52
Anamnese e história clínica.....	52
Exame neurológico	53
Lista de problemas.....	53
Diagnósticos Diferenciais.....	53
Plano	53
Exames complementares de diagnóstico	53
Ressonância magnética ao neurocrânio	53
Análise do LCR	54
Diagnóstico e decisão terapêutica.....	54
Plano	54
Acompanhamento e evolução do caso clínico.....	55
Caso clínico 2 – Daisy.....	56
Anamnese e história clínica.....	56
Exame neurológico	56
Lista de problemas.....	56
Diagnósticos diferenciais.....	56
Plano	57
Exames complementares de diagnóstico	57
Ressonância magnética ao neurocrânio	57

Análise do LCR	58
Diagnóstico e decisão terapêutica.....	58
Plano	58
Acompanhamento e evolução do caso clínico.....	58
Caso clínico 3 – Omar	61
Anamnese e história clínica.....	61
Exame neurológico	62
Lista de problemas.....	62
Diagnósticos diferenciais.....	62
Plano	62
Exames complementares de diagnóstico	62
Ressonância magnética ao neurocrânio	62
Análise do LCR	63
Diagnóstico e decisão terapêutica.....	63
Plano	63
Acompanhamento e evolução do caso clínico.....	63
Caso clínico 4 – Ky	65
Anamnese e história clínica.....	65
Exame neurológico	65
Lista de problemas.....	66
Diagnósticos diferenciais.....	66
Plano	66
Exames complementares de diagnóstico	66
Ressonância magnética ao neurocrânio	66
Análise do LCR	67
Diagnóstico e decisão terapêutica.....	67
Plano	67
Acompanhamento e evolução do caso clínico.....	67
Capítulo V – Discussão dos casos clínicos.....	68
Capítulo VI – Conclusão	82

Índice de Figuras

Figura 1 - Imagens da RM craniana sem contraste paramagnético administrado - A: FLAIR dorsal; B: T2 Transversal (Imagens gentilmente fornecidas pelo Dr. João Ribeiro).....	54
Figura 2 - Imagens da RM craniana sem contraste paramagnético administrado - A: T2 transversal; B: XXX (Imagens gentilmente fornecidas pelo Dr. João Ribeiro).	57
Figura 3 - Imagens da RM craniana sem contraste paramagnético administrado - A: FLAIR Dorsal (Imagens gentilmente fornecidas pelo Dr. João Ribeiro).....	58
Figura 4 - Imagens da RM craniana sem contraste paramagnético administrado - A: T2 TSE dorsal; B: FLAIR dorsal (Imagens gentilmente fornecidas pelo Dr. João Ribeiro).	63
Figura 5 - Imagens da RM craniana sem contraste paramagnético administrado - A: T2 TSE transversal; B: FLAIR dorsal (Imagens gentilmente fornecidas pelo Dr. João Ribeiro).....	67

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Distribuição das consultas por área, acompanhadas na clínica Referência Veterinária	20
Gráfico 2 - Exames complementares visualizados durante o estágio	21
Gráfico 3 - Outros procedimentos realizados e visualizados durante o período de estágio	22

Índice de Tabelas

Tabela 1- Distribuição da casuística dos casos acompanhados na clínica durante o período de estágio.....	19
Tabela 2 - Distribuição da casuística das cirurgias acompanhadas na clínica durante o período de estágio.....	20
Tabela 3 - Diagnósticos diferenciais das principais causas de crises convulsivas, consoante a idade do paciente. (Adaptado de Gough 2007 & Sanders 2015).....	34
Tabela 4 - Hemograma realizado pelos colegas de primeira opinião, a 11 de outubro de 2019. E (elevado) – Valor acima do intervalo de referência; B (baixo) – Valor abaixo do intervalo de referência;	II
Tabela 5 - Análises bioquímicas realizadas pelos colegas de primeira opinião, a 11 de outubro de 2019. E (elevado) – Valor acima do intervalo de referência;.....	II
Tabela 6 - Ionograma realizado pelos colegas de primeira opinião, a 11 de outubro de 2019.	III
Tabela 7 - Resultados da análise da urina realizado pelos colegas de primeira opinião, a 11 de outubro de 2019. A análise urinária foi realizada através de uma tira de reagentes urinária, com a posterior observação ao microscópio da mesma. Já a medição da densidade específica foi realizada por um refratómetro.....	III
Tabela 8 - Hemograma realizado pelos colegas de primeira opinião, a 26 de novembro de 2019. E (elevado) – Valor acima do intervalo de referência;	IV
Tabela 9 – Análises bioquímicas realizadas pelos colegas de primeira opinião, a 26 de novembro de 2019.	IV
Tabela 10 - Hemograma realizado pelos colegas de primeira opinião, a 2 de agosto de 2018.	V
Tabela 11 - Análises bioquímicas realizadas pelos colegas de primeira opinião, a 2 de agosto de 2018.	V

Tabela 12 - Ionograma realizado pelos colegas de primeira opinião, realizado a 2 de agosto de 2018..... VI

Tabela 13 - Testes endócrinos realizados pelos colegas de primeira opinião, a 21 de agosto de 2018..... VI

Tabela 14 - Análises bioquímicas realizadas a 21 de agosto de 2018 pelos colegas de primeira opinião. E (elevado) – Valor acima do intervalo de referência. VI

Tabela 15 – Hemograma realizado pelos colegas de primeira opinião, a 26 de junho de 2019. E (elevado) – Valor acima do intervalo de referência. VII

Tabela 16 – Análises bioquímicas realizadas pelos colegas de primeira opinião, a 26 de junho de 2019. E (elevado) – Valor acima do intervalo de referência. VII

Capítulo I – Descrição da casuística e das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular

1.1. Atividades desenvolvidas durante o estágio

O estágio curricular que deu origem a esta dissertação foi realizado na clínica Referência Veterinária em Alcabideche sob a orientação do Dr. João Ribeiro, durante o período de 2 de setembro de 2019 a 29 de fevereiro de 2020, perfazendo um total de 25 semanas. Esta instituição foi escolhida por ser uma clínica de referência na área da neurologia, apesar da mesma possuir igualmente outras especialidades como cardiologia, oncologia e oftalmologia. Assim, durante um período de 6 meses foi possível desenvolver um plano de atividades que permitiu a aquisição de conhecimentos e experiências na maioria das áreas anteriormente referidas, com um maior foco na especialidade de neurologia.

A casuística da clínica assenta na realização de consultas de neurologia à segunda, terça e quinta-feira durante a manhã, para que à tarde seja possível a realização de exames complementares mais demorados, como Ressonância Magnética (RM) e Tomografia Computorizada (TC). Nos restantes dias úteis, a clínica disponibiliza-se para receber pacientes urgentes ou animais que se destinem apenas para a realização de exames. As consultas de oncologia, oftalmologia e cardiologia são agendadas conforme a disponibilidade dos restantes médicos veterinários.

Relativamente às consultas de neurologia, a aluna teve o privilégio de ter como responsabilidade o primeiro contacto com o cliente, onde era efetuada a anamnese e história clínica de cada paciente, melhorando assim a comunicação com os tutores. Em seguida, era transmitido ao Dr. João Ribeiro todo o historial do animal, seguindo-se a discussão do caso. Posteriormente, assistia-se à continuação da consulta realizada pelo Dr. João, auxiliando-se ocasionalmente no exame neurológico.

Quando do término das consultas, procedia-se à preparação de pacientes para exames complementares ou para eventuais cirurgias, o que implicava efetuar a cateterização, entubação, limpeza e preparação dos equipamentos imagiológicos, sempre com supervisão de médicos veterinários ou enfermeiras. Paralelamente, eram discutidas e interpretadas ativamente as imagens obtidas nos exames imagiológicos, assistia-se e participava-se em cirurgias, atuava-se em procedimentos e monitorizações anestésicas, assim como se acompanhava cada caso até à alta do paciente. A participação nos cuidados

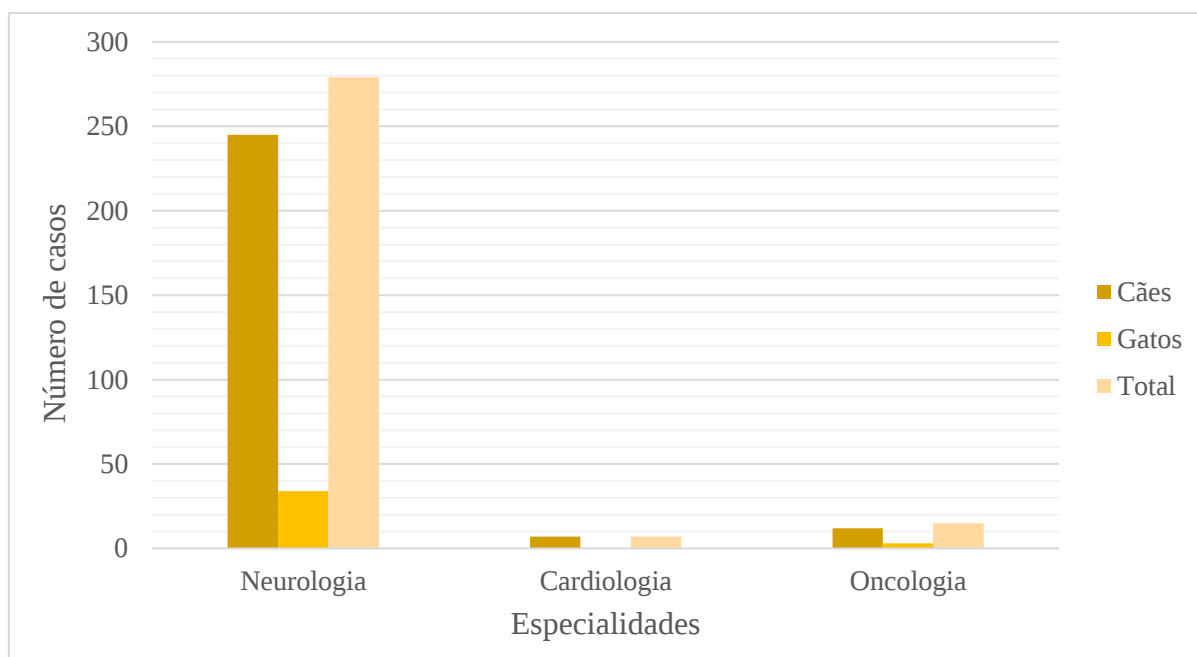
dos animais internados, cuja rotina diária assentava na administração de medicações, alimentação, três passeios diários e caso fosse necessário, limpeza dos animais eram outras atividades realizadas.

Relativamente à área de cardiologia, a estudante assistiu a consultas e ecocardiografias realizadas pelo Dr. Pedro Parreira. No que diz respeito à área de oftalmologia, não foi acompanhada nenhuma consulta porque o horário da mesma coincidia com as atividades da área de neurologia. Já em oncologia foi possível assistir a consultas que advinham da área de neurologia, assim como presenciar a escolha e realização de protocolos quimioterápicos adequados a cada paciente, com a Dra. Ana Rita Serras.

1.2. Casuística observada durante o estágio

Ao longo dos 6 meses de estágio foram observados um total de 301 casos, sendo que 279 pertenceram à área de neurologia, 7 à área de cardiologia e 15 à oncologia (tabela 1). Neste universo, 264 eram pacientes caninos e 37 felinos.

Tabela 1- Distribuição da casuística dos casos acompanhados na clínica durante o período de estágio



Consequentemente à área de neurologia ser a principal especialidade praticada na instituição e a área pela qual a aluna mais optou por assistir, o número de casos neurológicos observados foram amplamente superiores (93%), comparativamente aos casos de cardiologia e oncologia (7%), como exposto no gráfico 1.



Gráfico 1- Distribuição das consultas por área, acompanhadas na clínica Referência Veterinária

Em relação aos procedimentos cirúrgicos, foi dada a oportunidade de acompanhar e auxiliar um total de 27 cirurgias. A distribuição da casuística de cirurgias revelou uma maior incidência para resolução de hérnias do disco intervertebral (85%), seguida de excisão de tumores intracranianos (7%), excisão de um tumor intramedular (4%) e, por fim, correção de uma estenose medular (4%). Mais uma vez, os doentes caninos (94%) foram bastante superiores aos doentes felinos (4%) (tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição da casuística das cirurgias acompanhadas na clínica durante o período de estágio

Cirurgias neurológicas		Cães	Gatos	Total	
				N	%
<i>Ventral Slot</i>		5	0	5	18
Hemilaminectomia		18	0	18	67
Excisão de tumores intramedulares		1	0	1	4
Excisão de tumores intracranianos		2	0	2	7
Correção de estenose vertebral		0	1	1	4
Total	N	26	1	27	100
	%	96	4	100	

Na área de imagiologia foi possibilitada a observação e a contribuição em vários exames complementares, discriminados no gráfico 2. A RM foi o exame mais realizado (75%), seguida da radiografia (11%), TC (9%), ecocardiograma (3%) e, por fim, ecografia abdominal (2%). Uma das razões para o exame complementar mais efetuado ser a RM,

deve-se à elevada taxa de referência de casos neurológicos que a clínica recebe e que, consequentemente, necessitam de exames mais complexos e com maior valor diagnóstico, como o exame imagiológico em questão. A TC, apesar de também apresentar um bom valor diagnóstico, foi menos realizada não só porque muitos dos casos referenciados dispensavam a realização da mesma, mas também porque a instituição só começou a ter esta tecnologia acessível no fim do estágio curricular da estudante. Exames complementares mais regularmente praticados em outras instituições veterinárias, como ecografia abdominal e ecocardiograma, apresentaram uma menor execução por efeito dos casos referenciados serem maioritariamente neurológicos e requererem outro tipo de exames.

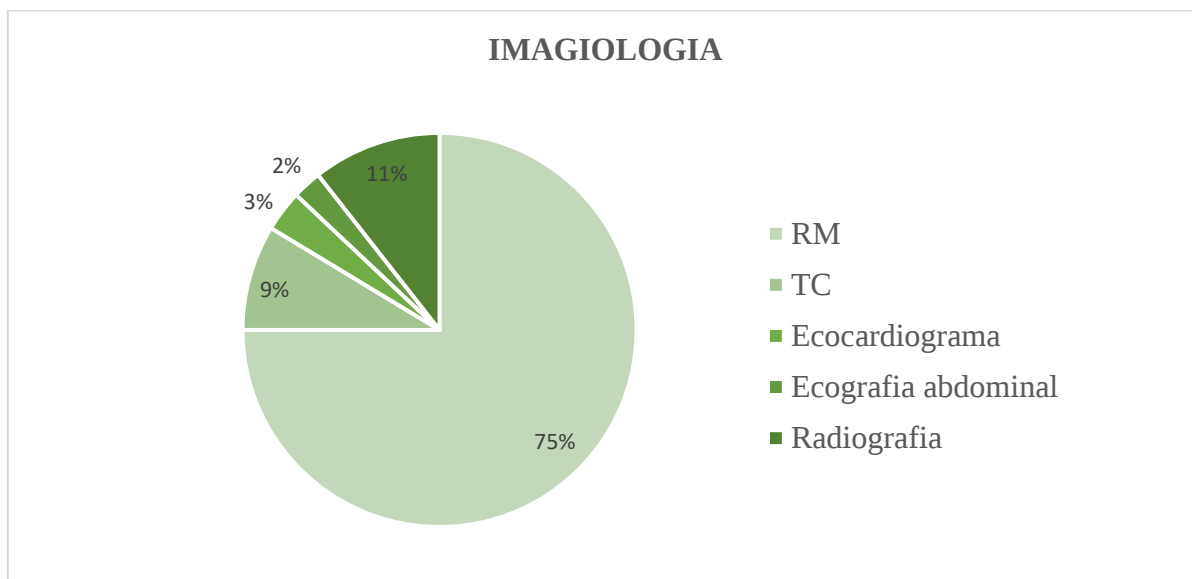


Gráfico 2 - Exames complementares visualizados durante o estágio

Integrou-se e visualizou-se também vários procedimentos veterinários, conforme ilustrado no gráfico 3. É importante referir que nem todos os procedimentos mencionados no gráfico foram desempenhados pela aluna, tais como a punção aspirativa por agulha fina e recolha de líquido cefalorraquidiano (LCR). Assim, estes dois tópicos estão representados percentualmente pelas vezes que foram assistidos. Os restantes procedimentos estão retratados em forma de percentagem pelas vezes que foram realizadas.

Ao analisar o gráfico 3, verifica-se uma maior incidência na visualização de recolha de LCR (70%), assim como na observação de amostras ao microscópio (7%), devido ao facto de serem procedimentos regularmente realizados em conjunto com a RM. As restantes atividades veterinárias, realizadas pela aluna, correspondem a um valor

percentual de 21%.

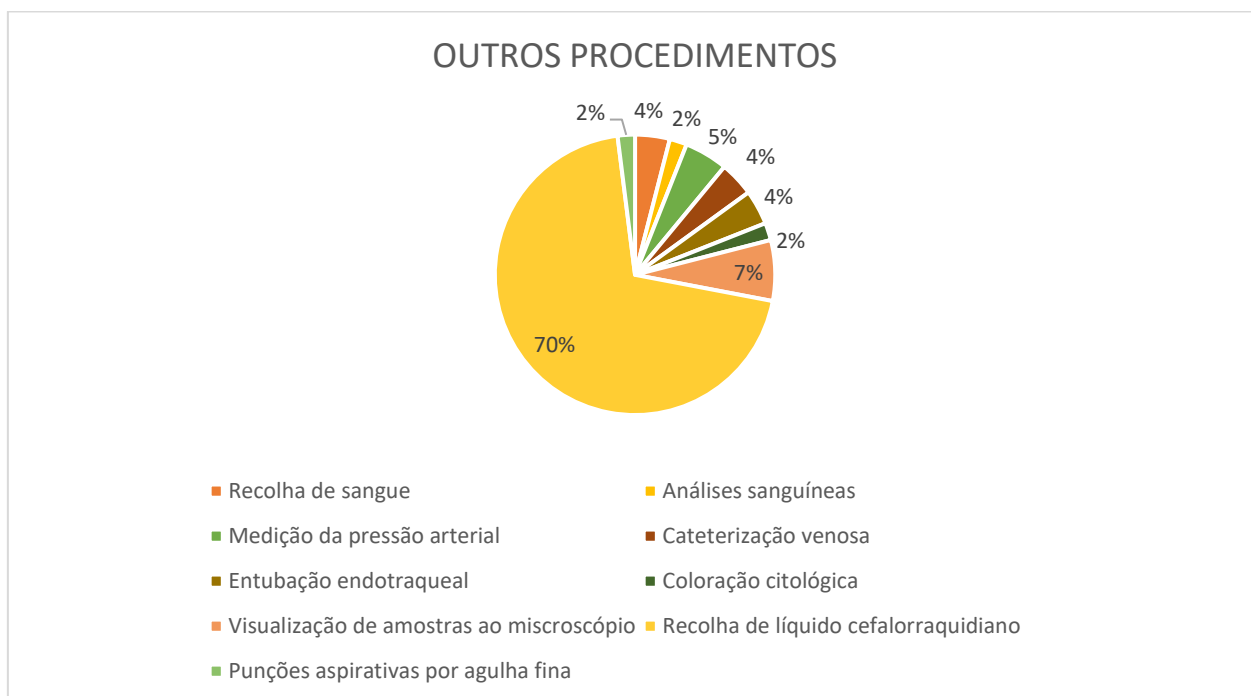


Gráfico 3 - Outros procedimentos realizados e visualizados durante o período de estágio

A realização deste estágio permitiu um crescimento a nível individual da estudante em diversos aspetos, podendo assim concluir que os objetivos da mesma foram não só alcançados, como superados. Com a ajuda de toda a equipa da Referência Veterinária foi possível melhorar a capacidade comunicativa com os clientes e aprender a enfrentar situações mais delicadas e sensíveis. Foi permitido aperfeiçoar a opinião crítica relativamente aos casos que foram apresentados e ativamente discutidos, possibilitando assim a consolidação de todo o conhecimento que foi adquirido ao longo dos 5 anos do curso.

Em conclusão, esta é uma profissão que obriga a uma constante pesquisa e estudo e a área de neurologia, apesar de desafiante e complexa, foi pouco abordada ao longo da aprendizagem académica, tornando a fase final do seu percurso ligeiramente mais árduo, embora bastante gratificante e recompensador.

Capítulo II – Revisão bibliográfica sobre a epilepsia idiopática

1. Introdução

A terminologia de crise epilética e convulsão variam consoante os autores (Berendt *et al.*, 2015). Por conseguinte, as definições destes termos guiar-se-ão pelo consenso *International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF)*, de forma a facilitar a leitura e compreensão deste trabalho.

Uma crise epilética é definida por um evento paroxístico transitório anormal, geralmente autolimitado e é causada pela hiperexcitabilidade e/ou hipersincronia dos neurónios do cérebro. A sua manifestação dependerá da região específica afetada e da extensão da lesão, no entanto poderá expressar-se através de sinais de curta duração, por intermédio de convulsões ou de alterações motoras focais, autonómicas ou comportamentais. A convulsão é um termo utilizado para qualquer evento repentino, de curta duração e transitório, mas não pressupõe que o animal seja epilético, caso a expresse. Pode ocorrer como resposta natural de um cérebro normal a uma perturbação transitória da sua função, que é reversível quando essa causa ou perturbação é corrigida (Berendt *et al.*, 2015).

A epilepsia corresponde a uma doença cerebral caracterizada por predispor crises epiléticas crónicas. Para um animal ser considerado epilético tem que ter pelo menos duas crises epiléticas não provocadas, num intervalo superior a 24 horas (Berendt *et al.*, 2015). Corresponde a uma das doenças neurológicas mais encontradas em cães e na prática de referência, com uma prevalência estimada de 0,62% a 0,82% (Hall *et al.*, 2020).

2. Fisiopatologia de uma crise epilética

Para entender o desenvolvimento de uma crise epilética, é importante compreender previamente a fisiologia do impulso nervoso. Os neurónios são células do sistema nervoso responsáveis pela condução do impulso nervoso e comunicam através de neurotransmissores. Apresentam um potencial elétrico ao longo da sua membrana celular, conseguido através da separação de diferentes iões carregados, especialmente entre os iões sódio e potássio. As cargas positivas acumulam-se do lado exterior da membrana celular, contrariamente às cargas negativas, que permanecem dentro da membrana celular (Klein, 2013).

Através da bomba sódio/potássio, da capacidade de um ião se conseguir mover em direção ao equilíbrio dinâmico e à membrana ser diferencialmente permeável, é possível manter a membrana celular dos neurónios em repouso (Klein, 2013). Quando a permeabilidade da membrana é alterada, esta torna-se permeável aos iões e existe movimento de iões de sódio para o interior e iões de potássio para o exterior da célula, originando-se assim um potencial de ação. Desta forma, há uma despolarização da membrana e, conseqüentemente, ocorre o impulso nervoso (Klein, 2013). No entanto, uma despolarização anormal pode levar a uma atividade neuronal anormal, diminuir o limiar convulsivo e resultar numa descarga descontrolada dessa população de neurónios (Lahunta, 2015).

O limiar convulsivo é definido pelo seu ambiente, que é determinado geneticamente e composto por: a estrutura das zonas dendríticas e todas as suas sinapses, bem como aquelas no corpo da célula neuronal; a membrana celular neuronal, incluindo os canais iónicos e as enzimas envolvidas no transporte de iões; a disponibilidade dos iões de sódio, cloreto, cálcio e potássio; a concentração de neurotransmissores que inclui aqueles relacionados à excitação (glutamato, aspartato e acetilcolina) e aqueles relacionados à inibição (ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina, taurina e norepinefrina); neurónios adjacentes e astrócitos que também têm sinapses com neurónios e outros astrócitos (Lahunta, 2015). Qualquer alteração realizada num ou nos vários componentes que constituem o ambiente neuronal pode diminuir o limiar neuronal o suficiente para precipitar uma convulsão (Somjen, 2002; Lahunta, 2015). Uma das situações que pode alterar o microambiente iónico corresponde ao período após uma crise se suceder, pois como há um aumento de potássio no espaço extracelular, existe conseqüentemente um aumento da excitabilidade neuronal e uma maior probabilidade de ocorrer uma nova crise (Moody *et al.*, 1974). Um descontrolo dos cotransportadores de sódio/potássio/cloro (NKCCs) pode diminuir progressivamente a eficácia da inibição dos neurónios GABAérgicos, provocando novamente um aumento da excitabilidade neuronal e o aparecimento de novas crises (Engelborghs *et al.*, 2000). Além disto, os neurónios são células que tem capacidade de se sincronizar através de vários métodos (Matsumoto & Marsan, 1964). Traub *et al.*, 2004, descobriram que a sincronização dos neurónios era conseguida através de junções comunicantes. Estas correspondem a conexões intercelulares e permitem a troca de moléculas, iões e impulsos nervosos de uma célula para a outra (Traub *et al.*, 2004). Algumas alterações que se desenvolvem dentro do cérebro de indivíduos com epilepsia são igualmente capazes de desenvolver uma

sincronização neuronal e podem ser outra razão pelas quais as crises são recorrentes, como o crescimento de axónios colaterais (Risio & Platt, 2014a). Através destes é possível transmitir o impulso nervoso para outro grupo de células, no entanto, alguns autores afirmam que novos circuitos excitatórios sinápticos são escassos ou ausentes no cérebro normal (Nadler, 2003; Sloviter *et al.*, 2006). Contudo, é certo que uma convulsão pode manifestar-se em consequência desta capacidade de sincronização, pois através da mesma é possível haver uma soma de novos neurónios ao foco convulsivo. Adicionalmente, existe ainda a possibilidade de ocorrer uma propagação em espelho nos neurónios do hemisfério oposto, fazendo com que o número de focos epiléticos aumente rapidamente. Este é um dos fatores que promove a ocorrência de clusters ou de *status epilepticus* (SE) (Podell, 2013).

Estímulos anormais direcionados a tecidos como o cérebro, podem resultar no desenvolvimento de uma condição epilética e/ou progressão epilética após ser diagnosticada. Desta forma, fatores como a alteração do microambiente iónico, alteração do transporte de iões ativos e/ou interações efáticas são alguns dos exemplos que podem favorecer uma descarga paroxística de uma população de neurónios e originar crises epiléticas espontâneas. Este fenómeno é denominado epileptogénese (Krnjevic 1986).

Um estudo realizado por Haglund *et al.*, 1985, e Fukuda & Prince, 1992, demonstrou que a bomba sódio/potássio não estava completamente desenvolvida nos primeiros dias de vida de roedores, e que isso era um fator que potenciava o aparecimento de crises epiléticas (Haglund *et al.*, 1985; Fukuda & Prince, 1992). Noutra preparação experimental constatou-se que quando existia um bloqueio na enzima ATPase da bomba em questão, havia uma maior possibilidade de ocorrer uma crise, levando a concluir que este bloqueio era um fator sugestivo no papel da epilepsia (Vaillend *et al.*, 2002). Disfunções nos canais de sódio, assim como um mau funcionamento das células da glia, foram igualmente descritos como fatores predisponentes da epilepsia (Duffy & MacVicar, 1999; Fellin & Haydon, 2005; Risio & Platt, 2014a). O ião cloreto é, como já referido, um dos iões responsáveis por manter o gradiente iónico, e tem capacidade de hiperpolarizar os neurónios devido à sua capacidade de fluir do espaço extracelular para a célula. Uma investigação realizada por Dzhalal *et al.*, 2005, concluiu que os NKCCs responsáveis por controlar o gradiente do cloreto, não eram constantes e mudavam durante o crescimento, tornando-se um fator adicional ao aparecimento de crises epiléticas no início da vida (Dzhalal *et al.*, 2005).

Como já mencionado, a origem das convulsões pode também provir de mecanismos associados à transmissão sináptica, devido ao seu papel crítico na manutenção do equilíbrio entre a excitação e inibição. Desta forma, para uma crise acontecer podem ocorrer dois eventos teóricos: ou existe uma diminuição da eficácia dos mecanismos sinápticos inibitórios ou a facilitação dos eventos sinápticos excitatórios (Risio & Platt, 2014a).

O neurotransmissor GABA é o principal neurotransmissor inibitório no córtex cerebral (Treiman, 2001) e apresenta um papel importante na epilepsia pelas razões seguidamente referidas. Em vários modelos animais com epilepsia foi observado anormalidades da função GABAérgica e foi comprovado que os agonistas de GABA suprimiam convulsões, contrariamente aos antagonistas que estimulavam a sua ocorrência. Desta forma, compreendeu-se que drogas que inibiam a síntese de GABA potenciavam as convulsões e fármacos que aumentavam o GABA sináptico funcionavam como anticonvulsivos eficazes (Wong & Watkins, 1982; De Deyn & Macdonald, 1990; De Deyn *et al.*, 1990; Treiman, 2001). Já o glutamato corresponde ao neurotransmissor excitatório mais abundante no cérebro de um mamífero adulto (Barker-Haliski & White, 2015), e desempenha igualmente um papel crítico no início e na disseminação da atividade convulsiva (Meldrum, 1994; Chapman *et al.*, 1996; Chapman, 2000). Um estudo realizado por Cavus *et al.*, 2005, demonstrou que o glutamato extracelular estava cronicamente elevado na região da crise epilética em vários pacientes humanos com epilepsia, concluindo que o glutamato extracelular era um fenómeno crónico que envolvia vários tipos de epilepsias focais (Cavus *et al.*, 2005). Contudo, o papel do glutamato extracelular em excesso não está estritamente ligado à epilepsia (Eid *et al.*, 2016). Para começar, as crises epiléticas são fenómenos intermitentes, contrariamente ao excesso de glutamato extracelular, que é um processo crónico. Segundo, o glutamato extracelular aumenta em muitas condições do sistema nervoso central (SNC), como no acidente vascular cerebral (Dávalos *et al.*, 2000) e lesão cerebral traumática (Hinzman *et al.* 2012), não implicando assim que após estas alterações se adquira inequivocamente epilepsia (Eid *et al.*, 2016). Sucintamente, a ativação dos recetores pós-sinápticos inotrópicos e metabotrópicos do glutamato são pró-convulsionantes. Já os antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato demonstraram ser anticonvulsivantes em muitos modelos animais com epilepsia (Risio & Platt, 2014a). Outros neurotransmissores, como a dopamina, noradrenalina, serotonina e acetilcolina manifestaram igualmente terem efeitos nesta doença (Werner & Coveñas, 2017). Não obstante, Traub *et al.*, 1985, descobriram que

um neurónio tem capacidade de excitar outro na ausência de conexões sinápticas, através de ligações efáticas (Traub *et al.*, 1985). Em condições normais, existem mecanismos inibitórios que impedem a manifestação destas ligações. No entanto, quando a excitabilidade é aumentada, especialmente por perda do controlo inibitório, estas ligações podem manifestar-se e propiciar a ocorrência/repetições de crises (Krnjevic, 1986).

A fisiopatologia da epilepsia é estudada há várias décadas, o que permitiu um aumento do conhecimento nesta área, mas não uma compressão total dos mecanismos que a desencadeiam, devido à sua abrangência e complexidade. Contudo, através de todo o avanço científico foi permitido desenvolver novas estratégias de combate à doença (Risio & Platt, 2014e).

3. Classificação da epilepsia

Uma classificação padronizada e uniforme da epilepsia permite uma conformidade no uso de termos de diagnósticos, melhora a comunicação entre os médicos, facilitando consequentemente os métodos de avaliação de tratamento, e simplifica a comparação de casos clínicos e estudos científicos (Risio & Platt, 2014b). Desta forma, esta doença foi classificada de forma etiológica, semiológica e pela quantidade e duração dos eventos convulsivos (Berendt *et al.*, 2015).

3.1. Classificação etiológica

Esta doença subdivide-se em dois grandes grupos: epilepsia idiopática (EI) e epilepsia estrutural (EE). Relativamente à sua incidência, a EI canina ocorre mais frequentemente entre o sexto mês e sexto ano de idade. Por outro lado, cães com EE têm habitualmente menos de seis meses ou mais de sete anos (Armaşu *et al.*, 2014; Meland & Justiz, 2018). A EI é classificada ainda em três subgrupos: epilepsia genética, epilepsia com suspeita de ter uma origem genética e epilepsia de origem desconhecida (Berendt *et al.*, 2015). A EI genética é estabelecida quando existe um gene identificado capaz de originar epilepsia. Várias raças caninas já foram identificadas com mutações genéticas conhecidas, como a raça *Lagotto Romagnolo* ter a possibilidade de apresentar uma mutação genética responsável por originar epilepsia juvenil familiar (Jokinen *et al.*, 2007). A progressão da doença difere identicamente consoante a raça canina. Raças como *Spitz* finlandês e Pastor Belga apresentam um curso clínico relativamente benigno da doença, contrariamente às raças *Border Collie* e *Spinone* italiano, que apresentam um fenótipo mais grave da EI e, consequentemente, convulsões mais difíceis de controlar

com medicação (Freedman & Ives, 2020). A EI com suspeita de apresentar uma origem genética aplica-se aos casos onde existe uma história familiar ou racial de epilepsia, com uma percentagem de prevalência superior a 2% (Berendt *et al.*, 2015). Por fim, a epilepsia de origem desconhecida representa uma condição de convulsões recorrentes em que a epilepsia genética é improvável, com base na idade de início ou nos achados dos exames complementares, e que uma causa estrutural para a provocar não é identificada (Ettinger *et al.*, 2016a).

Cães com EI tem um menor tempo de vida, comparativamente à população canina no geral (Proschowsky *et al.*, 2003; Berendt *et al.*, 2007; Hülsmeier *et al.*, 2010). Fatores como o sexo, início, frequência e controlo das crises influenciam bastante a expectativa de vida destes cães (Casal *et al.*, 2006). Um estudo demonstrou que cadelas vivem mais tempo com epilepsia, em comparação a machos com a mesma doença (Proschowsky *et al.*, 2003), e que machos castrados tem um menor tempo de sobrevivência, comparativamente a machos intactos (Fredso *et al.*, 2014). Adicionalmente, verificou-se que existe um aumento na frequência e severidade das crises epileptiformes em cadelas grávidas ou em estro, pelo que se recomenda proceder à realização de uma ovariectomia nas mesmas quando diagnosticadas com EI (Rusbridge, 2014).

Em referência à EE, é classificada por crises recorrentes associadas a uma doença intracraniana/cerebral, tal como uma patologia vascular, inflamatória/infeciosa, congénita, neoplásica, degenerativa e/ou devido a um trauma (Berendt *et al.*, 2015; Volk, 2016).

3.2. Classificação semiológica

Esta classificação é realizada com base em observações e interpretações do comportamento e atividades exibidas pelo animal (Lorenz *et al.*, 2011). Desta forma, as crises epiléticas foram classificadas em focais, generalizadas e focais que se generalizam secundariamente (Risio & Platt, 2014b).

As crises epiléticas focais surgem da atividade elétrica anormal de um grupo de neurónios localizado num hemisfério cerebral, e advém de um foco próximo a uma área motora primária no córtex frontal contralateral à atividade motora involuntária observada. Geralmente estão associadas a uma maior incidência de patologia intracraniana focal (Platt & Olby, 2012). Como os sinais clínicos variam consoante a região cerebral afetada, as crises são classificadas em crises epiléticas focais motoras (atividade motora

involuntária, geralmente unilateral), autonómicas (midríase, salivação, micção, vômito) (Breitschwerdt *et al.*, 1979; Licht *et al.*, 2002; Berendt *et al.*, 2004) e/ou comportamentais (ansiedade repentina, reações de medo inexplicáveis) (Berendt *et al.*, 2015). Contudo, as crises epiléticas focais têm a capacidade de se distribuir ao longo do cérebro e originar crises epiléticas generalizadas. Estas já se sucedem quando os dois hemisférios cerebrais estão envolvidos e, conseqüentemente, ambos os lados do corpo ficam afetados (Meland & Justiz, 2018). Um dos sinais clínicos apresentados por crises generalizadas são alterações motoras e, de forma a facilitar a identificação das mesmas, foram classificadas em: tónicas (aumento prolongado da contração muscular), clónicas (mioclonia repetitiva que envolve os mesmos grupos musculares), tónico-clónica (sequência de uma fase tónica e posterior clónica ou vice-versa, com respiração ausente ou irregular levando muitas vezes a cianose) e mioclónicas (contração(ões) involuntária(as), repentina(s) e leve(s) de um ou vários músculos de topografias variáveis). Os animais ficam geralmente inconscientes e com sinais autonómicos (exceto se a crise for mioclónica), e não estão necessariamente associadas a uma doença cerebrocortical focal (Platt & Olby, 2012; Berendt *et al.*, 2015; Dewey & Costa, 2016). Existe ainda uma crise epilética generalizada não convulsiva denominada atónica, e corresponde a uma perda súbita do tónus muscular, que geralmente causa o colapso do animal (Berendt *et al.*, 2015).

Embora não referido pela *IVETF*, alguns autores consideram a existência de outro tipo de crises, denominadas ausências. São caracterizadas por um breve comprometimento da consciência, associadas a um padrão de eletroencefalograma (EEG) característico. Clinicamente, foram descritas por uma interrupção transitória da atividade do animal com episódios de olhar fixo e vazio (Lorenz *et al.*, 2011).

O tipo de crise mais frequente em cães com EI corresponde à crise focal que acaba por se generalizar (Berendt & Gram, 1999; Berendt *et al.*, 2002, 2004, 2008; Licht *et al.*, 2002, 2007). Porém, estudos feitos por Heynold *et al.*, & Dichter, 2009, demonstraram que as crises generalizadas tónico-clónicas eram as mais comumente observadas pelos tutores (Heynold *et al.*, 1997; Dichter, 2009). Acredita-se que presentemente, as crises focais são identificadas com maior frequência devido à possibilidade de o evento poder ser rapidamente gravado pelos proprietários e pela descrição das crises efetuada pelos mesmos ser mais precisa e rigorosa (Dewey & Costa, 2016).

Quando ocorre um distúrbio temporário da função cerebral (metabólica ou tóxica por natureza) capaz de causar uma convulsão reversível, quando esse mesmo distúrbio é corrigido, dá-se o nome de convulsão reativa e não implica diretamente que o animal seja

epilético. Em contrapartida, quando há uma crise proveniente de um estímulo aferente específico (flashes de luzes, som monótono e/ou alto, cheiros) ou da atividade do paciente, adquire o nome de convulsão reflexa e ocorre em pacientes epiléticos. (Thomas, 2000; Berendt *et al.*, 2015).

3.3. Classificação pela duração e frequência das crises epiléticas

Independentemente da etiologia subjacente, existem crises autolimitadas denominadas isoladas, que decorrem durante um período de 24 horas. Quando existem duas ou mais crises em 24 horas, com recuperação total da consciência entre as mesmas, diz-se crises em *clusters*. Sempre que há uma atividade convulsiva contínua por cinco ou mais minutos ou duas ou mais crises discretas, num período de 24 horas e sem recuperação total da consciência entre as mesmas, estamos perante SE (Berendt *et al.*, 2015).

Em referência à EI, a frequências das crises pode corresponder a várias no mesmo dia a menos de uma por ano (Podell *et al.*, 1995; Heynold *et al.*, 1997), no entanto sabe-se que se as crises não forem devidamente tratadas existe uma tendência cada vez maior para se tornarem mais frequentes (Dewey & Costa, 2016). Um estudo realizado por Monteiro *et al.*, 2012, documentou que num total de 407 cães com EI, 41% apresentou crises em *clusters* e 2,5% SE. Neste estudo, a raça Pastor Alemão e Boxer estavam desproporcionalmente em maior número, deduzindo que a prevalência de *clusters* e SE podiam variar consoante as raças caninas (Monteiro *et al.*, 2012).

4. Etapas da crise epilética

Uma crise epilética apresenta diferentes manifestações clínicas, sendo dessa forma dividida em quatro fases distintas: *pródromo*, *aura*, *ictus* ou período ictal e período pós-ictal (Risio & Platt, 2014b; Berendt *et al.*, 2015).

O *pródromo* é uma indicação a longo prazo de uma convulsão iminente. Pode ocorrer horas a dias antes da crise e é caracterizado por alterações comportamentais como ansiedade, inquietação, apego ao dono, agressividade e vocalizações descontroladas (Platt, 2010), embora nem sempre seja reconhecido (Dewey & Costa, 2016). A *aura* corresponde a uma sensação inicial de uma crise antes de ocorrerem sinais observáveis. Geralmente dura de segundos a minutos e é causada pela atividade elétrica anormal inicial do cérebro. Os animais afetados podem ficar mais ansiosos, mais dependentes dos donos,

com comportamentos sensoriais ou motores estereotipados (lamber, ladrar) ou com manifestações autonómicas (urinar, vomitar, salivar) (Risio & Platt, 2014b). A diferença entre o pródromo e a aura, apesar de difícil em alguns casos, é que o pródromo tem uma duração mais longa e não está associado a uma atividade elétrica anormal no EEG, contrariamente à aura, que dura poucos minutos e é causada pela atividade elétrica anormal (Lorenz *et al.*, 2011; Dewey & Costa, 2016). Segundo a *IVETF*, o termo aura em Medicina Veterinária não deve ser aplicado face às dificuldades de a distinguir do pródromo (Berendt *et al.*, 2015).

O *ictus* ou período ictal é a própria crise epilética e, na maioria dos casos, dura apenas alguns minutos. As manifestações clínicas variam consoante a área do encéfalo afetada, contudo podem compreender alterações autonómicas, motoras, de consciência ou comportamentais (Fisher *et al.*, 2005; Lorenz *et al.*, 2011). A última fase de uma crise epilética denomina-se período pós-ictal e ocorre logo após o *ictus*. Corresponde ao período de recuperação neuronal e habitualmente as anormalidades remitem após vários minutos podendo, contudo, durar dias. As manifestações clínicas incluem desorientação, comportamento agressivo, inquietação, sede, polifagia, letargia, cegueira, ataxia, déficits propriocetivos e resposta de ameaça diminuída ou ausente (Lorenz *et al.*, 2011; Platt & Olby, 2012; Risio & Platt, 2014b; Dewey & Costa, 2016). Não existe uma relação entre a gravidade do período ictal e a duração ou natureza do período pós-ictal. Uma crise focal de curta duração pode ser seguida por um pós-ictus mais longo e complexo do que uma crise generalizada (Lahunta *et al.*, 2015).

A fase interictal corresponde ao tempo entre o fim da anormalidade pós-ictal e o próximo ictus (Sanders, 2015) e é um termo utilizado apenas em pacientes com crises epiléticas recorrentes (Lahunta *et al.*, 2015). No entanto, algumas convulsões podem originar um dano estrutural cerebral e, por consequência, levar a déficits pós-ictais e interictais permanentes, embora pouco frequente (Sanders, 2015).

5. Distúrbios paroxísticos não epiléticos

Dado que existem múltiplas situações que se assemelham à atividade convulsiva, é solicitado aos proprietários que filmem a crise (Moore, 2013) e tentem, se possível, distrair o animal para determinar se o evento pode ser encerrado com estímulos externos (a distração, na maioria das vezes, implica um evento não epilético) (Platt & Olby, 2012). Desta forma, a distinção entre uma crise epilética e um distúrbio paroxístico não epilético

é facilitada e, caso seja realmente uma crise epilética, simplifica a sua classificação (Risio *et al.*, 2015b).

Situações que se assemelham à atividade convulsiva abrangem a narcolepsia, cataplexia, distúrbios do movimento (discinesias), distúrbios do sono, síndromes de tremores (Risio & Platt, 2014c), dor (espasmo muscular cervical devido a doença do disco cervical, por exemplo), síndrome vestibular e tétano (Freedman & Ives, 2020). Distúrbios dos músculos e nervos periféricos, dos sistemas respiratório e cardiovascular e do metabolismo sistémico podem da mesma forma ser identificados como convulsões (Risio & Platt, 2014c).

6. Diagnóstico

Para se adquirir um diagnóstico é necessário determinar se o paciente está realmente a convulsionar e, caso esteja, qual a sua etiologia (Dewey & Costa, 2016). Tendo em conta que um paciente com um quadro convulsivo apresenta uma lista de diagnósticos diferenciais vasta (tabela 4), e que a EI canina é uma doença que se diagnostica por exclusão de causas, é de extrema importância haver uma abordagem diagnóstica sistemática, seguida por um protocolo que inclua anamnese, exame físico, neurológico, exames complementares laboratoriais e imagiológicos (Knowles, 1998).

A *IVETF* definiu três níveis de certeza para o diagnóstico da EI (Risio *et al.*, 2015):

- Nível de certeza I: Paciente com duas ou mais convulsões não provocadas com pelo menos 24 horas de intervalo, entre os 6 meses e 6 anos de idade, com exame físico e neurológico normal, sem alterações significativas no hemograma, urianálise e nas bioquímicas séricas (Risio *et al.*, 2015).
- Nível de certeza II: Para além dos procedimentos declarados no nível de certeza I, incluem-se os testes de estimulação dos ácidos biliares séricos pré e pós-prandial, imagem por RM do cérebro e análise do LCR, verificando-se que todos se encontram sem alterações (Risio *et al.*, 2015).
- Nível de certeza III: É alcançado quando os níveis de certeza I e II se confirmam e, em simultâneo, se verifica um traçado de EEG anormal característico de crises epileptiformes (Risio *et al.*, 2015).

6.1. Anamnese médica

Inicialmente deve começar-se por recolher informações sobre a espécie, raça, sexo e idade, uma vez que permitem aumentar o grau de suspeita de certas etiologias das crises (Risio & Platt, 2014d). Doenças congénitas ou de desenvolvimento ocorrem mais frequentemente em animais jovens, em oposição às neoplasias, enfartes vasculares e distúrbios metabólicos adquiridos, que são mais comuns em pacientes mais velhos. Animais com EI tem habitualmente a primeira crise entre os 6 meses e os 6 anos de idade o que, por conseguinte, se torna um diagnóstico menos provável num cão onde as crises começaram mais tardiamente que a idade acima referida (Nelson & Couto, 2019).

É igualmente relevante investigar alterações comportamentais, na marcha, visão ou nos padrões do sono, visto que são características que podem indicar uma lesão estrutural do prosencéfalo, assim como determinar se os outros animais da mesma família são saudáveis, caso se considere provável uma doença hereditária (Risio *et al.*, 2015; Dewey & Costa, 2016; Nelson & Couto, 2019). A relação das convulsões com a atividade diária (exercício, sono, alimentação, momentos de excitação), a sua duração, frequência e uma descrição de quaisquer anormalidades pós-ictais observadas devem ser igualmente apontadas. Se o comportamento do paciente estiver alterado e a frequência das crises for esporádica, é mais provável haver um distúrbio extracraniano ou ser EE. Caso exista uma anormalidade evidente no paciente após a suspeita de um evento convulsivo, excluem-se situações como a síncope, narcolepsia ou distúrbios comportamentais do sono. Crises focais ou crises focais que se generalizam secundariamente estão relacionadas a patologias intracranianas como EE ou EI. Convulsões após a alimentação estão frequentemente associadas a uma disfunção hepática, assim como crises durante o jejum, exercício ou stress podem estar ligadas à hipoglicemia (Risio & Platt, 2014d). Sinais sistémicos recentes como tosse, diarreia, vômito, poliúria, polidipsia e/ou perda ou ganho de peso podem sugerir a existência de uma doença sistémica que afeta igualmente o cérebro. O estado de vacinação, dieta, potenciais exposições a tóxicos ou medicamentos e histórico de traumatismo craniano grave também devem ser determinados (Nelson & Couto, 2019). Em situações onde as crises se demonstram constantes, os proprietários devem ser aconselhados a gravar, descrever e a registar todas as convulsões observadas (Platt & Olby, 2012). É igualmente importante descobrir que tratamentos anteriores e medicamentos foram realizados previamente, caso se aplique (Risio & Platt 2014d).

Tabela 3 - Diagnósticos diferenciais das principais causas de crises convulsivas, consoante a idade do paciente. (Adaptado de Gough 2007 & Sanders 2015).

Causa \ Idade		≤ 1 Ano	1-5 Anos	≥ 6 Anos
Intracraniana	Congénita	Qualquer malformação do cérebro (Ex: hidrocefalia)	Pouco provável, mas não excluída	
	Degenerativa	Doenças de armazenamento (ex: doença de Lafora); Degeneração neuronal multissistémica; Encefalopatia espongiforme; Encefalomielopatia necrosante subaguda	Algumas doenças de armazenamento podem ter um início tardio: Doença de Lafora (normalmente antes dos 2 anos); Lipofuscinose ceróide (normalmente 1 – 2 anos)	Disfunção cognitiva; Disfunção neurológica
	Epilepsia idiopática com origem/suspeita genética	Demonstrado: Beagle, <i>Tervuren</i> Belga, <i>Keeshond</i> , <i>British Alsatian</i> , Labrador Retriever, <i>Golden Retriever</i> , Collie, Poodle, <i>Dachshund</i> , <i>Vizsla</i> entre outros); Suspeito: Qualquer raça		
	Epilepsia idiopática de origem desconhecida	Mais frequente entre os 6 meses e os 6 anos de idade		
	Imunomediada: Encefalites típicas de raça (meningites de etiologia desconhecida)	<i>Pug</i> , <i>Bichon</i> Maltês, <i>Yorkshire Terrier</i> (mais frequente)		
	Inflamatória	Infeccioso (viral, fúngico, bacteriano, parasitário, por protozoários) Não infeccioso		
	Neoplásica	Pouco provável, mas não excluída		
	Trauma	Hipoxia/Anoxia; Trauma crânio-encefálico		
	Vascular	Pouco provável, mas não excluída	Enfarte; Hemorragia	
Extracranianas	Metabólica	Desequilíbrios eletrolíticos (hipoglicemia principalmente); Encefalopatia hepática; Encefalopatia renal; Doença parasitária	Desequilíbrios eletrolíticos; Encefalopatia hepática; Encefalopatia renal; Endocrinopatia; Doença parasitária	Desequilíbrios eletrolíticos; Encefalopatia hepática; Encefalopatia renal; Doença cardíaca; Endocrinopatia; Doença parasitária (altamente improvável)
	Nutricional	Deficiência em Tiamina		
	Tóxica	Metais pesados; Pesticidas (organofosforados, piretrinas, carbamatos, metaldeído); Rodenticidas; Drogas; Micotoxinas; Anticongelante; Desinfetantes; Metilxantinas (cafeína, teobromina - chocolate)		
	Neoplásica	Pouco provável, mas não excluída		

6.2. Exame físico e oftalmológico

Deve ser realizado um exame físico completo, com especial atenção aos linfonodos e à palpação abdominal, bem como à glândula mamária e próstata, de forma a avaliar possíveis neoplasias primárias ou secundárias (Nelson & Couto, 2019). É ainda possível identificarem-se sinais de icterícia, anemia, distúrbios hemorrágicos, sopros cardíacos, doença torácica e indicações de doença endócrina (Sanders, 2015). O exame oftalmológico é igualmente relevante, uma vez que pode evidenciar alterações sugestivas de hemorragia, hipertensão, aumento da pressão intracraniana e infeção (Sanders, 2015; Nelson & Couto, 2019). Os cães com EI apresentam um exame físico e oftalmológico normal, se não apresentarem nenhuma doença concomitante (Lorenz, 2011).

6.3. Exame Neurológico

Este exame tem como objetivo investigar se o sistema nervoso está afetado e, em caso afirmativo, identificar a localização e distribuição da lesão (Risio & Platt, 2014). Para ser confiável, deve ser realizado no período interictal (Lahunta *et al.*, 2015), dado que o período pós-ictal pode causar edema cerebral e um metabolismo alterado transitório (Nelson & Couto, 2019). É também importante ter em mente que alguns fármacos anticonvulsivos podem levar a alterações neurológicas (Sanders, 2015).

Geralmente os deficits pós-ictais (cegueira, consciência alterada, deficits na reação postural) resolvem-se em 24 a 48 horas e são de natureza simétrica, contrariamente aos deficits neurológicos provocados por alterações estruturais, que afetam geralmente apenas um lado do córtex cerebral (Moore, 2013; Armaşu *et al.*, 2014). Os sinais clínicos focais assimétricos sugerem uma neoplasia (Foster *et al.*, 1988), comprometimento vascular, uma lesão prévia, infeção focal ou meningoencefalite não infecciosa. Na condição de os sinais clínicos serem multifocais, propõem uma inflamação ou neoplasias múltiplas e, se forem sinais difusos, indicam a existência de uma inflamação, doença degenerativa ou de um distúrbio metabólico (Lahunta *et al.*, 2015).

Na ausência de sinais neurológicos interictais, a etiologia das crises pode ainda ser de origem estrutural, extracraniana ou idiopática. A lesão estrutural cerebral pode estar localizada numa região do prosencéfalo silenciosa (lobo olfatório, por exemplo), não afetando assim o comportamento do animal e o seu exame neurológico e, a maioria das condições metabólicas extracranianas, não causam sinais neurológicos interictais (Lahunta *et al.*, 2015). Um estudo relatou que cães epiléticos com idade ≥ 7 anos de idade e com um exame neurológico interictal normal apresentavam uma doença estrutural do

SNC subjacente em 59% (53/90) (Schwartz *et al.*, 2013). Um sinal clínico frequente que auxilia a neurolocalizar uma lesão prosencefálica, além de crises convulsivas, corresponde ao *circling* realizado pelos pacientes, visto que a direção para a qual o animal circula corresponde ao lado da lesão estrutural (Platt & Olby, 2012; Lahunta *et al.*, 2015).

O exame neurológico em cães com EI e sem comorbilidades associadas, encontra-se inalterado (Lorenz, 2011; Freedman & Ives, 2020).

6.4. Exames complementares

Todos os cães com histórico de uma ou mais convulsões devem ser submetidos a um hemograma completo, perfil bioquímico sérico abrangente, urianálise e a uma medição da pressão arterial (Platt & Olby, 2012; Risio & Platt, 2014; Ettinger *et al.*, 2016a), de forma a investigar possíveis etiologias extracranianas (Lorenz *et al.*, 2011). Se a intoxicação parecer provável com base na história, testes específicos para exposição a tóxicos são igualmente recomendados (Ettinger *et al.*, 2016a).

A decisão de realizar investigações adicionais dependerá da natureza e frequência dos episódios, dos resultados do exame físico e neurológico e da lista de diagnósticos diferenciais (Freedman & Ives, 2020). Se todas as causas extracranianas forem excluídas, a doença intracraniana deve ser explorada (Ettinger *et al.*, 2016a), com a ajuda de exames complementares mais complexos, como a RM ou TC (Lorenz *et al.*, 2011).

6.4.1. Hemograma, perfil bioquímico e urianálise

Os resultados que podem ser encontrados num hemograma completo de um paciente com crises convulsivas incluem: anemia, policitemia, leucocitose, leucopenia, glóbulos vermelhos nucleados e/ou trombocitopenia (Sanders, 2015). Uma anemia microcítica pode ocorrer em *shunts* portossistémicos (Berent & Tobias, 2009). Glóbulos vermelhos nucleados, associados a um hematócrito baixo podem estar presentes numa intoxicação por chumbo (Sanders, 2015). Relativamente ao perfil bioquímico, deve fazer-se uma análise sérica dos eletrólitos (cloro, potássio, sódio), ureia (BUN), creatinina, glucose, proteína total, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina sérica (FA), colesterol e cálcio, de forma a excluir distúrbios metabólicos tais como: hipoglicemia, doença hepática, hipocalcemia, hiperlipoproteinemia e uremia severa (Nelson & Couto, 2019). A urianálise é igualmente útil porque funciona como um complemento aos exames acima referidos. Alterações da gravidade específica da urina podem indicar a existência de doenças endócrinas

(insulinoma, hiperadrenocorticism) e/ou insuficiência renal crónica. Já a existência de cristais de oxalato de cálcio e urato sugerem uma intoxicação por etilenoglicol e possível presença de um *shunt* portossistémico (Chew & DiBartola, 2004; Gough, 2007).

É justo fazer um diagnóstico presuntivo de EI com base na história clínica, exame físico e neurológico interictal normal, juntamente com um exame sanguíneo, bioquímico e de urina normal (nível de certeza I), principalmente se as crises permanecerem infrequentes e o exame neurológico continuar normal por um período de 6 a 12 meses. No entanto, o proprietário do animal deve estar ciente de que este não é um diagnóstico definitivo e que existem investigações adicionais disponíveis. Situações onde as convulsões sejam difíceis de controlar e/ou a progressão da doença subsequente for incompatível com um diagnóstico de EI, é incontestável efetuarem-se investigações adicionais (Freedman & Ives, 2020).

6.4.2. Exames bioquímicos mais específicos e exame fecal

O exame fecal é aconselhado em todos os pacientes com menos de um ano não desparasitados, uma vez que uma carga parasitária excessiva pode ser a causa subjacente das convulsões (Sanders, 2015). Os ácidos biliares séricos devem ser determinados em situações onde há alterações nas enzimas hepáticas, se trata de um paciente com crises epiléticas com idade inferior a 3 anos, se encontra hipoalbuminemia, BUN baixa, hipocolesterolemia, glóbulos vermelhos microcíticos e/ou o estado mental se apresenta instável, principalmente no período pós-prandial (Sanders, 2015; Dewey & Costa, 2016). Já a medição da amónia sérica é mais pertinente em situações onde se suspeita de um *shunt* portossistémico (Dewey & Costa, 2016).

Quando se suspeita de um insulinoma ou de um tumor extrapancreático, o valor sérico da insulina deve ser medido e relacionado com o valor sérico da glicose (Ettinger *et al.*, 2016a). O perfil de coagulação deve ser da mesma forma efetuado quando se suspeita de um distúrbio de coagulação do sangue (exame clínico com petéquias ou equimoses, ingestão de rodenticida) (Freedman & Ives, 2020). Testes de triagem metabólica para doenças de armazenamento devem ser realizados em pacientes com menos de um ano onde as crises convulsivas são um sinal primário e causas óbvias como um *shunt* portossistémico, toxicidade e doença metabólica foram excluídas (Sanders, 2015).

6.4.3. Exames imagiológicos

6.4.3.1. Radiografia e Ecografia

A radiografia torácica e abdominal, assim como a ecografia abdominal são exames imagiológicos complementares que auxiliam no diagnóstico de lesões estruturais extracranianas (Nelson & Couto, 2019). Radiografias de três projeções (lateral direita e esquerda e ventrodorsal) são utilizadas para rastrear doença metastática, cardíaca, hepatomegalia, microhepatia e doenças infecciosas (Risio & Platt, 2014d; Sanders, 2015). A ultrassonografia abdominal é indicada em casos onde existe história de vômito, anorexia, diarreia e/ou quando há alterações do perfil bioquímico (hipoglicemia, aumento das enzimas hepáticas, uremia, são alguns exemplos) (Sanders, 2015).

6.4.3.2. Ressonância Magnética e Tomografia Computorizada

A RM é o método de imagem médica de eleição para avaliar um cérebro, visto que permite a obtenção de imagens em qualquer plano anatômico e fornece uma excelente resolução de contraste de tecidos moles (Risio & Platt, 2014d). Desta forma, é possível investigar eventuais anormalidades estruturais responsáveis pelas crises convulsivas (Freedman & Ives, 2020). Em contrapartida, é um exame que pode apresentar alguns riscos associados à anestesia geral e não pode ser realizado em pacientes com *pacemakers* e/ou que apresentem corpos estranhos metálicos na face ou no crânio (Sanders, 2015). Deve ser solicitado quando as causas extracranianas foram excluídas, em cães que estiveram em SE ou que apresentam crises em *clusters*, em animais que demonstrem déficits neurológicos interictais, situações onde existe um diagnóstico presuntivo de EI e/ou quando o doente se encontra refratário à terapia com drogas antiepiléticas, apesar dos níveis séricos adequados das drogas (Freedman & Ives, 2020). A TC produz excelentes detalhes ósseos, mas poucos detalhes de tecidos moles, especialmente comparados aos obtidos com RM. Assim, este exame deve ser realizado quando o paciente apresentar artefactos de metal que impeçam a realização da RM, se uma anestesia prolongada não for segura ou em situações onde ocorreu traumatismo cranioencefálico agudo (Sanders, 2015).

Os pacientes com EI não apresentam alterações na RM, porém devido à atividade convulsiva podem ocasionalmente demonstrar lesões cerebrais transitórias secundárias. Estas lesões tendem a ser hiperintensas em T2 e FLAIR e hipotensas em T1, não causam distorção do parênquima cerebral circundante (Dewey & Costa, 2016) e ocasionalmente, realçam de forma heterogênea após a administração de gadolínio (Mellema *et al.*, 1999;

Kim *et al.*, 2001; Huang *et al.*, 2009). Ocorrem geralmente em certas áreas do cérebro, como o córtex temporal e frontal, hipocampo e amígdala (Chan *et al.*, 1996; Aykut-Bingol *et al.*, 1997; Mellema *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2001; Briellmann *et al.*, 2005; Huang *et al.*, 2009). De forma a ajudar a diferenciar as alterações induzidas por uma convulsão das lesões estruturais epileptogénicas inflamatórias ou neoplásicas, o clínico pode repetir a RM 10 a 16 semanas após o paciente estar controlado (Mellema *et al.*, 1999; Pákozdy *et al.*, 2013). Contudo, as alterações parenquimatosas agudas induzidas pelas crises convulsivas são capazes de evoluir para anormalidades permanentes, como perda de células neuronais focais e gliose, podendo levar a uma lesão epileptogénica visível na RM (Briellmann *et al.*, 2005).

6.4.4. Análise do Líquido Cefalorraquidiano

O objetivo da recolha e análise do LCR em animais com história de crises convulsivas é investigar possíveis doenças cerebrais estruturais (Sanders, 2015), particularmente doenças inflamatórias/infeciosas do SNC que possam passar despercebidas na RM (Lamb *et al.*, 2005; Bohn *et al.*, 2006), assim como neoplasias (Sanders, 2015). Este procedimento oferece igualmente a possibilidade de rastrear várias doenças infecciosas regionais, por intermédio de análises sorológicas, cultura ou mesmo PCR realizadas ao LCR (Sanders, 2015).

É geralmente recolhido na cisterna magna e os riscos associados a este procedimento incluem: trauma iatrogénico do tronco cerebral, herniação do tecido neural em animais com aumento da pressão intracraniana, hemorragia, infeção iatrogénica do SNC e a anestesia geral que é necessária para a recolha se suceder (Cook & DeNicola, 1988; Di Terlizzi & Platt, 2006; Luján Feliu-Pascual *et al.*, 2008). Assim, de forma a minimizar alguns destes riscos, a realização da RM do crânio deve ser frequentemente efetuada antes da recolha (Risio *et al.*, 2015).

O LCR encontra-se normal em todos os pacientes com EI e pode estar normal em muitos dos distúrbios cerebrais estruturais (Lahunta *et al.*, 2015). No entanto, mais uma vez, podem haver resultados transitórios secundários às crises convulsivas que levam a uma pleocitose do LCR (Di Terlizzi & Platt, 2009). Nestas situações é recomendado efetuar-se uma nova colheita e análise deste líquido, após um intervalo sem convulsões de, pelo menos, 6 semanas (Risio *et al.*, 2015).

6.4.5. Eletroencefalografia

A EEG é definida pelo estudo e técnica de registo da atividade elétrica cerebral, mediante a colocação de elétrodos no crânio (Chatrian *et al.*, 1974). Apesar de ser o exame inserido no nível de certeza III da EI, o seu uso em Medicina Veterinária ainda é limitado, devido à reduzida cooperação do paciente, duração do registo, disponibilidade de equipamento e falta de especialização dos médicos (Risio & Platt, 2014d; Risio *et al.*, 2015).

7. Tratamento médico

O tratamento da EI tem como objetivo principal conceder uma boa qualidade de vida ao paciente (Freedman & Ives, 2020) através da redução, frequência e gravidade das convulsões, com efeitos adversos mínimos provenientes do tratamento. Assim, a *IVETF* recomenda que o tratamento em cães com EI deve ser iniciado quando um dos seguintes critérios estiver presente: duas ou mais crises epiléticas num período interictal de 6 meses; paciente com crises epileptiformes em *clusters* ou em SE; sinais pós-ictais graves ou com uma duração superior a 24 horas; frequência e/ou duração das crises epiléticas a aumentar progressivamente e/ou gravidade das crises a piorar ao longo de três períodos interictais (Bhatti *et al.*, 2015).

Consta-se que pacientes tratados no início do decurso da doença tem um melhor controlo a longo prazo das crises epileptiformes (Heynold *et al.*, 1997), devido à interrupção de fenómenos já explicados no capítulo da fisiopatologia e que, embora a meta ideal de uma terapia anticonvulsiva seja uma redução total de crises epileptiformes, esta é considerada eficaz quando as mesmas diminuem em 50% (Farnbach, 1984; Marson *et al.*, 1997). Para um bom sucesso terapêutico, antes de ser sugerida e otimizada a melhor abordagem farmacológica, é necessário haver uma boa comunicação com o proprietário de forma a gerenciar as expectativas do mesmo (Sanders, 2015). É fundamental que os tutores entendam que a terapia iniciada será um compromisso para o resto da vida (na maioria dos casos), que será necessário administrar a(s) droga (s) antiepilética (s) regularmente, que as crises podem ser refratárias aos tratamentos e que qualquer ajuste na dose deve ser exclusivamente decidido pelo Médico Veterinário. Manter um diário detalhado das crises, da vida do animal, da dose, hora e data de administração das drogas antiepiléticas (DAEs) (Heynold *et al.*, 1997) e as despesas que estão envolvidas no tratamento de um animal epilético devem ser igualmente mencionadas (Risio & Platt, 2014e).

7.1. Escolha das Drogas antiepiléticas

Não existem *guidelines* disponíveis sobre a melhor escolha das DAEs em cães. Contudo, fatores específicos das mesmas (efeitos adversos, tolerância, interações medicamentosas, frequência de administração, segurança), fatores relacionados com o animal (tipo, frequência e etiologia das crises, patologias subjacentes) e fatores relacionados com o tutor (estilo de vida, capacidade financeira) devem ser considerados (Bhatti *et al.*, 2015).

Como primeira abordagem, o tratamento antiepilético inicial geralmente envolve o uso de apenas uma droga antiepilética (DAE), pois está associado a um menor custo, melhor conformidade, menores efeitos secundários e menos interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Stephen & Brodie, 2009; Muñana, 2013). Segundo a *IVETF*, os fármacos de primeira linha habitualmente utilizados são o fenobarbital (FB) e o brometo de potássio (BP) (Bhatti *et al.*, 2015). No entanto, o uso preferencial do FB, comparativamente ao BP, como DAE de primeira escolha foi apoiado por um ensaio clínico (Boothe *et al.*, 2012). A imepitoína (IMP), apesar de uma DAE recente, é recomendada em situações onde existem crises epileptiformes generalizadas únicas e recorrentes, pois a sua eficácia ainda não foi demonstrada em cães com convulsões em *clusters* ou SE (Bhatti *et al.*, 2015). Curiosamente, a eficácia da imepitoína foi comparada com o FB em 226 cães e, apesar de ambas as DAEs terem sido eficazes, a IMP demonstrou menos efeitos adversos (Tipold *et al.*, 2015). Assim, segundo Charalambous *et al.*, 2014, a IMP pode ser utilizada como monoterapia em cães com crises epiléticas generalizadas únicas e recorrentes, mas não apresenta evidência suficiente para ser utilizada como uma DAE adjuvante (Charalambous *et al.*, 2014). Por outro lado, um estudo mais recente apoia que a adição da IMP como terapia adjuvante pode melhorar o controlo de convulsões em cães com EI resistente ao tratamento com FB (Neßler *et al.*, 2017). Situações onde o paciente apresenta uma disfunção hepática ou alguma doença concomitante que exija a administração de medicamentos potencialmente hepatotóxicos, o BP deve ser a DAE de primeira escolha. Contudo, se o proprietário não apresentar limites financeiros, a monoterapia com levetiracetam (LEV) pode representar uma alternativa válida ao BP neste grupo de pacientes (Risio & Platt, 2014e).

A incorporação de um DAE adjuvante deve ser realizada quando as crises epiléticas excessivas persistem, apesar dos níveis séricos da droga em questão estarem no limite superior do valor de referência e/ou existam efeitos adversos inaceitáveis persistentes (Risio & Platt, 2014e). Situações onde o FB foi utilizado como primeira linha,

Bhatti *et al.*, 2015, sugerem a adição de BP. Caso a primeira DAE introduzida seja a IMP, é recomendada a incorporação do FB (Bhatti *et al.*, 2015) em pacientes com função hepática normal, contrariamente ao BP ou LEV, que são habitualmente drogas adjuvantes em pacientes com doença hepática (Risio & Platt, 2014e). Doentes que iniciaram a sua terapia com BP, com crises frequentes ou graves, podem beneficiar da adição conjunta de LEV durante os 3-4 meses iniciais de tratamento (Risio & Platt, 2014e). Se nenhuma melhoria for observada após a adição de uma DAE, esta deve ser gradualmente substituída (Nelson & Couto, 2019).

7.2. Fármacos utilizados no tratamento da epilepsia idiopática

7.2.1. Fenobarbital

O FB é uma DAE potente e eficaz no tratamento de diferentes tipos de crises (Risio & Platt, 2014f). O mecanismo de ação não é totalmente compreendido, porém acredita-se que tem a capacidade de melhorar os efeitos do neurotransmissor inibitório GABA, diminuir o fluxo de cálcio para os neurónios (Ticku & Kulkarni, 1992) e reduzir os efeitos excitatórios do glutamato (Nardou *et al.*, 2011). Se for administrado oralmente, é absorvido em duas horas e a sua concentração plasmática máxima é atingida aproximadamente em 4-8 horas em cães (Al-Tahan & Frey, 1985; Ravis *et al.*, 1989). É um fármaco que deve ser preferencialmente administrado de estômago vazio, pois a sua absorção conjunta com alimentos reduz em aproximadamente 10% (Thurman *et al.*, 1990) e deve ser evitado em cadelas gestantes pela capacidade teratogénica (Bhatti *et al.*, 2015). A sua administração crónica leva a um aumento do *clearance* de medicamentos metabolizados hepaticamente, bem como de compostos endógenos, como as hormonas da tiróide (Gieger *et al.*, 2000; Müller *et al.*, 2000a; Hojo *et al.*, 2002), em consequência de ser um potente indutor da enzima citocromo p450 (Hojo *et al.*, 2002). Assim, doses orais gradualmente crescentes são frequentemente necessárias ao longo da vida do paciente para manter um nível sérico adequado (Bhatti *et al.*, 2015).

É uma DAE que deve ser utilizada em cães com EI que manifestem crises epileptiformes únicas generalizadas e recorrentes, em *clusters* ou em SE. A dose oral inicial recomendada é de 2,5-3 mg/kg BID e posteriormente adaptada ao paciente individual, com base no controlo das crises, efeitos adversos e valores séricos. A maioria dos cães tem um controlo ideal das crises com uma concentração sérica do FB no soro entre 25-30 mg/l. Assim, é crucial uma monitorização do nível sérico do fármaco 14 dias após o início do tratamento ou da alteração da dose e posteriormente, uma nova medição

às 6 semanas, 6 meses e a cada 6-12 meses, se as crises estiverem controladas (Bhatti *et al.*, 2015). Contudo, a mesma dose administrada de FB pode proporcionar diferentes valores séricos consoante cada indivíduo:

- Nível sérico <25-30mg/l com controlo adequado das crises: Nenhuma alteração na dose oral é necessária caso o paciente apresente uma redução de 50% da frequência das crises ou mesmo interrupção total, mesmo se o nível sérico estiver abaixo do limite inferior da faixa terapêutica (Bhatti *et al.*, 2015);
- Nível sérico > 30mg/l com controlo adequado das crises: Importante continuar a monitorizar o nível sérico (Freedman & Ives, 2020). Se este permanecer >30-35mg/l é necessário reduzir a dose oral (Bhatti *et al.*, 2015), visto que estes valores séricos estão associados a um risco aumentado de hepatotoxicidade (Dayrell *et al.*, 1991; Müller *et al.*, 2000b);
- Nível sérico <30mg/l com controlo inadequado das crises: Aumentar a dose oral e verificar novamente o nível sérico após 14 dias, pretendendo um nível sérico de 25-30mg/l antes de considerar outras opções de tratamento (Bhatti *et al.*, 2015);
- Nível sérico de 25-35mg/l com controlo inadequado das crises: Introduzir o BP (Bhatti *et al.*, 2015).

Os ajustes da dose do FB são calculados com a ajuda da seguinte fórmula (Bhatti *et al.*, 2015):

$$\frac{\text{Concentração sérica desejada do FB}}{\text{Concentração sérica atual do FB}} \times \text{Dosagem diária total do FB}$$

Em animais com crises em *clusters*, em SE ou com uma elevada frequência de convulsões, o FB pode ser administrado por via endovenosa (IV) ou intramuscular (IM), numa dose de 15-20 mg/kg ou oralmente, dividida em doses múltiplas de 3-5 mg/kg durante 24-48 horas, de forma a atingir uma concentração terapêutica sérica rápida e estável (Boothe *et al.*, 2012). Neste tipo de pacientes, as medições séricas do FB podem ser realizadas 1 a 3 dias após a administração da dose de carga (Bhatti *et al.*, 2015).

Os efeitos adversos comuns do FB incluem polidipsia, poliúria, polifagia, sedação e ataxia (Bhatti *et al.*, 2015). Os dois últimos são geralmente autolimitados e melhoram consideravelmente após a primeira ou segunda semana (Frey, 1986; Thurman *et al.*, 1990; Quesnel *et al.*, 1997). Efeitos adversos menos frequentes compreendem a dermatite

necrosante superficial (Outerbridge *et al.*, 2002), hepatotoxicidade (se níveis séricos forem mantidos abaixo dos 35mg/l e tratamento > 6 meses) (Bunch *et al.*, 1982; Dayrell-Hart *et al.*, 1991), pancreatite (Podell & Fenner, 1993; Gaskill *et al.*, 2000) e discinésia (Kube *et al.*, 2006). Relativamente aos efeitos laboratoriais, o FB induz frequentemente a FA (acima do limite superior do intervalo de referência, desde a semana 5), levemente a ALT (limite superior do intervalo de referência ou ligeiramente acima) e a gama-glutamil transferase (GGT) (transitoriamente e geralmente dentro do limite superior do intervalo de referência), bem como uma hipoalbuminemia transitória em cães sem sinais de disfunção hepática (Müller *et al.*, 2000b). Anemia, trombocitopenia e/ou neutropenia foram igualmente reportadas, embora pouco frequentes (Jacobs *et al.*, 1998; Khoutorsky & Bruchim, 2008; Bersan *et al.*, 2012; Bersan *et al.*, 2014; Haböck & Pakosdy, 2012), assim como o aumento dos níveis de colesterol e triglicéridos (Gieger *et al.*, 2000). Estes pacientes podem da mesma forma apresentar alterações na concentração da hormona tiroxina (T4) e hormona estimulante da tiróide (TSH) compatíveis com hipotireoidismo, apesar de não o serem (Gaskill *et al.*, 1999; Müller *et al.*, 2000a; Daminet & Ferguson, 2003). Posto isto, é imperativo a realização de um hemograma, perfil bioquímico e um teste de estimulação dos ácidos biliares 3 meses após o início da terapia e, mais a frente, a cada 6-12 meses (Bhatti *et al.*, 2015).

7.2.2. Brometo de Potássio

O BP pode ser utilizado como fármaco de primeira linha ou como adjuvante a outra DAE, contudo, a *IVETF* aconselha a utilização de BP apenas como terapia adjuvante do FB (Bhatti *et al.*, 2015). Outros autores, como já referido, sugerem a utilização do BP como monoterapia em situações onde existe uma disfunção hepática ou doenças concomitantes que necessitem da administração de fármacos metabolizados pelo mesmo órgão (Risio & Platt, 2014g). É eficaz na redução da frequência das crises em cães resistentes ao FB, assim como em pacientes que necessitem de uma redução da dosagem do FB devido a efeitos adversos intoleráveis associados ao seu uso (Podell & Fenner, 1993; Trepanier *et al.*, 1998). O seu mecanismo de ação, apesar de não compreendido por completo, envolve possivelmente uma hiperpolarização da membrana celular neuronal e consequente elevação do limiar convulsivo, por efeito de os iões brometo carregados negativamente competirem com o cloreto para entrarem nos canais iónicos (Pearce, 1990; Podell & Fenner, 1993). Os sais de brometo são rapidamente absorvidos no intestino delgado, com o pico de absorção atingido 1,5h após a administração oral em cães (Van

Dyke & Hastings, 1931). É uma DAE que não se liga às proteínas plasmáticas e, devido ao seu tempo de semi-vida longo, o estado de equilíbrio é atingido aproximadamente 2,5-3 meses após o início do tratamento na dose de manutenção (Podell & Fenner, 1993; Trepanier & Babish, 1995; Podell, 1998). Não é metabolizado pelo fígado e é excretado inalterado na urina, predominantemente pela filtração glomerular (Palmer & Clarke, 1933). Em consequência de os iões de brometo competirem com os iões de cloreto quando reabsorvidos pelos túbulos renais (Wolf & Eadie, 1950), um alto teor de sal na dieta (por exemplo, dieta urinária) resultará numa reabsorção reduzida de brometo, aumento da excreção renal e eventuais níveis séricos baixos do mesmo (Shaw *et al.*, 1996). Por outro lado, um baixo teor de sal na dieta (por exemplo, dieta cardíaca) resultará numa reabsorção aumentada de brometo, excreção renal reduzida e níveis séricos de BP mais elevados (Rossmeisl & Inzana, 2009). A utilização de diuréticos (por exemplo, furosemida) também pode aumentar a excreção de BP, resultando potencialmente na perda do controlo das crises (Millns & Rogers, 1978). Desta forma, os cães aos quais é administrado BP devem ser mantidos com uma dieta constante para evitar variações nas concentrações séricas de BP e, consequentemente, evitar falhas na terapêutica ou toxicidade (Shaw *et al.*, 1996; Larsen *et al.*, 2014). Está contraindicado em pacientes com doença renal pelo potencial aumento dos níveis séricos de BP e consequente intoxicação por brometo, devido à reduzida excreção renal (Nichols *et al.*, 1996).

A dose oral recomendada do BP é de 15 mg/kg BID quando usada como DAE adjuvante. Por outro lado, uma dose oral de 20 mg/kg BID deve ser usada como monoterapia. Como é um fármaco com uma semi-vida sérica longa, pode ser administrado como uma dose única diária (Bhatti *et al.*, 2015). No entanto, a dose diária pode ser dividida em duas porções iguais e administrada BID, em situações onde existe irritação gastrointestinal (Trepanier, 1995) ou onde há uma sedação excessiva (Bhatti *et al.*, 2015).

As concentrações séricas terapêuticas adequadas devem manter-se nos 1000 mg/l a 2000 mg/l quando administrado em conjunto com o FB e de 2000 mg/l a 3000 mg/l quando administrado sozinho (Trepanier *et al.*, 1998). É uma DAE que pode ser administrada em dose de carga oral (por exemplo, 125 mg/kg/dia divididos em quatro a seis doses diárias durante 5 dias) quando o objetivo é atingir níveis séricos terapêuticos de forma rápida, em cães com convulsões frequentes ou em situações onde o FB deve ser rapidamente descontinuado (Risio & Platt, 2014g). Contudo, o uso destas doses pode estar associado a sedação significativa, ataxia e/ou vômito. Desta forma, este

procedimento só deve ser realizado se for absolutamente necessário e a hospitalização do animal deve ser considerada (Trepanier, 1995). Situações onde o BP é utilizado como monoterapia, o ajuste da dose deve ser efetuado consoante a fórmula 1. Já se for utilizado como DAE adjuvante, os cálculos devem ser efetuados com base na fórmula 2 (Risio & Platt, 2014g):

Fórmula 1: $(2500\text{mg/l} - \text{concentração sérica atual de BP no estado de equilíbrio}) \times 0,02$

Fórmula 2: $(2000\text{ mg/l} - \text{concentração sérica atual de FB no estado de equilíbrio}) \times 0,02$

Embora semelhantes aos do FB, os efeitos adversos do BP incluem polidipsia, poliúria, polifagia, sedação e ataxia. Náusea, vômito, irritação gastrointestinal e dermatite eritematosa também podem ser observados (Pearce, 1990; Podell & Fenner, 1993; Baird-Heinz *et al.*, 2012). Laboratorialmente, a administração de BP pode resultar numa hipercloremia fictícia, devido à incapacidade na distinção entre o ião brometo e cloro pelas máquinas (Woody *et al.*, 1990). A medição dos valores séricos do BP deve ser efetuada 3 meses após o início do tratamento ou após uma mudança na dose. Se as crises epileptiformes estiverem controladas, esta monitorização pode ser efetuada a cada 12 meses. Situações onde a dose de carga foi efetuada, o nível sérico deve ser avaliado após 1 mês (Bhatti *et al.*, 2015).

7.2.3. Imepitoína

A IMP é um agonista parcial de baixa afinidade no recetor das benzodiazepinas e potencia a inibição mediada pelo GABA (Sigel *et al.*, 1998), embora também possua um efeito bloqueador ligeiro nos canais de cálcio (Bialer *et al.*, 1999). No entanto, não impede a atividade farmacológica de agonistas benzodiazepínicos completos, como o diazepam, em pacientes em SE (Bhatti *et al.*, 2015). É metabolizada pelo fígado, apresenta uma excreção maioritariamente fecal e é contraindicada em doentes cardíacos, renais ou hepáticos (Risio & Platt, 2014h).

A dose oral inicial é de 10-20 mg/kg BID e como a biodisponibilidade da mesma é maior quando administrada a cães em jejum, a recomendação do fabricante é manter um horário consistente de administração dos comprimidos em relação à alimentação (SPC, 2013). Se o controlo das crises não for satisfatório após uma semana de tratamento com a dose inicial e a IMP for bem tolerada, a dose pode ser aumentada até um máximo de 30 mg/kg BID (Bhatti *et al.*, 2015). Caso o controlo das convulsões permanecer

inadequado, pode adicionar-se o FB (Bhatti *et al.*, 2015) ou BP (Royaux *et al.*, 2017). Contudo, se ainda assim se mantiverem incontroláveis ou existam efeitos adversos provenientes da IMP, é sugerido a descontinuação da mesma ao longo de vários meses (Bhatti *et al.*, 2015). Nenhuma correlação entre a concentração plasmática específica da IMP e a redução da frequência das crises foi identificada (Löscher *et al.*, 2004) logo, a monitorização sérica do fármaco não é necessária. A *IVETF* recomenda a realização de um hemograma completo e perfil bioquímico antes de se iniciar o tratamento com IMP e periodicamente, a cada 6 meses durante o tratamento. Se o paciente estiver em remissão, o controlo estende-se a cada 12 meses. Os efeitos adversos são semelhantes a outras DAEs, mas geralmente são mais leves e transitórios. Estes podem incluir ataxia, polidipsia, poliúria, polifagia, sedação, apatia, hiperatividade, vômito, diarreia, anorexia e hipersalivação (Bhatti *et al.*, 2015). A agressividade foi excecionalmente relatada, e interessantemente resolvida após a descontinuação da IMP (Stabile *et al.*, 2019).

7.2.4. Levetiracetam

Três estudos demonstraram a eficácia do LEV como DAE adjuvante (Steinberg, 2004; Volk *et al.*, 2008; Muñana *et al.*, 2012). Contudo, Volk *et al.*, 2008 aconselha a utilização do mesmo como DAE de terceira linha, em situações onde exista um controlo insuficiente de crises, apesar dos níveis séricos adequados do FB e BP (Volk *et al.*, 2008). Já a sua utilização como monoterapia encontra-se ainda pouco estudada em Medicina Veterinária (Freedman & Ives, 2020). Apresenta propriedades neuroprotetoras, tendo a capacidade de minimizar crises epileptiformes e danos cerebrais induzidos por isquemia aguda (Hanon & Klitgaard, 2001; Reklings, 2003). Pensa-se que a sua atividade anticonvulsiva advém da ligação a uma glicoproteína da vesícula sináptica chamada SV2-A, pois este processo inibe a libertação de neurotransmissores excitatórios (Lynch *et al.*, 2004; Yang *et al.*, 2007). Possui uma absorção rápida após administração oral (Beasley, 2012), mínima ligação às proteínas (Benedetti *et al.*, 2004; Patsalos, 2004), mínimo metabolismo hepático e é excretado principalmente na forma inalterada pelos rins (Benedetti *et al.*, 2004). A clearance renal do LEV é progressivamente reduzida em pacientes com gravidade crescente de disfunção renal, logo, a redução da dosagem deve ser sempre considerada nestes casos. Por outro lado, representa uma opção terapêutica útil em animais com disfunção hepática conhecida ou suspeita (Bhatti *et al.*, 2015). A dose de manutenção oral recomendada em cães é de 20 mg/kg TID ou QID. A mesma dose pode ser administrada por via parenteral, quando a administração oral não é possível

(Patterson *et al.*, 2008). Um estudo realizado por Volk *et al.*, 2008, documentou que alguns cães desenvolvem tolerância ao LEV quando usado cronicamente (Volk *et al.*, 2008). Este fenómeno é denominado o “efeito lua de mel” e já foi igualmente documentado para outras DAEs (Klopman *et al.*, 2007). Portanto, a introdução de um protocolo de tratamento pulsátil (uma dose inicial de 60 mg/kg por via oral ou parenteral após a ocorrência de uma convulsão ou sinais pré-ictais reconhecidos pelo proprietário, seguida por 20 mg/kg TID até que as convulsões não ocorram por 48-72h) foi desenvolvido, a fim de iniciar este tratamento apenas quando há o risco ou existem crises em *cluster* (Bhatti *et al.*, 2015; Packer *et al.*, 2015a). A administração concomitante de FB demonstrou aumentar a clearance de LEV, o que significa que doses orais aumentadas do LEV podem ser necessárias nestas situações (Bhatti *et al.*, 2015). Os efeitos adversos atribuídos ao LEV em cães parecem infrequentes e incluem sedação, ataxia, hiporexia, vômitos (Volk *et al.*, 2008; Muñana *et al.*, 2012), polidipsia e alterações comportamentais (Erath *et al.*, 2020). Relativamente aos parâmetros laboratoriais, esta DAE não parece resultar em quaisquer efeitos clinicamente relevantes (Carnes *et al.*, 2011; Muñana *et al.*, 2012), nem afetar o FB sérico e concentrações de BP (Muñana *et al.*, 2012).

7.2.5. Diazepam e Midazolam

O diazepam (DP) e midazolam (MD) pertencem à classe das benzodiazepinas e são fármacos de primeira escolha para o tratamento agudo de SE e de convulsões em *cluster* (Boothe, 1998; Lowenstein & Alldredge, 1998; Treiman *et al.*, 1998). Face ao tempo de semivida curto, são DAEs não viáveis em terapias crónicas, contudo bastante benéficas em situações de urgência. Podem ser administradas pelos proprietários por via intra-retal (IR) ou intranasal (IN) em ambulatório (Nelson & Couto, 2015), ou por via IV ou IM em ambiente hospitalar, em consequência do seu efeito anticonvulsivo rápido (Brophy *et al.*, 2012). O DP é administrado por via IR (2mg/kg) em animais que apresentem uma fase pré-ictal reconhecível. Esta dose pode ser administrada três vezes em 24 horas, sendo que cada dose deve ser separada pelo menos em 10 minutos (Nelson & Couto, 2019). Curiosamente, um estudo recente demonstrou que a administração do midazolam intranasal (MD-IN) a uma dose de 0,02 ml/kg correspondia a um medicamento de primeira linha rápido, seguro e eficaz para controlar o SE e igualmente superior ao diazepam intra-retal (DP-IR) (Charalambous *et al.*, 2017). Assim, através da administração ambulatória do DP-IR ou MD-IN, diminui-se a ocorrência de convulsões em *cluster* e o desenvolvimento do SE, respetivamente, bem como a necessidade de os

proprietários procurarem um tratamento de emergência mais dispendioso para os seus cães epiléticos (Nelson & Couto, 2019).

7.2.6. Outras DAEs

Existem outras DAEs disponíveis no mercado, tais como a zonisamida, felbamato, topiramato, gabapentina e pregabalina (Bhatti *et al.*, 2015). Contudo, de acordo com Charalambous *et al.*, 2014, ainda não existem evidências científicas suficientes para recomendar o uso das mesmas para colmatar a EI (Charalambous *et al.*, 2014).

8. Terapia não farmacológica

Cerca de 75 a 85% dos cães com EI continuam a manifestar convulsões (Heynold *et al.*, 1997; Berendt *et al.*, 2002, 2007) e cerca de 20-30% permanecem mal controlados (com uma redução da frequência de convulsões inferior a 50%), apesar do tratamento com as DAEs adequadas (Schwartz-Porsche *et al.*, 1985; Podell & Fenner, 1993). Por essa razão, a utilização de terapias adjuvantes está cada vez mais a ser estudada para os pacientes que têm uma resposta insatisfatória à medicina tradicional (Risio & Platt, 2014i).

8.1. Alimentação

Em Medicina Humana, a dieta mais comumente efetuada para tratar a EI é a dieta cetogénica, caracterizada por um elevado teor em gordura com ácidos gordos de cadeia longa (AGCL) e um baixo teor em hidratos de carbono, aplicada principalmente em crianças com epilepsia refratária (Kossof *et al.*, 2009). Em cães, esta dieta não demonstrou resultados relevantes no controlo das crises (Patterson *et al.*, 2005) e, uma das explicações possíveis, foi fundamentada pela sua elevada capacidade em metabolizarem os corpos cetónicos (Bruijne & Van Den Brom, 1986). Contudo, um estudo realizado por Law *et al.*, 2015, verificou que uma dieta baseada em altas proporções de gordura, na qual pelo menos 30 a 60% consistisse em ácidos gordos de cadeia média (AGCM), promovia um alto rendimento cetogénico (Schwartz *et al.*, 1989) e, conseqüentemente, uma redução ou mesmo desaparecimento das crises epiléticas em cães (Law *et al.*, 2015). Apesar do mecanismo de ação dos AGCM na epilepsia não seja totalmente compreendido, acredita-se que o seu efeito anticonvulsivo resulte do aumento do limiar convulsivo (Taha *et al.*, 2010), devido à modulação dos mecanismos de transdução do sinal elétrico (Haag, 2003) e aos efeitos antagónicos que possui na neuroinflamação (Taha *et al.*, 2010).

Desta forma, atualmente uma dieta cetogénica rica em AGCM é recomendada como terapia adjuvante para a EI canina (Law *et al.*, 2015; Berk *et al.*, 2019; Molina *et al.*, 2020).

8.2. Estimulação vagal

Em 1992, foi demonstrado que a estimulação vagal (EV) tinha capacidade para interromper a atividade convulsiva em cães (Zabara, 1992). Foi igualmente efetuado um estudo canino clínico duplo, cego e cruzado, no qual o objetivo era avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de um dispositivo implantado cirurgicamente em cães epiléticos refratários ao tratamento médico. Este dispositivo efetuava EV no tronco cervical esquerdo do vago. O estudo correspondeu a um período total de 30 semanas, e só demonstrou resultados nas 4 semanas finais nos grupos de tratamento, havendo uma diminuição significativa na frequência média das crises. Assim, e sabendo que a eficácia da EV no controlo de crises melhora até 24 meses após o início do tratamento em humanos epiléticos, a autora concluiu que os pacientes caninos poderiam responder de forma semelhante. Contudo, uma das limitações desta investigação foi a amostragem reduzida (9 cães), sendo necessários mais estudos para a utilização desta modalidade, embora seja uma alternativa promissora (Muñana *et al.*, 2002).

8.3. Terapia cirúrgica

Em 1995, foi efetuado um estudo que avaliou os efeitos da divisão longitudinal do corpo caloso em cães, como potencial cirurgia para tratamento de epilepsia (Bagley *et al.*, 1995). No ano seguinte, efetuou-se essa cirurgia em seis beagles saudáveis para determinar a morbilidade cirúrgica. Cinco, dois seis cães permaneceram clinicamente normais duas semanas após a intervenção cirúrgica (Bagley *et al.*, 1996) e, desde então, nenhum trabalho adicional relativo a este tema foi realizado (Risio & Platt, 2014i).

8.4. Outras terapias adjuvantes

Outras terapias adjuvantes, como a acupunctura e homeopatia, não possuem quaisquer evidências científicas que apoiem a sua utilização. Desta forma, mais estudos são necessários para avaliar a sua eficácia (Risio & Platt, 2014i).

Capítulo III - Material e Métodos

Durante o período de estágio na clínica Referência Veterinária, foram observados vários casos clínicos suspeitos ou com diagnóstico final de EI, onde destes, a aluna selecionou 4. A escolha foi realizada de forma a demonstrar a presença de uma grande variabilidade de resposta ao tratamento e para salientar que, por vezes, é preciso paciência e *compliance* por parte dos tutores para ser possível chegar a uma terapia ideal. É do mesmo modo importante referir que o diagnóstico final de um dos animais não demonstrou ser EI. Contudo a aluna escolheu esse caso clínico para mostrar que muitas vezes existem apresentações clínicas semelhantes à EI e que podem ser confundidas com a mesma.

A informação foi obtida por intermédio das consultas assistidas, fichas de internamento e através da pesquisa dos registos das consultas e ficheiros clínicos da clínica, com a ajuda do programa GuroVet®. Respeitando as normas da instituição, a identidade dos clientes manteve-se anónima e todos os procedimentos realizados cumpriram o código deontológico Médico-Veterinário.

Para os 4 casos, foram descritas as seguintes informações: idade, sexo, raça, peso, anamnese e história clínica, exame neurológico, lista de problemas, diagnósticos diferenciais, plano, exames complementares, diagnóstico e decisão terapêutica, plano, acompanhamento e evolução do caso clínico.

Capítulo IV– Apresentação dos casos clínicos

Caso clínico 1 – Rocky

Anamnese e história clínica

O Rocky é um *Cane Corso* de 2 anos com 53kg, macho inteiro, referenciado de urgência para a Clínica Referência Veterinária devido à frequência e gravidade das convulsões que apresentava.

É um animal de interior, sem antecedentes de doenças e alergias e coabitava juntamente com uma cadela Beagle. Tinha o protocolo de vacinação e desparasitação em dia e a sua alimentação baseava-se em ração, juntamente com frango e arroz. Em outubro de 2019, apresentou as duas primeiras crises epiléticas, separadas entre si em três dias, tónico-clónicas generalizadas e com uma duração de aproximadamente trinta segundos, durante o sono. A segunda foi precedida durante alguns dias por episódios de vômito, contudo a ingestão de tóxicos era bastante improvável. Foram então realizados exames complementares (hemograma, bioquímicas gerais, ionograma e urianálise – Anexo I, tabela 4, 5, 6 e 7, respetivamente) que revelaram as seguintes alterações: leucocitose ($19,6 \times 10^9/L$; IntR: $6-17 \times 10^9/L$) por granulocitose ($18,5 \times 10^9/L$; IntR: $4-10,6 \times 10^9/L$), linfopenia ($0,68 \times 10^9/L$; IntR: $0,8-5,1 \times 10^9/L$) e hipercolesterolemia (300 mg/dL; IntR: 135-278 mg/dL). Pesquisaram-se anticorpos contra a *Ehrlichia canis*, *Neospora caninum*, toxoplasma, esgana, borrelia, *Leishmania infantum* e antígenos da *Dirofilaria immitis*, embora tenham evidenciado um resultado negativo. Uma ecografia abdominal foi da mesma forma realizada, não havendo alterações. Desta forma, iniciou IMP PO numa dose de 22mg/kg BID e disponibilizou-se a administração de três DP-IR de 10 mg caso expressasse mais alguma crise. Após melhoras iniciais com a IMP, voltou a manifestar quatro crises, espaçadas entre elas dois dias, no mesmo mês e com as mesmas características que as anteriores. Consequentemente, adicionou-se FB (0,9mg/kg).

Com a junção destas duas DAEs, foi possível manter o Rocky 18 dias sem nenhuma crise. Porém, no início de novembro, o paciente manifestou cinco crises em *cluster* durante o período da manhã. A única alteração na terapêutica (realizada pela autoria dos proprietários) correspondeu à redução da IMP para 14mg/kg BID, devido aos custos associados ao fármaco. Assim, o plano terapêutico manteve-se com a administração da IMP (14mg/kg BID), juntamente com 0,9mg/kg de FB BID PO.

A 26 de novembro o animal entrou em SE durante a madrugada, controlado com DP IV em CRI (dose e taxa não discriminadas). Efetuou novamente um hemograma e análises bioquímicas (Anexo I, tabela 8 e 9, respetivamente), verificando-se, mais uma vez, uma ligeira leucocitose (18,4 mil/L; IntR: 5,5 – 17 mil/L), por granulocitose (13,7 mil/L; IntR: 4-12,6 mil/L), e foi posteriormente reencaminhando de urgência para a Referência Veterinária. Após a chegada, apresentava-se com as mucosas rosadas, tempo de repleção capilar (TRC) inferior a 2 segundos, pulso forte, frequência cardíaca (FC) de 92 batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR) de 20 respirações por minuto (rpm) e uma temperatura de 38,1°C.

Exame neurológico: Realizado no período pós-ictal. Paciente obnubilado. Resposta de ameaça ausente bilateralmente.

Lista de problemas: Alteração prosencefálica, crises convulsivas com tendência a tornarem-se em *clusters* ou em SE, despoletadas sem razão aparente e com incidência ao 1 ano de idade. Estado mental obnubilado, resposta de ameaça ausente bilateralmente, medicação instituída ineficaz no controlo das crises, leucocitose por neutrofilia.

Diagnósticos Diferenciais: Patologia intracraniana: EE (doença imunomediada, inflamatória, congénita, degenerativa, neoplásica, vascular) ou EI.

Plano

Hospitalização com posterior preparação para a realização de uma RM com recolha de LCR. O acesso venoso periférico foi colocado na veia cefálica direita, e a pré-medicação correspondeu à administração de 0,5mL de MD IV. A indução foi realizada com 12mL de propofol a 2%, procedendo-se de seguida à intubação endotraqueal. Realizou o exame em decúbito esternal e foi monitorizado durante todo o procedimento com um capnógrafo, eletrocardiograma, pulsoxímetro, pressão arterial não invasiva e com um termómetro esofágico. A manutenção foi efetuada com sevoflórano a 3,5%.

Exames complementares de diagnóstico

- Ressonância magnética ao neurocrânio:

Visualizou-se uma tumefação e hiperintensidade em T2 e FLAIR bilateral da substância cinzenta, com distribuição essencialmente límbica (hipocampus,

lobos piriformes, cíngulos) (figura 1), sem significativa intensificação após contraste paramagnético IV.

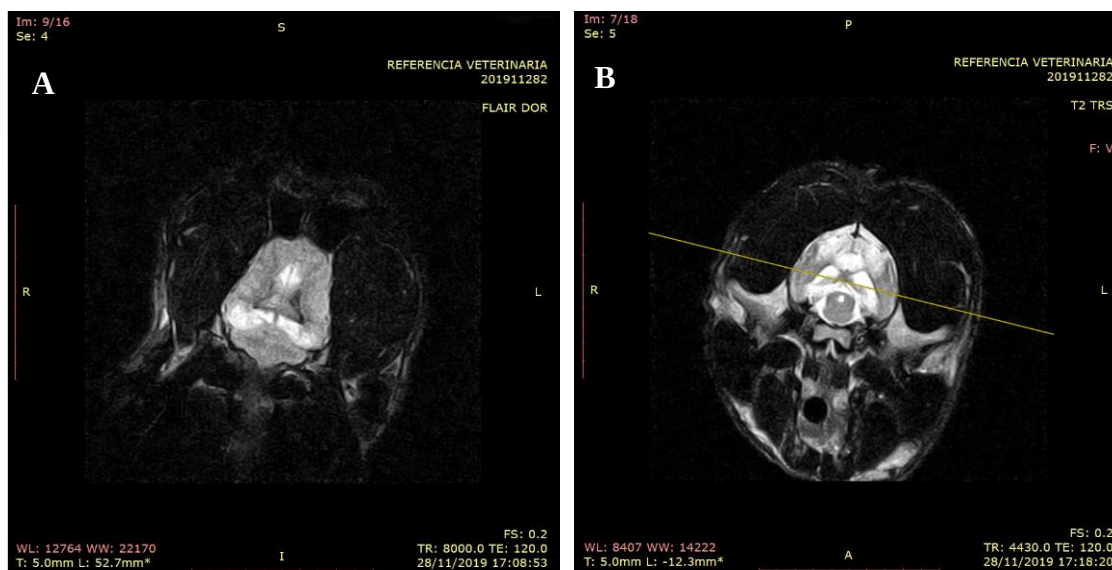


Figura 1 - Imagens da RM craniana sem contraste paramagnético administrado - A: FLAIR dorsal; B: T2W Transversal (Imagens gentilmente fornecidas pelo Dr. João Ribeiro).

- Análise do LCR:

Foi recolhido da cisterna magna, através da tricotomia e assepsia prévia da região dorsal atlanto-occipital, e encontrava-se transparente e incolor, com três células por microlitro (normal). À citologia apenas foram visíveis células mononucleares. As proteínas foram determinadas com a ajuda de uma tira de reagente de urina e estavam <30 mg/dL (normal). A pesquisa de antígenos de *Toxoplasma gondii*, *Ehrlichia spp*, *Mycoplasma spp*, vírus da esgana canino e *Neospora caninum* no LCR foi efetuado, apresentando um resultado negativo.

Diagnóstico e decisão terapêutica

Suspeita de EI. Intensificou-se o protocolo antiepilético, com a adição de LEV TID PO (28mg/kg), mantendo a IMP a 14 mg/kg PO BID e o FB a 0,9 mg/kg BID PO.

Plano

Reavaliar após uma semana.

Acompanhamento e evolução do caso clínico

Uma semana após a instituição do protocolo terapêutico, o Rocky não apresentou mais nenhuma crise epilética, contudo os atrasos cognitivos permaneceram, assim como a falta de visão. Devido ao aumento da dose do LEV, acabou por desenvolver polidipsia, havendo consequentemente uma redução da mesma para 18 mg/kg TID PO, mantendo as restantes DAEs.

A 16 de Dezembro de 2019, voltou a manifestar duas crises, obrigando novamente a um reajuste da dose de LEV para 37mg/kg TID PO. No final de dezembro do mesmo ano, a pedido dos tutores, a IMP foi gradualmente descontinuada através do seguinte plano: 11 mg/kg BID PO durante um mês, 7 mg/kg BID PO durante um mês e, por fim, 4 mg/kg PO BID durante mais um mês e parar. A realização de um hemograma, bioquímicas gerais (ALP, BUN, CREAT, GGT) e medição dos ácidos biliares pré e pós-prandiais foi efetuado 3 meses após a instituição da medicação, sem nenhuma alteração significativa.

Em 2020, permaneceu sem crises durante 10 meses consecutivos, apesar de, ocasionalmente, apresentar episódios esporádicos de tremores focais na cabeça e boca. Uma reavaliação imagiológica foi sugerida em março, contudo sem sucesso. No final de outubro do mesmo ano, manifestou uma crise generalizada tónico-clónica, alterando-se consequentemente a dose de LEV para 47 mg/kg TID PO, associado a 0,9 mg/kg BID PO de FB (valores séricos estavam em 9 ug/mL; IntR: 20-35 ug/mL) e à suplementação de AGCM.

A visão do Rocky nunca foi completamente recuperada, embora o doente se tenha adaptado bem à falta deste sentido (não embatia contra objetos e coordenava-se bem) e recuperou a cognição por completo. A próxima reavaliação ficou indicada para abril de 2021 ou antes, se a situação o justificasse.

Caso clínico 2 – Daisy

Anamnese e história clínica

A Daisy é um Husky Siberiano cego, fêmea esterilizada de 5 anos e com 17kg, que foi referenciada para a clínica Referência Veterinária devido às crises convulsivas frequentes e refratárias à medicação instituída.

Em novembro de 2017 foi diagnosticada com um tumor venéreo canino transmissível nasal, tendo posteriormente realizado com sucesso quimioterapia (vincristina e prednisolona) durante 4 semanas. Em dezembro do mesmo ano, apresentou os dois primeiros ataques epiléticos, descritos como generalizados tónico-clónicos, acompanhados por salivação e micção e de duração de aproximadamente 40 segundos. Após cada crise ficava mais apática e prostrada. Efetuou-se um hemograma, painel bioquímico (FA, ALB, GLU, CREAT, ALT) e ionograma (potássio, cloro, sódio), sem alterações significativas (relatório disponível, mas sem valores analíticos discriminados). Iniciou então 1,7 mg/kg de FB BID PO, tendo em maio de 2018 aumentado a dose para 2,9 mg/kg BID PO. As crises epiléticas mantinham-se frequentes e incontroláveis, o que obrigou ao colega de primeira abordagem introduzir o LEV a uma dose de 19 mg/kg TID PO em julho de 2018. Nesse mesmo mês, a Daisy foi referenciada para o Dr. João Ribeiro e, através de uma anamnese mais detalhada, percebeu-se que a Daisy era uma cadela com dificuldades na aprendizagem e manifestava movimentos estereotipados ligeiros de abrir e fechar a mandíbula, especialmente em momentos de maior ansiedade ou stress.

Exame neurológico: Sem resposta de ameaça e reflexo pupilar à luz (RPL), com midríase bilateral. Restante exame neurológico sem alterações dignas de registo.

Lista de problemas: Alteração prosencefálica, crises convulsivas frequentes e refratárias à medicação, despoletadas sem razão aparente, com incidência aos dois anos de idade. Ausência de resposta de ameaça e de RPL, movimentos estereotipados mandibulares, atrasos cognitivos, midríase bilateral.

Diagnósticos diferenciais: Patologia intracraniana: EE (doença imunomediada, inflamatória, congénita, degenerativa, neoplásica, vascular) ou EI.

Plano

Preparação para a realização de uma RM com recolha de LCR. Colocou-se um acesso venoso periférico na veia cefálica direita, e a pré-medicação estipulada baseou-se na administração de 0,01 ml de acepromazina IV, juntamente com 0,01 ml de dexmedetomidina IV e 0,02 ml de butorfanol IV. A indução foi realizada com 4 ml de propofol a 2%, procedendo-se posteriormente à intubação endotraqueal. Realizou o exame em decúbito esternal e foi monitorizado durante todo o procedimento com um capnógrafo, eletrocardiograma, pulsoxímetro, pressão arterial não invasiva e com um termómetro esofágico. A manutenção foi efetuada com isoflorano a 3%.

Exames complementares de diagnóstico

- Ressonância magnética ao neurocrânio:

O encéfalo apresentava-se morfológicamente normal, sem lesões ocupadoras de espaço, desvios da linha média nem alterações por contiguidade com a cavidade/seios nasais (Figura 2). Não existiam alterações de sinal nem ganhos significativos após a administração do contraste paramagnético IV (gadolínio), nem sinais de aumento da PIC. No entanto, os nervos óticos pareciam atroficos (figura 3), sem intensificação após contraste.



Figura 2 - Imagens da RM craniana sem contraste paramagnético administrado – A e B: T2W transversal (Imagens gentilmente fornecidas pelo Dr. João Ribeiro).



Figura 3 - Imagens da RM craniana sem contraste paramagnético administrado - A: FLAIR Dorsal (Imagens gentilmente fornecidas pelo Dr. João Ribeiro).

- Análise do LCR:

Foi recolhido da cisterna magna, através da tricotomia e assepsia prévia da região dorsal atlanto-occipital. Estava transparente e incolor, com zero células por microlitro (normal). As proteínas foram determinadas com a ajuda de uma tira de reagente de urina e estavam <30 mg/dL (normal).

Diagnóstico e decisão terapêutica

Suspeita de EI. O protocolo terapêutico assentou na redução do FB para 1,7 mg/kg PO BID, associado a 19mg/kg de LEV PO TID e à aplicação de DP-IR de 10 mg durante o pródrómo ou mesmo durante o ictus.

Plano

Reavaliar após 3 semanas ou antes, se a situação o justificasse.

Acompanhamento e evolução do caso clínico

Duas semanas após a instituição desta medicação, a Daisy manifestou novas crises de frequência semanal. Introduziu-se uma dieta Purina® *Pro Plan® Neurocare™*, juntamente com IMP PO BID numa dose de 6mg/kg com a indicação de que, se o controlo das crises não fosse suficiente, a dose de FB poderia ser aumentada até 2,6mg/kg BID, 2 semanas após introdução da IMP.

As crises lentamente começaram a ser mais espaçadas (de 15 em 15 dias) e mantinham-se tônico-clônicas, com tendência para *clusters*. A medição da concentração sérica do FB foi efetuada 3 meses após o diagnóstico de EI, e demonstrou estar a 13,3 ug/mL (IntR: 20-35ug/mL). Consequentemente, aumentou-se a dose do fármaco para 2,6 mg/kg BID PO. O aumento da IMP foi igualmente pedido (para 8,8 mg/kg PO BID) e o LEV foi colocado em modo pulsátil: 29 mg/kg PO imediatamente após um ataque e manter TID durante 48 a 72h (repetir se voltasse a ter novas crises).

Um mês depois, embora tivesse deixado de manifestar *clusters* com terapia pulsátil e as crises serem mais suaves (menor duração e intensidade), a Daisy manifestava crises de quatro em quatro dias. A dose de IMP permaneceu a 5,8 mg BID PO (por iniciativa da proprietária). Desta forma, foi recomendado um aumento da dose do FB para 4,4 mg/kg BID PO (com novo doseamento sérico 6-8 semanas depois), manter o LEV em terapia pulsátil e, dependendo da resposta ao aumento da dose do FB, ponderou-se aumentar a IMP para 12 mg/kg BID TID (3-4 semanas após o FB ter sido instituído na dose sugerida).

Passados três meses, as crises mantinham-se cada vez mais espaçadas (3 em 3 semanas) e com menor intensidade (recuperava relativamente rápido do pós-ictus, sem comportamentos anormais), em consequência da introdução de 1 comprimido de LEV a uma dose de 29 mg/kg TID. O FB manteve-se em 4,4 mg/kg BID PO, devido ao seu valor sérico estar em 26,4 ug/ml (IntR: 14 – 40ug/ml) e a IMP foi aumentada para 12 mg/kg BID TID. Foi transmitido à proprietária que, possivelmente a dose de LEV necessitava de ser aumentada até 44 mg/kg, numa situação onde se verificasse uma diminuição da resposta ao fármaco, e que a dose do mesmo poderia ser aumentada para o dobro em ocasiões onde o pródromo fosse evidente, durante um a dois dias até estabilizar.

Ao longo de seis meses, as convulsões começaram a ser mais intervaladas (ocorriam mensalmente), mas tendiam a ser em *cluster*. Um novo doseamento sérico do FB foi efetuado (6 meses após o último), e exibia um valor de 27,4 mg/L (IntR: 15 – 45mg/L). Juntamente com os doseamentos séricos semestrais, a paciente realizava igualmente análises para avaliar a função hepática e renal (albumina, ALT, AST, BUN, CREAT), sendo que a única alteração correspondia a uma ligeira indução da ALT.

Não foi possível reduzir por completo as crises da Daisy, contudo as mesmas permaneceram isoladas e espaçadas de três em três meses, com tendência a acontecer em alturas de maior excitação. A introdução da pregabalina (sugerida se as crises continuassem mensalmente) não foi necessária, porém foi recomendado a redução diária

da dieta *Neurocare*TM, assim como o aumento adequado da atividade física diária da paciente devido ao aumento de peso da mesma. A última medição sérica do FB foi efetuada durante o ganho de peso, e demonstrava um valor de 24,3 mg/L (IntR: 15-45 mg/L). Desta forma, a recomendação da última consulta de controlo, além da redução da ingestão diária de ração, assentou em passar a administrar o LEV de 12 em 12 horas (a pedido da tutora), mantendo as doses de FB e IMP, com a garantia de que após 6 meses a Daisy seria novamente reavaliada, com novas análises e doseamento do FB.

Caso clínico 3 – Omar

Anamnese e história clínica

O Omar é um Labrador *Retriever* macho, castrado de três anos de idade, com 26,5kg, que foi referenciado para a clínica Referência Veterinária para uma avaliação neurológica mais detalhada.

No dia 2 de agosto de 2018 apresentou-se à consulta dos colegas de primeira opinião pelo motivo de “desmaio”, com perda de consciência mas com recuperação rápida, após exercício. Este episódio teve uma duração de aproximadamente 20 segundos e o animal não demonstrou alterações no estado mental pós-evento. Ao exame físico não haviam alterações, efetuando-se posteriormente um hemograma, análises bioquímicas e ionograma (anexo II – tabela 10, 11 e 12, respetivamente) que indicaram apenas uma glicemia baixa (65 mg/dl; IntR: 72-122 mg/dl). Nos dias seguintes este parâmetro voltou a ser medido várias vezes, apresentando valores dentro dos de referência. No dia 21 de agosto do mesmo ano, o Omar voltou a ter novamente um novo episódio com as mesmas características, mas despoletado pela excitação extrema da presença de outro animal. Por conseguinte, os colegas decidiram investigar possíveis doenças endócrinas (medição do cortisol, cálcio total e ionizado, TSH e T4), hepatobiliares (medição dos ácidos biliares pré e pós-prandiais) e medir a enzima lactato desidrogenase (LDH). A medição do cálcio total e ionizado serviu igualmente para despistar a presença de uma possível hipercalcemia maligna. Todos os exames se encontravam sem alterações significativas (anexo II – tabela 13 e 14), exceto a enzima LDH, que se verificava aumentada (692,4 U/L; IntR: 0 – 236 U/L). Um ecocardiograma e ecografia abdominal foram igualmente realizados, porém não foram visualizadas alterações dignas de registo.

No início de setembro surgiu um novo episódio na sequência de se tentar colocar em estação, descrito por tremor e rigidez dos quatro membros, já sem perda de consciência e com duração de aproximadamente 30 segundos. Assim, no dia seguinte iniciou 1 comprimido BID de IMP numa dose de 15 mg/kg e não voltou a ter mais crises. Apesar da aparente resposta positiva à terapia instituída, os colegas de primeira abordagem optaram por referenciar o Omar para a Referência Veterinária para o mesmo ser avaliado mais exaustivamente a nível neurológico. Através de uma nova anamnese, realizada 10 dias após a última crise, entendeu-se que este paciente era animal ansioso, sem doenças concomitantes e que após cada desparasitação ficava bastante agitado. A sua dieta baseava-se em ração *digestive care Hill's*.

Exame neurológico: Não apresentava alterações ao exame neurológico, exibia apenas um comportamento agitado e ansioso.

Lista de problemas: Episódios com e sem perda de consciência, despoletados por excitação e pela iniciação de movimento, de recuperação rápida e aparentemente responsivos a uma DAE, com incidência ao 1 ano de idade. Problemas comportamentais (ansiedade excessiva), agitação extrema após desparasitação, aumento da enzima LDH.

Diagnósticos diferenciais: Patologia intracraniana: EE (doença imunomediada, inflamatória, congénita, degenerativa, neoplásica, vascular) ou EI; Distúrbios paroxísticos não epiléticos: síncope arritmogénica, distúrbios do movimento (discinesia paroxística) ou síndrome do colapso induzido por exercício (EIC) em Labradores *Retrievers*.

Plano

Realização de uma RM com posterior recolha de LCR. Colocou-se um acesso venoso periférico na veia cefálica direita, e a pré-medicação assentou na administração de 0,02 ml de acepromazina IV, 0,02 ml de dexmedetomidina IV e 0,5 ml de butorfanol IV. A indução foi realizada com 5 mL de propofol a 2%, procedendo-se posteriormente à intubação endotraqueal. Realizou o exame em decúbito esternal e foi monitorizado durante todo o procedimento com um capnógrafo, eletrocardiograma, pulsoxímetro, pressão arterial não invasiva e com um termómetro esofágico. A manutenção foi efetuada com isoflórano a 3,5%.

Exames complementares de diagnóstico

- Ressonância magnética ao neurocrânio:

O encéfalo estava morfológicamente normal e sem lesões ocupadoras de espaço (figura 4). Após a administração do contraste paramagnético IV (gadolinio), não houveram alterações significativas de sinais nem ganhos.

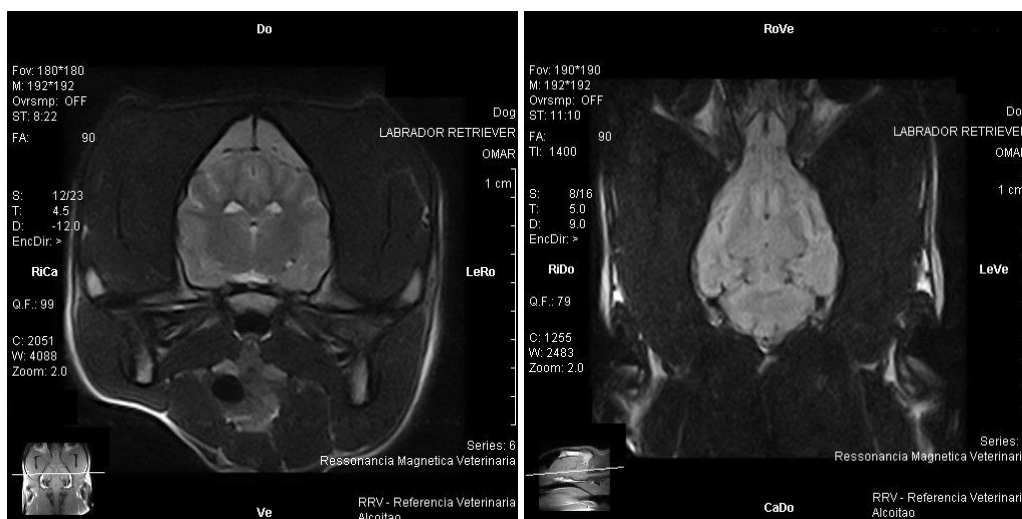


Figura 4 - Imagens da RM craniana sem contraste paramagnético administrado - A: T2W dorsal; B: FLAIR dorsal (Imagens gentilmente fornecidas pelo Dr. João Ribeiro).

- **Análise do LCR:**

Foi recolhido da cisterna magna, através da tricotomia e assepsia prévia da região dorsal atlanto-occipital e encontrava-se transparente e incolor, com duas células por microlitro (normal). À citologia apenas foram visíveis células mononucleares. As proteínas foram determinadas com a ajuda de uma tira de reagente de urina e estavam <30 mg/dL (normal).

Diagnóstico e decisão terapêutica

Suspeita de EI, discinesia paroxística, síncope arritmogénica ou EIC em Labradores *Retrievers*. O protocolo antiepilético manteve-se (IMP em 15 mg/kg BID PO).

Plano

Foi sugerido o registo em vídeo de eventuais novas crises e uma consulta de comportamento animal. Uma vez que existia uma reação anormal a cada desparasitação, foi igualmente recomendado o despiste da mutação MDR1. A reavaliação neurológica foi pedida passados 6 meses ou antes, na eventualidade de novas crises.

Acompanhamento e evolução do caso clínico

Quatro meses depois da primeira consulta, o paciente retomou à Referência Veterinária para reavaliação. Durante esse período de tempo não exibiu mais crises, contudo o comportamento ansioso mantinha-se, apesar de frequentar uma escola de

comportamento. O despiste da mutação ao gene MDR1 não foi efetuado. Sugeriu-se a continuação da administração de 15 mg/kg de IMP BID PO durante mais seis meses e a estimulação ponderada e cautelosa da parte física do paciente (aumento progressivo da duração e intensidade dos passeios), com o intuito de perceber se existia alguma intolerância cardiovascular que justificasse um exame de Holter.

Um ano depois, o Omar foi novamente reavaliado e permanecia sem nenhuma crise, apesar da estimulação física ao qual tinha sido exposto. Por conseguinte, recomendou-se a redução progressiva da IMP durante um período de três meses. Dependendo da evolução/resposta, o paciente poderia reintroduzir a IMP ou eventualmente substituí-la por um fármaco que promovesse também algum alívio comportamental (gabapentinóide, por exemplo).

Seis meses depois após a paragem da IMP, o Omar não manifestou mais nenhuma crise e realizava atividade física sem restrições.

Caso clínico 4 – Ky

Anamnese e história clínica

O Ky é um *Shi-Tzu*, macho castrado de 10 anos com 6kg, que foi referenciado para a clínica Referência Veterinária para uma avaliação neurológica mais detalhada, devido a episódios de tremores faciais.

Desde 2015 manifesta tremores motores focais de ocorrência errática (pode ter duas crises no mesmo dia ou estar um mês sem os ter) a nível da musculatura facial, tendo por esse modo iniciado 2,5 mg/kg BID PO de FB. A realização de exames complementares nessa altura é desconhecida (apesar de ter sido questionado em consulta na Referência Veterinária). Um ano depois, os colegas de primeira abordagem tentaram substituir o FB pela IMP, mas devido às alterações gastrointestinais secundárias demonstradas pelo animal (vómitos e diarreia), retornou-se para o FB.

Em 2017, o colega tentou igualmente substituir o FB pelo LEV, porém novamente sem sucesso, devido a episódios de agressividade. Nesse mesmo ano, o tutor com receio dos efeitos secundários, fez o desmame do FB por iniciativa própria e o Ky apresentou a sua primeira e única crise convulsiva tónico-clónica generalizada.

Em 2019, como os tremores faciais se tornaram semanais, o colega adicionou novamente o LEV à medicação, numa dose de 10 mg/kg BID PO. Apesar dos tremores terem passado após o acréscimo do LEV, o desmame da droga teve de ser efetuado devido à agressividade exagerada secundária desenvolvida pelo animal. Em julho do mesmo ano, o Ky realizou um hemograma e análises bioquímicas (anexo III – tabela 15 e 16, respetivamente), revelando uma ligeira leucopenia ($4,97 \times 10^3/\mu\text{L}$; IntR: 5,5–15,9 $\times 10^3/\mu\text{L}$) por neutropenia ($2,46 \times 10^3/\mu\text{L}$; IntR 2,65–9,8 $\times 10^3/\mu\text{L}$) e um aumento da FA (400 U/L; IntR:47-254 U/L). A última medição sérica do FB conhecida foi efetuada igualmente neste mês, e correspondia a 20,8 mg/L (IntR: 15 – 45mg/L).

É um paciente com temperamento agressivo, doença inflamatória intestinal, apresenta alergias alimentares, insuficiência cardíaca congestiva em fase B2 e a sua alimentação é à base da ração *Hills®* z/d. A medicação atual corresponde a 2,5 mg/kg de FB BID PO, juntamente com benazepril e espironolactona (doses não fornecidas).

Exame neurológico: A única alteração digna de registo foi a inconsistência da resposta de ameaça.

Lista de problemas: Alteração prosencefálica, crises motoras focais com tendência a generalizar e a tornarem-se mais frequentes sem medicação, com incidência aos 5 anos de idade. Comportamento agressivo, reações adversas a várias DAEs, resposta de ameaça inconsistente.

Diagnósticos diferenciais: Patologia intracraniana: EE (doença imunomediada, inflamatória, congénita, degenerativa, neoplásica, vascular) ou EI.

Plano

Realização de uma RM com posterior recolha de LCR. Colocou-se um acesso venoso periférico na veia cefálica direita, e a pré-medicação estipulada baseou-se na administração de acepromazina 0,01 ml IV, juntamente com dexmedetomidina 0,01 ml IV e butorfanol 0,3 ml IV. A indução foi realizada com 3 ml de propofol a 1% IV, procedendo-se posteriormente à entubação endotraqueal. Realizou o exame em decúbito esternal e foi monitorizado durante todo o procedimento com um capnógrafo, eletrocardiograma, pulsoxímetro, pressão arterial não invasiva e com um termómetro esofágico. A manutenção foi efetuada com isoflurano a 3%.

Exames complementares de diagnóstico

- Ressonância magnética ao neurocrânio:

O encéfalo apresentava-se relativamente simétrico, sem malformações ou lesões ocupadoras de espaço. A presença de aumento da pressão intraventricular ou intracraniana foi igualmente excluída (Figura 5). Não haviam significativas alterações de sinal nem intensificações após a administração do contraste paramagnético IV (gadolínio).

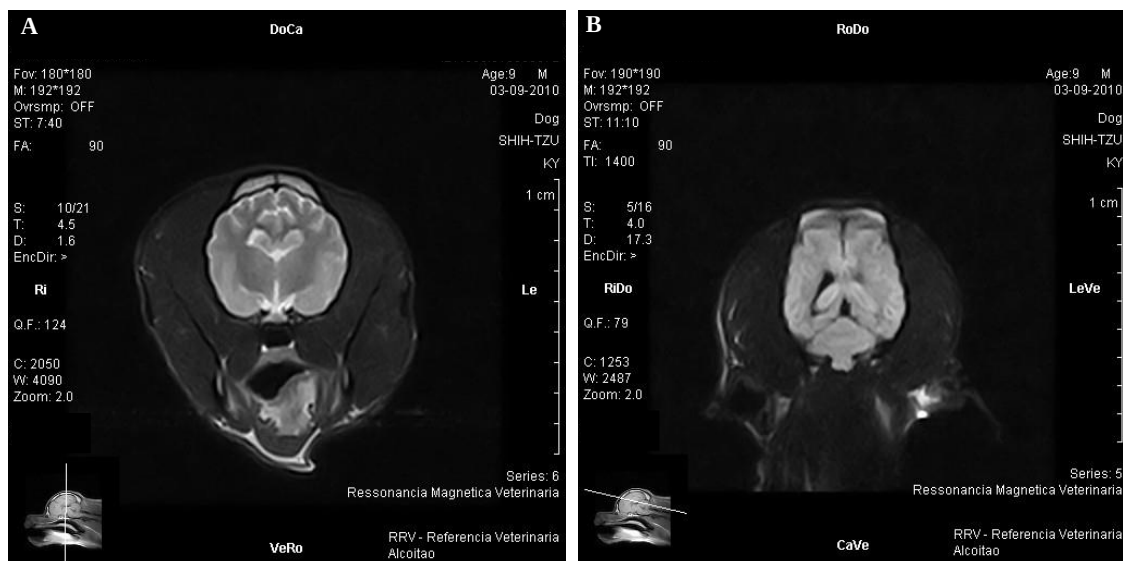


Figura 5 - Imagens da RM craniana sem contraste paramagnético administrado - A: T2W transversal; B: FLAIR dorsal (Imagens gentilmente fornecidas pelo Dr. João Ribeiro).

- Análise do LCR:

Foi recolhido da cisterna magna, através da tricotomia e assepsia prévia da região dorsal atlanto-occipital. Encontrava-se transparente e incolor, com duas células por microlitro (normal). As proteínas foram determinadas com a ajuda de uma tira de reagente de urina e estavam <30 mg/dL (normal). Ao exame microscópio apenas se visualizaram células mononucleares.

Diagnóstico e decisão terapêutica

EI. A terapia recomendada assentou na continuação da administração de 2,5 mg/kg BID PO de FB, juntamente com a adição de um fármaco gabapentinóide (por exemplo pregabalina, numa dose de 2 a 8 mg/kg BID).

Plano

Foi recomendado uma consulta de comportamento para correção comportamental e uma reavaliação em Maio de 2020.

Acompanhamento e evolução do caso clínico

O Ky não voltou a aparecer da Referência Veterinária.

Capítulo V – Discussão dos casos clínicos

Cada centésimo paciente que aparece numa clínica de primeira opinião, manifestará convulsões e, dois terços desses terão epilepsia (Kearsley-Fleet *et al.*, 2013). De acordo com a bibliografia, esta doença tem uma maior incidência entre o sexto mês e o sexto ano de idade (Armaşu *et al.*, 2014; Meland & Justiz, 2018), o que de facto, coincidiu com três dos quatro casos clínicos descritos. Existem igualmente raças mais predispostas a desenvolver esta patologia, como o Husky Siberiano (Dewey & Costa, 2016), correspondente à raça da Daisy. Contudo, qualquer paciente com ou sem raça é suspeito de EI, se manifestar uma série de sinais, resultados clínicos e imagiológicos (Knowles, 1998).

Quanto à apresentação clínica, em três dos quatro casos apresentados demonstraram definitivamente crises epiléticas, embora de semiologia diferente. O Rocky e a Daisy manifestaram crises tónico-clónicas generalizadas, contrariamente ao Ky, que exibia crises focais com tendência a generalizarem. Já o Omar demonstrava crises com uma apresentação diferente e não evidentemente epiléticas.

Efetuada uma pequena retrospectiva em cada caso apresentado, e iniciando pelo Rocky, foi possível compreender que as crises do mesmo foram gradualmente agravando ao longo de um mês. O desenvolvimento de sinais clínicos de disfunção cerebral não associados a convulsões (cegueira, alterações comportamentais, déficits proprioceptivos) neste curto espaço de tempo não foram visualizados e o Beagle que coabitava com o paciente manteve-se saudável. Desta forma, a ingestão de um tóxico ou deficiências nutricionais tornaram-se menos prováveis, mas a possibilidade de uma doença estrutural não pôde ser imediatamente excluída. Através da anamnese foi igualmente possível perceber que o Rocky manifestava as suas crises continuamente durante o sono, correspondente a um fator bastante comum na EI (Pákozdy *et al.*, 2008).

Em respeito à Daisy, além de manifestar crises epiléticas progressivas, evidenciava igualmente déficits cognitivos e por vezes movimentos estereotipados mandibulares, associados ao stress e ansiedade. Alterações comportamentais como medo exagerado, ansiedade e ações semelhantes à síndrome de transtorno de deficit de atenção/hiperatividade (incapacidade em se concentrar, impulsividade, hiperatividade) são sintomas documentados na EI canina (Shihab *et al.*, 2011). Os movimentos estereotipados mandibulares podem ser a manifestação de uma crise epilética focal motora (Licht *et al.*, 2002; Berendt *et al.*, 2004). Está descrito que o stress é um dos

fatores que pode precipitar uma crise epilética (Forsgård *et al.*, 2019) e, no caso da Daisy, a expressão destes movimentos era exacerbada pelo mesmo.

O Ky manifestava crises epiléticas focais motoras de ocorrência errática há 4 anos, com tendência a generalizarem se não fosse administrado uma DAE. A resposta positiva após a administração de uma DAE, assim como a ausência de sinais clínicos de disfunção cerebral não associados a convulsões, são características comuns em pacientes com EI (Licht *et al.*, 2002; Berendt *et al.*, 2004, Sanders, 2015).

Infelizmente, uma perturbação do circuito elétrico do sistema nervoso, seja ela estrutural ou funcional (neuroquímica), pode resultar noutros paroxismos que se assemelham à atividade convulsiva, tais como a narcolepsia, cataplexia, distúrbios do movimento (discinesias), distúrbios do sono e síndromes de tremores. Distúrbios dos músculos e nervos periféricos, dos sistemas respiratório e cardiovascular e do metabolismo sistémico são igualmente confundidos com uma crise epilética pelos tutores (Risio & Platt, 2014c). Somando ao facto de o Omar ser um Labrador *Retriever* jovem adulto, é igualmente possível ter exibido um EIC, tipicamente manifestado pela raça em questão (Lowrie, 2017). Desta forma, não foi possível assumir assim que o paciente manifestou inequivocamente crises epiléticas.

Ainda relativamente ao Omar, foi igualmente referido pelos tutores que após cada desparasitação, este apresentava uma maior agitação. A glicoproteína-P é codificada pelo gene MDR1, e é responsável pelo transporte de diversas classes de fármacos, limitando a absorção e promovendo a excreção destes. É também expressada na barreira hematoencefálica, onde restringe a entrada de algumas drogas no SNC (Thiebaut *et al.*, 1987; Cordon-Cardo *et al.*, 1990). Contudo, mutações neste gene promovem a formação de uma glicoproteína-P não funcional, levando à acumulação de determinadas drogas em tecidos, sobretudo no SNC (Zhou *et al.*, 2008). Dependendo do genótipo do cão e da dose utilizada do fármaco, os sinais clínicos podem ser desde leves (alterações de comportamento, apatia, salivação discreta), até graves (convulsões, midríase, cegueira, coma ou morte) (Barbet *et al.*, 2009). Assim, a agitação manifestada pelo Omar após cada desparasitação poderá ser pelo facto de este apresentar a mutação no gene MDR1 em um dos alelos, justificando assim a manifestação de sintomas mais leves. Porém, apenas um teste de despiste ao MDR1 (negado pelos proprietários) poderia confirmar as hipóteses anteriormente referidas.

Segundo a revisão bibliográfica, o exame neurológico em cães com EI encontra-se frequentemente sem alterações (Lorenz, 2011; Freedman & Ives, 2020), mas para ser

confiável, deve ser realizado no período interictal (Lahunta *et al.*, 2015) dado que o período pós-ictal pode causar edema cerebral e um metabolismo alterado transitório (Nelson & Couto, 2019). O primeiro exame neurológico do Rocky foi efetuado no período pós-ictal devido ao facto de este ter sido reencaminhado de urgência para a Referência Veterinária, após ter estado em SE. O paciente estava obnubilado, pois não respondia ao meio ambiente, tendia a dormir quando não estava a ser perturbado, mas acordava após estímulos táteis ou acústicos. A obnubilação pode ser provocada por doenças sistémicas, patologias corticais cerebrais difusas, lesões do tronco cerebral (Risio & Platt, 2014) ou corresponder a um déficit pós-ictal (Moore, 2013; Armaşu *et al.*, 2014), que é a razão mais plausível no caso do Rocky. A ausência de resposta de ameaça do paciente em questão, juntamente com o tamanho pupilar normal e RPL positivo, sugeriam uma possível lesão no prosencéfalo ao nível do córtex occipital ou radiação ótica. Contudo, e visto que o déficit era de origem simétrica, é justo presumir que o mesmo foi causado pela crise convulsiva e não por uma alteração estrutural (Moore, 2013; Armaşu *et al.*, 2014).

Alusivamente ao exame neurológico da Daisy, este já foi efetuado no período interictal e, para além de não demonstrar resposta de ameaça, manifestava midríase bilateral e ausência de RPL. Isto ocorre quando existe uma lesão na retina, nervo ótico, quiasma ótico ou trato ótico. No entanto, como a Daisy sempre foi cega e manifestou alterações cognitivas, a probabilidade de uma doença estrutural progressiva ser a etiologia responsável por estes sinais era reduzida (Lahunta, 2015).

Tanto o Omar como o Ky não manifestaram alterações significativas ao exame neurológico, fator concordante com a EI (Lorenz, 2011; Freedman & Ives, 2020). Contudo, o exame neurológico de um paciente que apresente discinesia paroxística ou uma síncope arritmogénica, encontra-se da mesma forma sem alterações. No que diz respeito à EIC, se um cão for examinado durante o período de colapso, os membros posteriores podem estar flácidos e com perda do reflexo patelar. Em contraste, os membros anteriores podem apresentar um tónus extensor aumentado. Apesar do exame neurológico do Omar ter sido efetuado vários dias após a manifestação da última crise, e ser compreensível que o mesmo não manifeste as alterações acima referidas, a EIC não foi excluída como um diagnóstico diferencial, embora fosse bastante improvável.

A respeito da EIC, foi descrita pela primeira vez na literatura veterinária em 1993, em labradores jovens adultos. É uma importante causa de intolerância ao exercício, interferindo consequentemente no desempenho físico de labradores saudáveis (Taylor *et*

al., 2008). Caracteriza-se por uma fraqueza episódica dos membros, seguida por ataxia e colapso e ocorre 5 a 20 minutos após o início de atividade física intensa. Os cães podem desenvolver uma marcha forçada com hiperextensão do carpo, adquirir uma postura pélvica com um aumento da base de sustentação e uma abdução excessiva do membro pélvico, quando alteram de direção (Steiss *et al*, 2004). Estes sinais podem progredir rapidamente para uma ataxia óbvia dos membros pélvicos, juntamente com taquipneia. A maioria dos cães permanece consciente e alerta durante os episódios, embora uma menor percentagem manifeste desorientação ou alguma alteração mental (Lowrie, 2017). Corresponde a uma doença genética autossômica recessiva e ocorre quando há uma mutação no gene dinâmico 1 (DNM1). Os sinais clínicos são apenas observados em cães homozigóticos e estima-se que 30-40% dos Labradores *Retrievers* de raça pura sejam portadores desta mutação, embora assintomáticos por serem heterozigóticos. Segundo a literatura, após um colapso a temperatura corporal fica frequentemente acima dos 41,5°C e o animal manifesta uma alcalose grave. Contudo, foi demonstrado que Labradores *Retrievers* saudáveis apresentam as mesmas alterações após realizarem uma atividade física intensa, sem exibirem os sinais de fraqueza, colapso ou desorientação, levando a que estas alterações sejam inespecíficas para o diagnóstico desta síndrome (Lowrie, 2017). Desta forma, o diagnóstico clínico é efetuado por exclusão de todas as outras causas que promovam uma intolerância ao exercício e, atualmente, através do teste de despiste ao gene DNM1 (Patterson *et al*, 2008). Neste caso clínico, o despiste ao gene DNM1 não foi efetuado devido à baixa probabilidade de o paciente poder apresentar esta doença.

No que diz respeito à síncope, caracteriza-se por uma perda abrupta e transitória de consciência, acompanhada por perda de tônus muscular. Geralmente é causada por uma redução súbita da perfusão cerebral e a recuperação clínica ocorre quando o fluxo sanguíneo cerebral normaliza. Os mecanismos subjacentes à síncope envolvem uma redução aguda do débito cardíaco (DC) (frequentemente relacionado com arritmias, diminuição do *output* cardíaco), obstrução do fluxo de saída, hipoxia, quando há hipoglicemia com fluxo sanguíneo cerebral normal ou em situações onde existe uma diminuição da resistência vascular relacionada com os reflexos neurocardiogénicos (Risio & Platt, 2014c). Através de uma ecocardiografia, é possível confirmar a presença e a gravidade de anormalidades estruturais ou funcionais cardíacas que possam levar à manifestação de uma síncope ou serem um fator de risco para arritmias. Já a monitorização do ritmo cardíaco, com a ajuda de um eletrocardiograma (ECG) ou de um

Holter por exemplo, ajuda a identificar ou excluir a presença de arritmias cardíacas (Goodwin, 1998; Schnipper & Kapoor, 2001). No caso do Omar, foi efetuada uma ecocardiografia para investigar eventuais alterações cardíacas morfológicas e funcionais que pudessem justificar os sintomas do doente, sem alterações dignas de registo.

Um paciente com EI não apresenta habitualmente alterações significativas nos exames laboratoriais (Risio *et al.*, 2015). Contudo, o Rocky demonstrava uma leucocitose por neutrofilia, linfopenia e hipercolesterolemia. Segundo o autor Platt, S., 2010, o leucograma do Rocky encaixa-se num leucograma de stress (Platt, S. 2010). Já segundo Villiers & Blackwood, 2007a, um leucograma de stress apresenta igualmente monocitose e eosinopenia (Villiers & Blackwood, 2007a). De qualquer das formas, a manifestação deste leucograma ocorre em situações de stress, como visitas ao veterinário, dor, trauma (Platt, S. 2010) ou pode mesmo representar o início de um processo inflamatório, infeccioso ou não infeccioso (Villiers & Blackwood, 2007a). Por conseguinte, os colegas de primeira opinião decidiram pesquisar vários agentes infecciosos capazes de originar convulsões (*Erlichia canis*, *Neospora caninum*, toxoplasma, esgana, borrelia, *Leishmania infantum*, *Dirofilaria immitis*) (Gough, 2007). Relativamente à hipercolesterolemia, o paciente só a demonstrou nas primeiras análises bioquímicas. Uma das justificações pode dever-se ao facto de esta análise ter sido efetuada após o paciente ter comido (Gough, 2007; Villiers & Blackwood, 2007b). Contudo, a hipercolesterolemia pode estar presente em doenças como o hiperadrenocorticism, hipotireoidismo (Platt, S. 2010; Villiers & Blackwood, 2007b), doença hepática (Villiers & Blackwood, 2007b), ou quando há administração de determinadas drogas, como os corticosteróides (Gough, 2007; Villiers & Blackwood, 2007b).

Relativamente ao Omar, as únicas alterações bioquímicas foram a hipoglicemia apresentada e o aumento da enzima LDH. Alguns distúrbios capazes de originar hipoglicemia compreendem o insulinoma, hipoadrenocorticism, insuficiência renal crónica, doença hepática severa, fome ou mesmo excesso de atividade física (Villiers & Blackwood, 2007c). Nos dias seguintes, os valores da glicemia normalizaram, levando a crer que o primeiro valor obtido possa ter sido consequência de excesso de atividade física efetuada pelo paciente ou por efeito de um erro laboratorial. Contudo, e face às crises involuntárias que o Omar demonstrava, os colegas de primeira opinião decidiram avaliar a função hepática, através da medição dos ácidos pré e pós biliares, avaliação bioquímica da albumina, ALT e FA e efetuar uma ecografia abdominal. O despiste de várias doenças endócrinas (hipoadrenocorticism, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo) foi igualmente

realizado, embora o hiperadrenocorticismo e hipotireoidismo incidirem mais frequentemente desde os 6 (Ettinger *et al.*, 2016b) e 7 anos (Ettinger *et al.*, 2016c), pois estas são muitas vezes responsáveis pelo aparecimento de convulsões devido aos desequilíbrios eletrolíticos que originam (Gough, 2007; Nelson & Couto, 2019). A medição do cálcio total e ionizado permitiu igualmente verificar se o paciente revelava uma hipercalcemia maligna (Gough, 2007). Relativamente à enzima LDH, é responsável por desempenhar um papel catalítico na conversão de piruvato em lactato ou lactato em piruvato. Encontra-se presente em quase todos os tecidos do corpo, e as condições que podem causar o seu aumento incluem doença hepática, anemia, enfarte do miocárdio, fraturas ósseas, trauma muscular, infeções ou mesmo neoplasias (Farhana & Lappin, 2020). É uma enzima pouco pedida em Medicina Veterinária devido à baixa especificidade e sensibilidade que apresenta (Villiers & Blackwood, 2007d). Desta forma, no caso do Omar, a medição da LDH deveria ter sido substituída pela avaliação da CK, troponina, péptido natriurético atrial e/ou péptido natriurético cerebral. O aumento da CK significaria que tinha havido dano muscular (proveniente de trauma, convulsões), exercício físico em excesso ou hemólise (Villiers & Blackwood, 2007d). A quantificação da troponina permitia aferir se tinha ocorrido necrose das células musculares cardíacas e o aumento do péptido natriurético atrial e cerebral sugeriam a existência de uma insuficiência ou doença cardíaca (Villiers & Blackwood, 2007d). Neste caso, a interpretação da LDH só auxiliou na exclusão de etiologias, através da interpretação dos outros exames complementares: ao hemograma o Omar não apresentava anemia nem inflamação, assim como nas análises bioquímicas não existiam alterações compatíveis com disfunção hepática, porém o trauma muscular ou enfarte do miocárdio não puderam ser excluídos.

No que diz respeito ao Ky, só foi possível adquirir as suas análises bioquímicas durante a toma do FB. Ainda assim, manifestou uma leucopenia por neutropenia e um aumento da FA. Uma neutropenia ocorre quando existe uma de duas situações: ou a sobrevivência dos neutrófilos está diminuída ou a sua produção é reduzida (Villiers & Blackwood, 2007a). Situações que proporcionem uma sepsis, tais como um piotórax, peritonite, pneumonia por aspiração e/ou infeções bacterianas diminuem a sobrevivência dos neutrófilos. Infeções virais agudas, neoplasias da medula óssea e algumas drogas como o FB são, por outro lado, alguns exemplos que levam a uma menor produção destas células (Gough, 2007). Visto que a neutropenia do Ky não era acompanhada de mais nenhum sinal (pirexia, prostração), este achado clínico poderá ser justificado pela

administração crónica do FB, assim como o aumento da FA. Está reportado que esta DAE, embora pouco frequente, pode causar uma ligeira neutropenia (Jacobs *et al.*, 1998; Khoutorsky & Bruchim, 2008; Bersan *et al.*, 2012; Habock & Pakosdy, 2012), e frequentemente induzir a FA acima do limite superior do intervalo de referência (Müller *et al.*, 2000b). Contudo, valores aumentados da FA são encontrados igualmente quando existe uma doença hepática, doença extra-hepática ou quando são administradas outro tipo de drogas (metronidazol, anti-inflamatórios não esteroides e glucocorticoides são alguns exemplos) (Gough, 2007).

A realização de uma lista de diagnósticos diferenciais representa uma etapa essencial na escolha e interpretação de quaisquer testes diagnósticos. O principal diagnóstico diferencial em cães que apresentam como única alteração convulsões recorrentes, entre os seis meses e os seis anos de idade, sem nenhuma alteração ao exame físico e neurológico, corresponde à EI (Risio & Platt, 2014b). Contudo, como já referido esta é uma doença diagnosticada por exclusão de causas. A ausência de sinais interictais no exame neurológico não exclui etiologias estruturais, pois existem áreas do prosencéfalo que não alteram o comportamento do paciente ou o seu exame neurológico. No entanto, através dos exames complementares já realizados pelo Rocky, Ky e Daisy, é aceitável excluirmos etiologias extracranianas (Lahunta, 2015). Como o Omar apresentava crises invulgares e não evidentemente epiléticas (Risio & Platt, 2014c), etiologias extracranianas como arritmias cardíacas e EIC não foram descartadas. Não obstante, foi efetuado uma RM e posterior recolha do LCR aos quatro pacientes para investigar eventuais patologias intracranianas responsáveis pelas crises. Todos os doentes se enquadravam no perfil para realizar a RM, pois estiveram em SE (Rocky), havia um diagnóstico presuntivo de EI (todos) e encontravam-se refratários à terapia com DAEs, apesar dos níveis séricos adequados das drogas (Daisy) (Freedman & Ives, 2020).

Como já referido na bibliografia, as etiologias intracranianas capazes de originar convulsões subdividem-se em EE, causada por doenças imunomediadas, inflamatórias, congénitas, degenerativas, neoplásicas ou vasculares e EI (Sanders, 2015). Doenças congénitas ou de desenvolvimento ocorrem mais frequentemente em pacientes mais jovens, em oposição às neoplasias e enfartes vasculares, que são mais comuns em pacientes mais velhos (Nelson & Couto, 2019). Na lista de diagnósticos diferenciais dos quatro pacientes, foram enumeradas todas as etiologias possíveis, de acordo com a sintomatologia de cada um. No entanto, a ordem pela qual as doenças foram mencionadas, não obedeceu a uma maior ou menor probabilidade da existência das mesmas, face à falta

de informação necessária para as ordenar com o maior rigor possível. Desta forma, todos os pacientes apresentavam como diagnóstico diferencial EE ou EI, à exceção de, mais uma vez, o Omar. Neste foi acrescentado distúrbios paroxísticos não epiléticos, tais como, discinesia paroxística, síncope arritmogénica e EIC.

A RM do Rocky correspondeu ao exame onde mais alterações foram encontradas: havia uma hiperintensidade e tumefação em T2 e FLAIR bilateral da substância cinzenta, com distribuição essencialmente límbica. Apesar de os pacientes com EI não apresentarem alterações na RM, por vezes, devido à atividade convulsiva, podem ocasionalmente demonstrar lesões cerebrais transitórias secundárias, como o caso do paciente em questão. Estas lesões tendem a ser hiperintensas em T2 e FLAIR e hipotensas em T1 (Dewey & Costa, 2016), ocasionalmente realçam de forma heterogénea após a administração de gadolínio (Mellema *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2001; Huang *et al.*, 2009), e ocorrem geralmente em certas áreas do cérebro, como o córtex temporal e frontal, hipocampo e amígdala (Chan *et al.*, 1996; Aykut- Bingol *et al.*, 1997; Mellema *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2001; Briellmann *et al.*, 2005; Huang *et al.*, 2009).

Os exames imagiológicos do Omar e do Ky não apresentaram alterações estruturais evidentes. Contudo, foi visualizado uma ligeira atrofia nos nervos óticos na RM da Daisy. Os diagnósticos diferenciais capazes de originar uma degeneração dos nervos óticos correspondem a neuropatias óticas inflamatórias, traumáticas, glaucoma crónico ou podem mesmo representar uma condição congénita, denominada hipoplasia congénita do nervo ótico (Grahm & Sandmeyer, 2009). Pela história, manifestação clínica e RM da Daisy, várias causas podem ser excluídas, como a hipertensão ocular e buftalmia. No entanto, a hipoplasia do nervo ótico é um diagnóstico extremamente provável, visto que a paciente nasceu sem visão e não evidenciou sinais progressivos de uma possível doença inflamatória/degenerativa ou lesão traumática. É um diagnóstico que se adquire definitivamente apenas por histologia, onde se visualiza uma hipoplasia das células ganglionares (Grahm & Sandmeyer, 2009). Contudo, um paciente que apresente esta doença manifesta midríase e RPL reduzido/inexistente no olho afetado, associado a uma visão prejudicada ou inexistente, com atrofia do nervo ótico (Gould & McLellan, 2014), como é o caso da Daisy.

Relativamente à recolha e contagem celular do LCR, foi um procedimento efetuado por todos os pacientes. Visto que o LCR não exibia alterações, foi possível adquirir-se o nível de certeza II da EI para o Rocky, Daisy e Ky (Risio *et al.*, 2015). A pesquisa de vários agentes regionais no LCR do Rocky foi realizada devido à ligeira

leucocitose que o mesmo apresentava, procedimento igualmente justificado pela bibliografia (Sanders, 2015).

Após a exclusão de patologias intracranianas, diagnosticou-se o Rocky, Ky e Daisy com EI. Já quanto ao Omar, existia uma suspeita desta doença, assim como da EIC, síncope arritmica ou discinesia paroxística, mas não puderam ser definitivamente diagnosticadas (Risio Platt, 2014c; Lahunta, 2015; Lowrie, 2017; Nelson & Couto, 2019). No entanto, todos os pacientes iniciaram ou reforçaram a sua medicação com DAEs.

Elaborando um pouco o protocolo terapêutico efetuado por cada paciente, e iniciando pelo Rocky, a IMP foi a DAE de primeira escolha neste caso. Segundo a bibliografia, esta droga é recomendada em situações onde existem crises epileptiformes generalizadas únicas e recorrentes, o que consequentemente apoia a decisão efetuada pelos colegas de primeira opinião. A dose inicial correspondeu a 1200mg BID para um paciente de 55kg (22 mg/kg), excluindo como causa da refratariedade à medicação a utilização de doses inferiores ao recomendado (Bhatti *et al.*, 2015). Visto que o controlo das crises não era satisfatório apenas com a IMP, introduziu-se em simultâneo o FB, passo igualmente justificado pela bibliografia (Bhatti *et al.*, 2015). Apesar de ter sido alcançado um período sem crises, 18 dias após a instituição do FB o Rocky manifestou novas crises, desta vez em *cluster*. Visto que a administração crónica do FB leva a um aumento do *clearance* hepático (Hojo *et al.*, 2002), e que a dose inicial administrada do fármaco era baixa (0,9 mg/kg), é possível que a recaída se tenha dado pelos níveis séricos inadequados desta DAE. A redução da IMP para 14 mg/lg BID (efetuado pelos proprietários), pôde igualmente ter participado nesta recaída (Bhatti *et al.*, 2015).

Apesar de na Medicina Veterinária não haver uma associação direta entre *clusters* e SE em cães (Saito *et al.*, 2001; Monteiro *et al.*, 2012), o Rocky acabou por desenvolver SE três semanas depois de ter crises em *cluster*. Contudo, a medicação efetuada pelos colegas de primeira opinião deveria ter sido reforçada logo após a manifestação das crises em *cluster*, pois uma terapia anticonvulsiva só é considerada eficaz quando é capaz de reduzir as mesmas em, pelo menos, 50% (Farnbach, 1984; Marson *et al.*, 1997).

O LEV é uma boa DAE de terceira linha em situações onde existe um controlo insuficiente de crises (Volk *et al.*, 2008), e a dose inicial recomendada é de 20mg/kg TID ou QID, embora doses mais altas possam ser administradas para atingir o controlo das convulsões, especialmente quando usado em conjunto com o FB (Nelson & Couto, 2019). Na Referência Veterinária, o protocolo antiepilético do Rocky foi reforçado com a adição

de LEV, a uma dose 28 mg/kg TID. Visto que a polidipsia é um efeito secundário provocado pelo LEV (Erath, J. *et al.*, 2020), e que o Rocky manifestou esse sinal após a administração desta DAE, foi necessário efetuar uma redução da dosagem do fármaco. No entanto, tendo em consideração que alguns pacientes desenvolvem tolerância a esta DAE quando administrada cronicamente (Klopmann *et al.*, 2007; Volk *et al.*, 2008), juntamente com o facto de quando administrada com o FB existe um aumento do seu *clearance* (Bhatti *et al.*, 2015), doses progressivamente crescentes de LEV foram sendo administradas. A redução da IMP (pedida pelos tutores) foi efetuada ao longo de vários meses e de forma progressiva, como a bibliografia sugere (Bhatti *et al.*, 2015).

Após a implementação do novo protocolo terapêutico, o Rocky manifestou apenas uma crise epilética, comprovando que a terapêutica efetuada demonstrava ser eficaz (Farnbach, 1984; Marson *et al.*, 1997). Contudo, na tentativa de reduzir por completo as crises, a introdução de uma dieta cetogénica rica em AGCM foi efetuada, ação igualmente justificada pela bibliografia (Law *et al.*, 2015; Berk *et al.*, 2019; Molina *et al.*, 2020). Relativamente aos exames laboratoriais de acompanhamento efetuados, o único valor sérico do FB conhecido foi pedido pela Referência Veterinária 1 ano após a primeira consulta e estava em 9 uL/mL (IntR: 20-35ug/mL). Apesar deste estar abaixo do limite inferior da faixa terapêutica, não foi necessária nenhuma alteração da dose oral, visto que o paciente reduziu em 50% a frequência das crises (Bhatti *et al.*, 2015). Foi proposta a realização de uma segunda RM de forma a garantir que as alterações visualizadas neste exame se deviam às crises epiléticas e não a lesões estruturais inflamatórias ou neoplásicas (Mellema *et al.*, 1999; Pákozdy *et al.*, 2013), porém esta recomendação foi negada pelos tutores. Embora a bibliografia apoie a realização de medições séricas do FB 14 dias após o início do tratamento ou após a alteração da sua dose e posteriormente novas medições às 6 semanas, 6 meses e a cada 6-12 meses (Bhatti *et al.*, 2015), a única medição conhecida foi pedida na Referência Veterinária um ano após o início do tratamento. Visto que os doentes são igualmente acompanhados por outros colegas, é possível que medições séricas do FB tenham sido efetuadas entretanto, contudo é um exame que não se encontrava descrito nos registos do paciente. É recomendado que se efetue um hemograma completo, perfil bioquímico e medição dos ácidos biliares pré e pós-prandiais 3 meses após o início da administração do FB e, mais a frente, a cada 6-12 meses (Bhatti *et al.*, 2015), procedimento que se verificou na situação do Rocky.

Discutindo o protocolo terapêutico da Daisy, este consistiu na aplicação de três DAEs (FB, IMP e LEV) juntamente com a administração de uma dieta rica em AGCM.

Até a paciente manifestar crises isoladas de três em três meses, vários e ligeiros ajustes foram sendo efetuados na medicação. Durante um período de tratamento, o LEV foi colocado em terapia pulsátil, o que segundo Bhatti *et al.*, 2015 e Packer *et al.*, 2015, é totalmente indicado em situações onde há o risco ou ocorrem crises em *cluster* (Bhatti *et al.*, 2015; Packer *et al.*, 2015). De acordo com Charalambous *et al.*, 2014, a utilização da pregabalina na epilepsia idiopática carece de evidência científica (Charalambous *et al.*, 2014). No entanto, um estudo efetuado em 2009 demonstrou que a pregabalina combinada com FB e/ou BP tinha capacidade de reduzir as crises de 23 a 83% (Dewey *et al.*, 2009). Desta forma, caso as crises da Daisy permanecessem mensais, foi considerada a introdução da pregabalina no protocolo terapêutico. Acerca do aumento progressivo da dose da IMP, é um procedimento igualmente justificado pela bibliografia, pois se o controlo das crises não for satisfatório após uma semana de tratamento com a dose inicial e a IMP for bem tolerada, a mesma pode ser aumentada até um máximo de 30 mg/kg BID (Berendt *et al.*, 2015). Por indisponibilidade do cumprimento da posologia do LEV por parte da tutora, este começou a ser administrado de 12 em 12 horas. Porém, salientou-se que esta DAE só garante as suas propriedades terapêuticas até 8 horas após a sua administração, constituindo assim um risco para o ressurgimento da frequência das crises anteriormente descritas.

A respeito dos exames laboratoriais de acompanhamento da Daisy, a primeira medição sérica do FB foi efetuada 3 meses após a consulta na Referência Veterinária e posteriormente realizada de 6 em 6 meses. No caso da Daisy, a medição do FB 14 dias após o início da sua toma não foi efetuado a pedido da tutora, pelo valor económico envolvido, assim como a realização do hemograma, perfil bioquímico e teste de estimulação dos ácidos biliares 3 meses após o início da terapia do FB. Desta forma, a Daisy efetuou apenas bioquímicas gerais (albumina, ALT, AST, BUN, CREAT) semestralmente.

No que toca ao Omar, o protocolo terapêutico manteve-se na administração de 15 mg/kg de IMP BID PO. Apesar da *IVETF* recomendar a realização de um hemograma completo e perfil bioquímico 6 meses após a introdução da IMP, estes procedimentos não foram efetuados por oposição dos tutores (Bhatti *et al.*, 2015). A estimulação física crescente e cautelosa efetuada pelo animal foi realizada, justificada pelas razões seguidamente referidas. A perfusão sanguínea cerebral é adquirida através do equilíbrio da seguinte equação: $DC = FC \times \text{volume sistólico (VS)}$. Se o Omar for sujeito a uma atividade física, e possuir alguma arritmia que impeça o aumento da sua FC, o enchimento

ventricular apesar de aumentar, não é suficiente para aumentar o DC, conduzindo consequentemente a uma diminuição da perfusão cerebral e à presença de uma síncope (Davidow *et al.*, 2001). Assim, a presença de uma síncope arritmogénica tornou-se pouco provável, pois o exercício não demonstrou ser um fator desencadeante, além de que as crises eram acompanhadas de uma rigidez nos quatro membros, condição oposta à síncope, onde existe um colapso flácido durante o evento.

Ainda relativamente às crises apresentadas pelo Omar, as duas primeiras foram despoletadas por um momento de exercício e excitação, sem aparentes alterações após o evento, acompanhadas de perda de consciência e com uma duração de poucos segundos. Este tipo de apresentação pode ir ainda de encontro ao EIC (Lowrie, 2017) como já referido. Ainda assim, esta doença torna-se pouco provável neste caso clínico visto que a mesma se manifesta clinicamente sempre após um exercício intenso, situação que apenas se verificou em uma das crises do Omar. Em relação à descrição das crises, não são mais uma vez consistentes com a EIC, pois a última foi descrita por uma rigidez dos quatro membros, contrariamente ao que acontece na EIC, onde predomina a fraqueza e flacidez muscular, geralmente de natureza progressiva e começando nos membros pélvicos. Para finalizar, outro fator não concordante com a EIC corresponde à natureza paroxística das crises, ou seja, o Omar demonstrava episódios esporádicos e não pareciam ser induzidos diretamente pelo exercício, mas sim pela tentativa de iniciar um movimento. Este tipo de manifestação torna-se mais comum em situações onde uma discinesia paroxística está presente (Risio *et al.*, 2014d; Urkasemsin & Olby, 2014; Richter *et al.*, 2015).

A administração de uma DAE torna-se justificável no caso clínico do Omar porque permite avaliar a resposta do paciente à terapêutica imposta e, consequentemente, chegar a um diagnóstico. A escolha da IMP como DAE foi igualmente adequada pois, além da mesma apresentar efeitos anticonvulsivos e de os seus efeitos secundários serem geralmente transitórios e leves (Bhatti *et al.*, 2015), demonstra propriedades ansiolíticas (McPeake & Mills, 2017) benéficas para combater a ansiedade constante manifestada pelo Omar.

A redução progressiva da IMP foi efetuada para avaliar a resposta do paciente, além de não ser ético submeter um animal a um fármaco para o resto da vida, sem haver garantias de que é realmente imprescindível. Visto que o Omar não manifestou mais nenhuma crise, principalmente sem uma DAE, a probabilidade de a doença em questão ser a EI tornou-se bastante reduzida, uma vez que, apesar de documentados, os casos de

remissão desta doença são raros (Fredso et al., 2014), para além de que as crises paroxísticas que este apresentava não eram efetivamente epiléticas.

Em Medicina Veterinária, a discinesia paroxística tem sido utilizada para descrever uma contração anormal, súbita, involuntária e esporádica de um grupo de músculos esqueléticos, e distingue-se de uma convulsão pela ausência de sinais autonómicos e alterações no EEG, assim como a presença de consciência durante os episódios (Urkasemsin & Olby, 2014). São geralmente provocadas por stress, excitação ou pela iniciação de um movimento e podem ser interrompidas ou aliviadas pela interação com o tutor (Urkasemsin & Olby, 2014; Richter *et al.*, 2015). São classificadas em três grupos principais: discinesia cinesiogénica paroxística (induzida por início do movimento), discinesia paroxística não cinesiogénica (associada a stress ou excitação, não precipitada pelo movimento) e discinesia paroxística induzida por esforço (associada a exercício intenso). Adicionalmente, esta doença está documentada em Labradores *Retrievers*, principalmente machos, nos quais a redução da frequência dos episódios ou mesmo remissão espontânea pode ser observada (Posporis *et al.*, 2018). Na medida em que as crises do Omar são de natureza paroxística, aparentemente induzidas pelo exercício e/ou tentativa de início de um movimento, acompanhadas de uma hipertonicidade dos quatro membros, estado mental consciente e sem alterações anormais pós-evento, o diagnóstico final mais provável do Omar assenta na discinesia cinesiogénica paroxística.

Relativamente ao Ky, é um paciente que manifestou vários efeitos secundários às DAEs. Apesar de o vômito e diarreia serem efeitos adversos comuns causados pela IMP (Bhatti *et al.*, 2015; Nelson & Couto, 2019), alterações comportamentais como o desenvolvimento de uma agressividade acrescida após a administração de LEV encontram-se igualmente documentadas (Erath *et al.*, 2020). Não obstante, se uma DAE originar efeitos secundários não transitórios, deve ser descontinuada (Bhatti *et al.*, 2015), razão pela qual o Ky se manteve apenas com FB. A introdução do BP não seria uma escolha apropriada neste paciente, visto que o mesmo poderia vir a precisar de fluidoterapia e/ou de tratamento com diuréticos (face às suas comorbilidades) o que, consequentemente, provocaria variações nas concentrações séricas do BP (Baird-Heinz *et al.*, 2012). Assim, após ter comparecido na Referência Veterinária, a alteração recomendada no plano terapêutico foi a introdução de um fármaco gabapentinóide, como por exemplo a pregabalina, visto que as restantes DAEs manifestavam ter efeitos secundários inaceitáveis. A resposta ao protocolo terapêutico instituído não foi adquirida porque o paciente não voltou a comparecer na clínica.

Efetivamente, dois dos quatro casos demonstraram respostas positivas à terapia proposta (Rocky e Daisy). Apesar do Rocky não ter readquirido a visão e apresentar episódios esporádicos de tremores na cabeça e boca, recuperou a cognição por completo e obteve drasticamente uma redução das suas crises epileptiformes. Já a Daisy, embora não tenha atingido uma redução total das crises e continue a manifestar tremores mandibulares, a diminuição da intensidade, frequência e dos efeitos pós-ictais das crises são considerados uma vitória, principalmente porque a taxa de resposta às DAEs de primeira, segunda e terceira linha em cães com EI são de 37%, 11% e 6%, respetivamente (Packer *et al.*, 2015b). Esta paciente é um exemplo de que quando existe um excelente acompanhamento médico, juntamente com um proprietário disponível e perseverante, é possível alcançar resultados esperançosos e proporcionar uma boa qualidade de vida não só aos pacientes caninos, mas também aos tutores. Já o Omar, não se pôde afirmar que respondeu de forma positiva à terapia, visto que ao longo do tempo se foi verificando que a hipótese de uma EI estar presente era cada vez menos provável e porque permaneceu sem as crises mesmo após a paragem da terapêutica. No entanto, é um caso clínico que demonstra a dificuldade que alguns tutores têm em distinguir uma crise epilética de um evento paroxístico não epilético. Cabe assim ao veterinário em questão efetuar várias perguntas essenciais que permitam a distinção destes dois eventos e acentuar a importância de o episódio ser gravado. Infelizmente, apesar de ter sido referido inúmeras vezes em consulta, a aquisição de um vídeo das crises do Omar não foi possível. Contudo, através da administração e posterior remoção da IMP, juntamente com a interpretação adequada dos vários sinais demonstrados pelo Omar ao longo do tempo, foi possível chegar a um diagnóstico final e não sujeitar um paciente a uma DAE para o resto da vida.

Capítulo VI – Conclusão

Apesar da epilepsia canina ser uma doença com bastantes estudos publicados e diagnosticada há vários anos, a sua classificação e interpretação baseou-se sempre através da Medicina Humana, tornando-se muitas vezes confusa e contraditória. Felizmente, em 2015 foi criado o grupo *IVETF*, composto por vários profissionais da área de saúde humana e veterinária, que permitiu clarificar várias definições e orientar de forma mais adequada os clínicos veterinários quando deparados com um paciente provavelmente ou definitivamente epilético.

É uma doença que envolve uma abordagem lógica e sistemática para se obter um diagnóstico preciso e planear o tratamento mais adequado. Contudo, a comunicação com o cliente torna-se vital, visto que é uma doença que exige bastante dedicação, disciplina e empenho económico por parte do mesmo. É da mesma forma crucial clarificar que é uma patologia, na grande maioria dos casos, para o resto da vida e que cada animal responde de forma individual à terapêutica, não existindo uma DAE ideal, mas que a maioria dos pacientes se tratados corretamente, podem ter uma boa qualidade de vida e viver vários anos após serem diagnosticados.

Através da leitura de vários artigos e livros, foi possível igualmente compreender que a EI está em constante estudo e desenvolvimento. As alternativas não farmacológicas já aplicadas em Medicina Humana, correspondem a opções de tratamento bastante promissoras em Medicina Veterinária, embora ainda hajam várias limitações, associadas não só à dificuldade em localizar com precisão a origem das crises, mas também ao envolvimento económico necessário para novas investigações.

Por último, o estágio realizado na clínica Referência Veterinária permitiu não só consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos 5 anos de curso, mas igualmente desenvolver competências pessoais importantes na profissão veterinária, como a opinião crítica e capacidade de comunicação. Introduziu igualmente novos conceitos, levando a um crescimento pessoal gratificante.

Bibliografia

Al-Tahan, F., & Frey, H. H. (1985). Absorption kinetics and bioavailability of phenobarbital after oral administration to dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 8(2), 205–7.

Armaşu, M., Cook, S., Volk, H., Packer, R. M., & Solcan, G. (2014). An exploratory study using a statistical approach as a platform for clinical reasoning in canine epilepsy. *Vet J*, 202(2), 292-296.

Aykut-Bingol, C., Tekin, S., Ince, D., & Aktan, S. (1997). Reversible MRI lesions after seizures. *Seizure*, 6(3), 237–239.

Bagley, R. S., Baszler, T. V., Harrington, M. L., Pluhar, G. E., Moore, M. P., Keegan, R. D., et al. (1995). Clinical effects of longitudinal division of the corpus callosum in normal dogs. *Vet Surg*, 24(2), 122–127.

Bagley, R. S., Harrington, M. L., & Moore, M. P. (1996). Surgical treatments for seizure. Adaptability for dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 26(4), 827–842.

Baird-Heinz, H. E., Van Schoick, A. L. V., Pelsor, F. R., Ranivand, L., & Hungerford, L. L. (2012). A systematic review of the safety of potassium bromide in dogs. *J am Vet Med Assoc*, 240(6), 705–715.

Barbet, J. L., Snook, T., Gay, J. M., & Mealey, K. L. (2009). ABCB1-1 Delta (MDR1-1 Delta) genotype is associated with adverse reactions in dogs treated with milbemycin oxime for generalized demodicosis. *Vet. Dermatol*, 20(2), 111–114

Barker-Haliski, M., & White, H. H. (2015). Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5(8), 1-2.

Beasley, M., & Boothe, D. (2012). The pharmacokinetics of single dose extended release Keprra® with and without food in healthy adult dogs. *ACVIM Forum Abstract Proceeding*, p. 819.

- Benedetti, M. S., Coupez, R., Whomsley, R., Nicolas, J. M., Collart, P., & Baltes, E. (2004). Comparative pharmacokinetics and metabolism of levetiracetam, a new anti-epileptic agent, in mouse, rat, rabbit and dog. *Xenobiotica*, 34(3), 281–300.
- Berendt, M., Farquhar, R. G., Mandigers, P. J. J., Pakozdy, A., Bhatti, S. F. M., De Risio, L., Fischer, et al. (2015). Internacional veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res*, 11(182), 1-11.
- Berendt, M., & Gram, L. (1999). Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *J Vet Intern Med*, 13(1), 14–20.
- Berendt, M., Gredal, H., & Alving, J. (2004). Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Res*, 61(1-3), 167–173.
- Berendt, M., Gredal, H., Ersbøll, A. K., & Alving, J. (2007). Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med*, 21(4), 754–759.
- Berendt, M., Gredal, H., Pedersen, L. G., Alban, L., & Alving, J. (2002). A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med*, 16(3), 262–268.
- Berendt, M., Gulløv, C. H., Christensen, S. L. K., Gudmundsdottir, H., Gredal, H., Fredholm, M., et al. (2008). Prevalence and characteristics of epilepsy in the Belgian shepherd variants Groenendael and Tervueren born in Denmark 1995-(2004). *Acta Vet Scand*, 50(1), 51.
- Berent, A. C., & Tobias, K. M. (2009). Portosystemic Vascular Anomalies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 39(3), 513–541.
- Berk, B. A., Packer, R. M. A., Law, T. H., Wessmann, A., Bathen-Nöthen, A., Jokinen, T. S., et al. (2019). A double-blinded randomised dietary supplement crossover trial design to investigate the short-term influence of medium chain fatty acid (MCT)

supplement on canine idiopathic epilepsy: study protocol. *BMC Vet Res*, 15(1), 1-14.

Bersan, E., Volk, H. A., & De Risio, L. (2012). Phenobarbital induced haematological abnormalities in 16 dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*, 175(10), 838–839.

Bersan, E., Volk, H., Ros, C. and De Risio, L. (2014). Phenobarbitone-induced haematological abnormalities in idiopathic epileptic dogs: prevalence, risk factors, clinical presentation and outcome. *Vet. Rec*, 175(10), 247.

Bhatti, S., Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., et al. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res*, 11(176), 1-16.

Bialer, M., Johannessen, S. I., Kupferberg, H. J., Levy, R. H., Loiseau, P., & Perucca, E. (1999). Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV). *Epilepsy Res*, 34(1), 1–41.

Bohn, A. A., Wills, T. B., West, C. L., Tucker, R. L., & Bagley, R. S. (2006). Cerebrospinal fluid analysis and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neurologic disease in dogs: a retrospective study. *Vet Clin Pathol*, 35(3), 315–320.

Boothe, D. M. (1998). Anticonvulsant therapy in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 28(2), 411–448.

Boothe, D. M., Dewey, C., & Carpenter, D. M. (2012). Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 240(9), 1073–1083.

Breitschwerdt, E. B., Breazile, J. E., & Broadhurst, J. J. (1979). Clinical and electroencephalographic findings associated with ten cases of suspected limbic epilepsy in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 15(1), 37–50.

Briellmann, R. S., Wellard, R. M., & Jackson, G. D. (2005). Seizure-associated abnormalities in epilepsy: evidence from MR imaging. *Epilepsia*, 46(5), 760–766.

Brophy, G. M., Bell, R., Claassen, J., Alldredge, B., Bleck, T. P., Glauser, T., et al. (2012). Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*, 17(1), 3–23.

Bruijne, J. J., & Van den Brom, W. E. (1986). The Effect of Long-Term Fasting on Ketone Body Metabolism in the Dog. *Comp Biochem Physiol*, 83(2), 391–395.

Bunch, S. E., Castleman, W. L., Hornbuckle, W. E., & Tennant, B. C. (1982). Hepatic cirrhosis associated with long term anticonvulsivant drug therapy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 181(4), 357–362.

Carnes, M. B., Axlund, T. W., & Boothe, D. M. (2011). Pharmacokinetics of levetiracetam after oral and intravenous administration of a single dose to clinically normal cats. *Am J Vet Res*, 72(9), 1247–1252.

Casal, M. L., Munuve, R. M., Janis, M. A., Werner, P., & Henthorn, P. S. (2006). Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med*, 20(1), 131–135.

Cavus, I., Kasoff, W. S., Cassaday, M. P., Jacob, R., Gueorguieva, R., Sherwin, R. S., et al. (2005). Extracellular metabolites in the cortex and hippocampus of epileptic patients. *Ann Neurol*, 57(2), 226–235.

Chan, S., Chin, S., Kartha, K., Nordli, D. R., Goodman, R. R., Pedley, T. A., et al. (1996). Reversible signal abnormalities in the hippocampus and neocortex after prolonged seizures. *Am J Neuroradiol*, 17(9), 1725–1731.

Chapman, A. G. (2000). Glutamate and epilepsy. *J Nutr*, 130(4), 1043–1045.

Chapman, A. G., Elwes, R. D., Millan, M. H., Polkey, C. E., & Meldrum, B. S. (1996). Role of glutamate and aspartate in epileptogenesis; contribution of microdialysis studies in animal and man. *Epilepsy Res Suppl*, 12, 239–246.

Charalambous, M., Bhatti, S. F. M., Ham, L. V., Platt, S., Jeffery, N. D., Tipold, A., et al. (2017). Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial. *J Vet Intern Med*, 31(4), 1149–1158.

Charalambous, M., Brodbelt, D., & Volk, H. A. (2014). Treatment in canine epilepsy—a systematic review. *BMC Vet Res*, 10(257), 257.

Chatrian, G., Bergamini, L., Dondey, M., Klass, D., Lennox-Buchthal, M., & Petersen, I. (1974). A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 37(5), 538–548.

Chew, D., & DiBartola, S. (2004). Urinalysis Interpretation (Eds.), *Interpretation of Canine and Feline Urinalysis* (pp. 15-31). Missouri: Nestlé Purina PetCare Company.

Cook, J. R., & DeNicola, D. B. (1988). Cerebrospinal fluid. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 18(3), 475–499.

Cordon-Cardo, C., O'Brien, J. P., Boccia, J., Casals, D., Bertino, J. R., & Melamed, M. R. (1990). Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem*, 38(9), 1277–1287.

Damiet, S., & Ferguson, D. C. (2003). Influence of drugs on thyroid function in dogs. *J Vet Intern Med*, 17(4), 463–472.

Dávalos, A., Shuaib, A., & Wahlgren, N. G. (2000). Neurotransmitters and pathophysiology of stroke: Evidence for the release of glutamate and other transmitters/mediators in animals and humans. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 9, 2-8.

Davidow, E. B., Woodfield, J. A., & Proulx, J. (2001). Syncope: pathophysiology and differential diagnosis. *Comped Contin Educ Vet North Am Ed*, 23(7), 608-620.

- Dayrell-Hart, B., Steinberg, S. A., VanWinkle, T. J., & Farnbach, G. C. (1991). Hepatotoxicity of Phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc*, 199, 1060–1066.
- De Deyn, P. P., Marescau, B., & Macdonald, R. L. (1990). Epilepsy and the GABA-hypothesis a brief review and some examples. *Acta Neurol Belg*, 90(2), 65–81.
- De Deyn, P. P., & Macdonald, R. L. (1990). Guanidino compounds that are increased in cerebrospinal fluid and brain of uremic patients inhibit GABA and glycine responses on mouse neurons in cell culture. *Ann Neurol*, 28(5), 627–633.
- Dewey, C. W., Cerda-Gonzalez, S., Levine, J. M., Badgley, B. L., Ducoté, J. M., Silver, G. M., et al. (2009). Pregabalin as an Adjunct to Phenobarbital, Potassium Bromide, or a Combination of Phenobarbital and Potassium Bromide for Treatment of Dogs with Suspected Idiopathic Epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*, 235(12), 1442–1449
- Dewey, C., Costa, R. (2016). Seizures and Narcolepsy. In W. B. Thomas & C. W. Dewey (Eds.), *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. (3rd., pp. 249-253). Oxford: Wiley Blackwell.
- Dichter, M. A. (2009). Emerging concepts in the pathogenesis of epilepsy and epileptogenesis. *Arch Neurol*, 66(4), 443–447.
- Di Terlizzi, R., & Platt, S. R. (2006). The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: part I - function and composition. *Vet J*, 172(3), 422–431.
- Di Terlizzi, R., & Platt, S.R. (2009). The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: part II - analysis. *Vet J*, 180(1), 15–32.
- Duffy, S., & MacVicar, B.A. (1999). Modulation of neuronal excitability by astrocytes. *Adv Neurol*, 79, 573–581.

Dzhala, V. I., Talos, D. M., Sdrulla, D. A., Brumback, A. C., Mathews, G. C., Benke, T. A., et al. (2005). NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med*, 11(11), 1205–1213.

Eid, T., Gruenbaum, S. E., Dhaher, R., Lee, T. W., Zhou, Y., & Danbolt, N. C. (2016). The Glutamate-Glutamine Cycle in Epilepsy. *Springer Sci Rev*, 13, 358-359.

Engelborghs, S., D’Hooge, R., & De Deyn, P.P. (2000). Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol*, 100(4), 201–213.

Erath, J., Nessler, J., Riese, F., Hünerfauth, E., Rohn, K., & Tipold, A. (2020). Behavioral Changes Under Levetiracetam Treatment in Dogs. *Front Vet Sci*, 169(7), 1-9.

Ettinger, S., Feldman, E., Côté, E. (2016a). Seizures. In, K. R. Muñana (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (8th ed., pp.567-572). Canada: Elsevier.

Ettinger, S., Feldman, E., Côté, E. (2016b). Hyperadrenocorticism in Dogs. In D. Pérez-Alenza & C. Melián (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (8th ed., pp.4349). Canada: Elsevier.

Ettinger, S., Feldman, E., Côté, E. (2016c). Canine Hypothyroidism. In C. T. Mooney (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (8th ed., pp.4202). Canada: Elsevier.

Farhana, A., & Lappin, S. L. (2020) Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. *StatPearls*. Acedido a 19 de Outubro de 2020: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/>

Farnbach, G. C. (1984). Serum Concentrations and Efficacy of Phenytoin, Phenobarbital, and Primidone in Canine Epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*, 184(9), 1117–1120.

Fellin, T., & Haydon, P.G. (2005). Do astrocytes contribute to excitation underlying seizures? *Trends Mol Med*, 11(12), 530–533.

Fisher, S., Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., et al. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46, 470–472

Forsgård, J. A., Metsähonkala, L., Kiviranta, A. M., Cizinauskas, S., Junnila, J. J. T., Laitinen-Vapaavuori, O., et al. (2019). Seizure-precipitating factors in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*, 33(2), 701-707.

Foster, E. S., Carrillo, J. M., & Patnaik, A. K. (1988). Clinical signs of tumours affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. *J Vet Intern Med*, 2(2), 71-74.

Fredsø, N., Koch, B. C., Toft, N., & Berendt, M. (2014). Risk Factors for Survival in a University Hospital Population of Dogs with Epilepsy. *J Vet Intern Med*, 28(6), 1782-1788.

Freedman, P. M., & Ives, E. (2020). A Practical Approach to Common Presentations in General Practice. In E. Ives & P. M. Freeman (Eds.), *A Practical Approach To Neurology for The Small Animal Practitioner* (1st ed., pp. 134-158). Oxford: Willey Blackwell.

Frey, H. H. (1986). Use of anticonvulsants in small animals. *Vet Rec*, 118 (17), 484-486.

Fukuda, A., & Prince, D.A. (1992). Postnatal development of electrogenic sodium pump activity in rat hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res Dev Brain Res*, 65(1), 101–114.

Gaskill, C. L., Burton, S. A., Gelens, H. C., Ihle, S. L., Miller, J. B., Shaw, D. H., et al. (1999). Effects of Phenobarbital treatment on serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentration in epileptic dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 215(4), 489–496.

Gaskill, C. L., Burton, S. A., Gelens, H. C., Ihle, S. L., Miller, J. B., Shaw, D. H., et al. (2000). Changes in serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs receiving phenobarbital for one year. *J Vet Pharmacol Ther*, 23(4), 243–249.

- Gieger, T. L., Hosgood, G., Taboada, J., Wolfsheimer, K. J., & Mueller, P. B. (2000). Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration. *J Vet Intern Med*, 14 (13), 277–281.
- Goodwin, J. K. (1998). Holter monitoring and cardiac event recording. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 28(6), 1391–1407.
- Gough, A. (2007). *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*. (pp. 51-54; 295-296; 301; 330-331; 339-349; 361-362;). Oxford: Blackwell Publishing
- Gould, D., & McLellan, G. J. (2014). The fundus. In D. Gould & K. Narfström (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology* (3rd ed., pp 351). Gloucester:BSAVA.
- Grahn, B. H., & Sandmeyer, L. S. (2009). Diagnostic Ophthalmology. *Can Vet J*, 50(5), 543-544.
- Haag, M. (2003). Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry*, 48(3), 195–203
- Haböck, G., & Pakozdy, A. (2012). Haematological abnormalities in dogs during Phenobarbital treatment. *Wien Tierarztl Monatsschr Vet Med Austria*, 99, 18–25.
- Haglund, M. M., Stahl, W. L., Kunkel, D. D., & Schwartzkroin, P. A. (1985). Developmental and regional differences in the localization of Na, K-ATPase activity in the rabbit hippocampus. *Brain Res*, 343(1), 198–203.
- Hall, R., Labruyere, J., Volk, H., & Cardy, T. J. (2020). Estimation of the prevalence of idiopathic epilepsy and structural epilepsy in a general population of 900 dogs undergoing MRI for epileptic seizures. *Vet Record*, 1.
- Hanon, E., & Klitgaard, H. (2001) Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure* 10(4), 287–293

- Heynold, Y., Faissler, D., Steffen, F., & Jaggy, A. (1997). Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *J Small Anim Pract*, 38(1), 7–14.
- Hinzman, J. M., Thomas, T. C., Quintero, J. E., Gerhardt, G. A., & Lifshitz, J. (2012). Disruptions in the Regulation of Extracellular Glutamate by Neurons and Glia in the Rat Striatum Two Days after Diffuse Brain Injury. *J Neurotrauma*, 29(6), 1197-1208.
- Hojo, T., Ohno, R., Shimodo, M., & Kokue, E. (2002). Enzyme and plasma protein induction by multiple oral administrations of phenobarbital at a therapeutic dosage regimen in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 25(2), 121–127.
- Huang, Y., Weng, H., Tsai, Y., Huang, Y., Hsiao, M., Wu, C., et al. (2009). Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. *Epilepsy Res*, 86(1), 72–81.
- Hülsmeier, V., Zimmermann, R., Brauer, C., Sauter-Louis, C., & Fischer, A. (2010). Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med*, 24, 171–178.
- Jacobs, G., Calvert, C., & Kaufman, A. (1998). Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsivants. *J Am Vet Med Assoc*, 212(5), 681–684.
- Jokinen, T. S., Metsähonkala, L., Bergamasco, L., Viitmaa, R., Syrjä, P., Lohi, H., et al. (2007). Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *J Vet Intern Med*, 21(3), 464–471.
- Kearsley-Fleet, L., O'Neill, D. G., Volk, H. A., Church, D. B., & Brodbelt, D. C. (2013). Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec*, 172(13), 338.
- Khoutorsky, A., & Bruchim, Y. (2008). Transient leucopenia, thrombocytopenia, and anaemia associated with severe acute Phenobarbital intoxication in a dog. *J Small Anim Pract*, 49(7), 367–369.

- Kim, A., Chung, I., Yoon, H., Kim, I., Chung, S., Kim, J., et al. (2001). Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol*, 22(6), 1149–1160.
- Klein, B. (2013). *Cunningham's textbook of veterinary physiology* (5th ed., pp. 53-58). Missouri: Elsevier Saunders.
- Kloppmann, T., Rambeck, B., & Tipold, A. (2007). Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract*, 48(3), 8.
- Krnjevic, K. (1986). Ephaptic Interactions: A Significant mode of Communications in the Brain. *Physiol*, 1(1), 28-29.
- Knowles, K. (1998). Idiopathic epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract*, 13(3), 144–151.
- Kossof, E. H., Zupec-Kania, B. A., Amark, P. E., Ballaban-Gil, K. R., & Christina, A. G. (2009). Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, 50(2), 304-317.
- Kube, S., Vernau, K., & LeCouteur, R. (2006). Dyskinesia associated with oral phenobarbital administration in a dog. *J Vet Intern Med*, 20(5), 1238–1240.
- Lahunta, A., Glass, E., & Kent, M. (2015). *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology* (4th ed., pp. 476-496). St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders.
- Lamb, R., Croson, J., Cappello, R., & Cherubini, B. (2005). Magnetic resonance imaging findings in 25 dogs with inflammatory cerebrospinal fluid. *Vet Radiol Ultrasound*, 46(1), 17–22.
- Larsen, J., Owens, T., & Fascetti, A. (2014). Nutritional management of idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 245(5), 504–508.
- Law, T. H., Davies, E. S. S., Pan, Y., Zanghi, B., Want, E., & Volk, H. A. (2015). A

randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Br J Nutr*, 114(9), 1438–1447.

Licht, B. G., Licht, M. H., Harper, K. M., Lin, S., Curtin, J. J., Hyson, L. L., et al. (2002). Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy Behav*, 3(5), 460–470.

Licht, B., Lin, S., Luo, Y., Hyson, L., Licht, M., Harper, K., et al. (2007). Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. *J Am Vet Med Assoc*, 231(1), 1520–1528.

Lorenz, M., Coates, J., & Kent, M. (2011). *Handbook of veterinary neurology* (5th ed., pp. 384-401). St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders.

Löscher, W., Potschka, H., Rieck, S., Tipold, A., & Rundfeldt, C. (2004). Anticonvulsant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia*, 45(10), 1228–1239.

Lowenstein, D., & Alldredge, B. (1998). Status epilepticus. *N Engl J Med*, 338(14), 970–976.

Lowrie, M. (2017). Exercise-induced collapse in the dog. *Companion Animal*, 22(12), 724–728.

Luján Feliu-Pascual, A., Garosi, L., Dennis, R., & Platt, S. (2008). Iatrogenic brainstem injury during cerebellomedullary cistern puncture. *Vet Radiol Ultrasound*, 49(5), 467–471.

Lynch, B., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S., Matagne, A., et al. (2004). The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(26), 9861–9866.

Marson, G., Kadir, A., Hutton, L., & Chadwick, W. (1997) The New Antiepileptic Drugs: A Systematic Review of Their Efficacy and Tolerability. *Epilepsia*, 38(8), 859–880.

Matsumoto, H., & Marsan, C. A. (1964). Cortical Cellular Phenomena in Experimental Epilepsy: Ictal Manifestations. *Exp Neurol*, 9(4), 305–326.

McPeake, K. J., & Mills, D. S. (2017). The use of imepitoin (Pexion™) on fear and anxiety related problems in dogs – a case series. *BCM Vet Res*, 173(13).

Meland, T., & Justiz, S. (2018). A Review: Emergency Management of Dogs With Suspected Epileptic Seizures. *Top Companion Anim Med*, 33(1), 17-18.

Meldrum, B. S. (1994). The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurology*, 44, 14–23.

Mellema, M., Koblik, D., Kortz, D., LeCouter, R., Chechowicz, A., & Dickinson, J. (1999). Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. *Vet Radiol Ultrasound*, 40(6), 588–595.

Millns, J., & Rogers, R. (1978). Furosemide as an adjunct in the therapy of bromism and bromoderma. *Dermatologica*, 156, 111–119.

Molina, J., Jean-Philippe, C., Conboy, L., Añor, S., de la Fuente, C., Wrzosek, M. A., et al. (2020). Efficacy of medium chain triglyceride oil dietary supplementation in reducing seizure frequency in dogs with idiopathic epilepsy without cluster seizures: a non-blinded, prospective clinical trial. *Vet Rec*, 187(9), 356-364.

Monteiro, R., Adams, V., Keys, D., & Platt, S. (2012). Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *J Small Anim Pract*, 53(9), 526–530.

Moody, W. J., Futamachi, K. J., & Prince, D. A. (1974). Extracellular potassium activity during epileptogenesis. *Exp Neurol*, 42(2), 248–263.

Moore, S. A. (2013). A Clinical and Diagnostic Approach to the Patient With Seizures. *Top Companion Anim Med*, 28(2), 46–50.

Müller, P., Wolfsheimer, K., Taboada, J., Hosgood, G., Partington, P., & Gaschen, P. (2000a). Effects of long-term phenobarbital treatment on the thyroid and adrenal axis and adrenal function tests in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 157–164.

Müller, P., Taboada, J., Hosgood, G., Partington, P., VanSteenhouse, L., Taylor, H. and Wolfsheimer, K. (2000b) Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs. *J Vet Intern Med*, 14(2), 71.

Muñana, R. (2013). Update: seizure management in small animal practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 43(5), 1127–1147.

Muñana, K., Thomas, W., Inzana, K., Nettifee-Osborne, J., McLucas, K., Olby, N., et al (2012). Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Vet Intern Med*, 26(2), 341–348.

Muñana, K.R., Vitek, S.M., Tarver, W.B., Saito, M., Skeen, T.M., Sharp, N. J. H., et al. (2002). Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 221(7), 977–983.

Nadler, J. V. (2003). The recurrent mossy fiber pathway of the epileptic brain. *Neurochem Res*, 28(11), 1649–1658.

Nardou, R., Yamamoto, S., Bhar, A., Burnashev, N., Ben-Ari, Y., & Khalilov, I. (2011). Phenobarbital but not Diazepam reduces AMPA/kainate receptor mediated currents and exerts opposite actions on initial seizures in the neonatal rat hippocampus. *Front Cell Neurosci*, 28(5), 16.

Neßler, J., Rundfeldt, C., Löscher, W., Kostic, D., Keefe, T., & Tipold, A. (2017). Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy. *BMC Vet Res*, 13(3), 33.

Nelson, R., & Couto, C. (2019). *Small Animal Internal Medicine* (6th ed., pp. 1093-1108). Missouri: Elsevier.

Nichols, E., Trepanier, L., & Linn, K. (1996). Bromide toxicosis secondary to renal insufficiency in an epileptic dog. *J Am Vet Med Assoc*, 208(2), 231–233.

Outerbridge, C. A., Marks, S. L., & Rogers, Q. R. (2002). Plasma amino acid concentrations in 36 dogs with histologically confirmed superficial necrolytic dermatitis. *Vet Dermatol*, 13(4), 177–186.

Packer, R., Nye, G., Porter, S., & Volk, H. (2015a). Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Veterinary Research*, 11, 5-6.

Packer, R. M., Shihab, N. K., Torres, B. B., & Volk, H. A. (2015b). Responses to successive anti-epileptic drugs in canine idiopathic epilepsy. *Vet Rec*, 176(8), 203.

Palmer, J., & Clarke, H. (1933). The elimination of bromides from the bloodstream. *J Biol Chem* 99, 435–444.

Pákozdy, A., Leschnik, M., Tichy, G. M., & Thalhammer, J. (2008). Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung*, 56(4), 471–483.

Pákozdy, A., Thaller, D., Gumpenberger, M., Leschnik, M., Galler, A., Shibly, S., et al. (2013). Concurrent bilateral temporal lobe pathology and unilateral oligodendroglioma in a dog with status epilepticus. *J Small Anim Pract*, 54(2), 112–113.

Patsalos, P. (2004). Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*, 43(11), 707–724.

Patterson, E. E., Minor, K. M., Tchernatynskaia, A. V., Taylor, S. M., Shelton, G. D., Ekenstedt, K. J., et al. (2008). A canine DNM1 mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nat Genet*, 40(10), 1235–1239

Patterson, E., Goel, V., Cloyd, J., O'Brien, T., Fisher, J., Dunn, A., et al. (2008). Intramuscular, intravenous and oral levetiracetam in dogs: safety and pharmacokinetics. *J Vet Pharmacol Ther* 31, 253–258.

Patterson, E. E., Muñana, K. K., Kirk, C. A., & Lowry, S. R. (2005). Results of a Ketogenic Food Trial for Dogs with Idiopathic Epilepsy. *J Vet Intern Med*, 19, 421.

Pearce, L. (1990). Potassium bromide as an adjunct to phenobarbital for the management of uncontrolled seizures in dogs. *Progress Vet Neurol*, 1, 95–101.

Platt, S. (2010). *Small Animal Neurology* (pp. 66-71; 446-453). Hannover: Schlütersche.

Platt, S., & Olby, N. (2012). Seizures. In M. Podell (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology* (4th ed., pp. 117-135). England: British Small Animal Veterinary Association.

Podell, M. (1998). Antiepileptic drug therapy. *Clin Tech Small Anim Pract*, 13(3), 185–192.

Podell, M. (2013). Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Top Companion Anim Med*, 28(2), 59-66.

Podell, M., & Fenner, W.R. (1993). Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Inter Med*, 7(5), 318–327.

Podell, M., Fenner, W., & Powers, J. (1995). Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc*, 206(11), 1721–1728.

Poma, R., Ochi, A., & Cortez, M. (2010). Absence seizures with myoclonic features in a juvenile Chihuahua dog. *Epileptic Disorders*, 12, 138–141.

- Posporis, C., Wyatt, S., & Wessmann, A. (2018). Approach to canine paroxysmal dyskinesias. *Companion Anim*, 23(5), 276–281.
- Proschowsky, H. F., Rugbjerg, H., & Ersbøll, A. K. (2003). Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. *Prev Vet Med*, 58(1-2), 63–74.
- Quesnel, A., Parent, M., McDonell, W., Percy, D., & Lumsden, J. (1997). Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *J Am Vet Med Assoc*, 210(1), 65–71.
- Ravis, W., Pedersoli, W., & Wike, J. (1989). Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs given multiple doses. *Am J Vet Res*, 50(8), 1343–1347.
- Rekling, J. (2003). Neuroprotective effects of anticonvulsants in rat hippocampal slice cultures exposed to oxygen/glucose deprivation. *Neurosci Lett*, 335(3), 167–170.
- Richter, A., Hamann, M., Wissel, J., & Volk, H. A. (2015). Dystonia and Paroxysmal Dyskinesias: Under-Recognized Movement Disorders in Domestic Animals? A Comparison with Human Dystonia/Paroxysmal Dyskinesias. *Frontiers in Veterinary Science*, 2.
- Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., et al. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res*, 11(148), 1-11.
- Risio L., & Platt, S. (2014a). Pathophysiology of Seizure Activity. In S. Platt (Eds.), *Canine and Feline Epilepsy Diagnosis and Management* (pp. 1-19). Boston: Cabi.
- Risio L., & Platt, S. (2014b). Classification of Seizures and Epilepsies. In L. Risio (Eds.), *Canine and Feline Epilepsy Diagnosis and Management* (pp. 39-51). Boston: Cabi.
- Risio L., & Platt, S. (2014c). Mimics of Seizure Activity: Disorders Confused with Epilepsy . In S. Platt (Eds.), *Canine and Feline Epilepsy Diagnosis and Management* (pp. 244-270). Boston: Cabi.

Risio L., & Platt, S. (2014d). Clinical and Diagnostic Investigation of the Seizure Patient. In L. Risio (Eds.), *Canine and Feline Epilepsy Diagnosis and Management* (pp. 274-319). Boston: Cabi.

Risio L., & Platt, S. (2014e). Principles of Anti-Epileptic Treatment. In L. Risio (Eds.), *Canine and Feline Epilepsy Diagnosis and Management* (pp. 347-370). Boston: Cabi.

Risio L., & Platt, S. (2014f). Phenobarbital. In L. Risio (Eds.), *Canine and Feline Epilepsy Diagnosis and Management* (pp. 374-392). Boston: Cabi.

Risio L., & Platt, S. (2014g). Bromide. In L. Risio (Eds.), *Canine and Feline Epilepsy Diagnosis and Management* (pp. 394-411). Boston: Cabi.

Risio L., & Platt, S. (2014h). Imepitoin (Pexion ®). In L. Risio (Eds.), *Canine and Feline Epilepsy Diagnosis and Management* (pp. 466-502). Boston: Cabi.

Risio L., & Platt, S. (2014i). Novel and Adjunctive Treatments. In S. Platt (Eds.), *Canine and Feline Epilepsy Diagnosis and Management* (pp. 537-553). Boston: Cabi.

Rossmesl, J., & Inzana, K. (2009). Clinical signs, risk factors, and outcomes associated with bromide toxicosis (bromideomism) in dogs with idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*, 234(11), 1425–1431.

Royaux, E., Van Ham, L., Broeckx, B., Soens, I., Gielen, I., Deforce, D. et al. (2017). Phenobarbital or potassium bromide as an add-on antiepileptic drug for the management of canine idiopathic epilepsy refractory to imepitoin. *Vet J*, 220, 51–54.

Rusbridge, C. (2014). Canine idiopathic epilepsy. *In Pract*, 36(Suppl 1), 17–23.

Saito, M., Munana, K. R., Sharp, N. J. H., & Olby, N. J. (2001). Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc*, 219(5), 618–623.

Sanders, S. (2015). *Seizures in Dogs and Cats* (1st ed. pp.46-76; 94-165). Oxford: Wiley Blackwell

Schnipper, J. L., & Kapoor, W. N. (2001). Diagnostic evaluation and management of patients with syncope. *Med Clin North Am*, 85(2), 423–56.

Schwartz-Porsche, D., Loscher, W., & Frey, H. H. (1985). Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *J Vet Pharmacol Ther*, 8(2), 113–119.

Schwartz, R. H., Eaton, J., Bower, B. D., & Aynsley-Green, A. (1989). Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol*, 31(2), 145–151.

Schwartz, M., Muñana, R., & Nettifee-Osborne, J. (2013). Assessment of the prevalence and clinical features of cryptogenic epilepsy in dogs: 45 cases (2003-2011). *J Am Vet Med Assoc*, 242(5), 651–657.

Shaw, N., Trepanier, L., Center, S., & Garland, S. (1996). High dietary chloride content associated with loss of therapeutic serum bromide concentrations in an epileptic dog. *J Am Vet Med Assoc* 208, 234–236.

Shihab, N., Bowen J., & Volk, H. A. (2011). Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 21(2), 160-170.

Sigel, E., Baur, R., Netzer, R., & Rundfeldt, C. (1998). The antiepileptic drug AWD 131-138 stimulates different recombinant isoforms of the rat GABA(A) receptor through the benzodiazepine binding site. *Neurosci Lett*, 245(2), 85–88.

Sloviter, R. S., Zappone, C. A., Harvey, B. D., & Frotscher, M. (2006). Kainic acid-induced recurrent mossy fiber innervation of dentate gyrus inhibitory interneurons: possible anatomical substrate of granule cell hyper-inhibition in chronically epileptic rats. *J Comp Neurol*, 494(6), 944–960.

Somjen, G.G. (2002). Ion regulation in the brain: implications for pathophysiology. *Neurosci*, 8(3), 254–267.

Stabile, F., van Dijk, J., Barnett, C., & De Risio, L. (2019). Epileptic seizure frequency and semiology in dogs with idiopathic epilepsy after initiation of imepitoïn or phenobarbital monotherapy. *Vet J*, 249, 55.

Steinberg, M. (2004). Levetiracetam therapy for long-term idiopathic epileptic dogs. *J Vet Intern Med*, 18, 410.

Steiss, J., Ahmad, H. A., Cooper, P., & Ledford, C. (2004). Physiologic Responses in Healthy Labrador Retrievers during Field Trial Training and Competition. *J Vet Int Med*, 18(2), 147–151.

Stephen, L., & Brodie, M. (2009). Selection of antiepileptic drugs in adults. *Neurol Clinic*, 27(4), 967–992.

Summary of Product Characteristics (SPC) (2013) Summary of product characteristics. Available at: [http:// www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/002543/WC500140840.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/002543/WC500140840.pdf)

Taha, A. Y., Burnham, W. M., & Auvin, S. (2010). Polyunsaturated fatty acids and epilepsy. *Epilepsia*, 51(8), 1348–1358.

Taylor, S. M., Shmon, C. L., Shelton, G. D., Patterson, E. (Ned) E., Minor, K., & Mickelson, J. R. (2008). Exercise-Induced Collapse of Labrador Retrievers: Survey Results and Preliminary Investigation of Heritability. *J Am Anim Hosp Assoc*, 44(6), 295–301.

Thiebaut, F., Tsuruo, T., Hamada, H., Gottesman, M. M., Pastan, I., & Willingham, M.C. (1987). Cellular localization of the multidrug-resistance gene product Pglycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84(21), 7735–7738.

Thomas, W. (2000). Idiopathic epilepsy in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 30(1), 183–206.

Thurman, G., McFayden, M., & Miller, R. (1990). The pharmacokinetics of phenobarbitone in fasting and non-fasting dogs. *J S Afr Vet Assoc*, 61(3), 86–89.

Ticku, M., & Kulkarni, S. (1992). Antiepileptic actions of barbiturates. In C. L. Faingold & G. H. Fromm, G.H. (Eds.), *Drugs for the Control of Epilepsy: Actions on Neuronal Networks Involved in Seizure Disorders*. Boca Raton, Florida.

Tipold, A., Keefe, T., Löscher, W., Rundfeldt, C., & Vries, F. (2015). Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 38(2), 160–8.

Traub, R. D., Dudek, F. E., Taylor, C. P., & Knowles, W. D. (1985). Simulation of hippocampal after discharges synchronized by electrical interactions. *Neuroscience*, 14(4), 1033–1038.

Traub, R., Michelson-Law, H., Bibbig, A., Buhl, E., & Whittington, M. (2004). Gap junctions, fast oscillations and the initiation of seizures. *Adv Exp Med Biol*, 548, 110–122.

Treiman, D. (2001). GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia*, 42, 8-12.

Treiman, D., Meyers, P., Walton, N., Collins, J., Colling, C., Rowan, A., et al. (1998). A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 339(12), 792–798.

Trepanier, L. (1995). Use of bromide as an anticonvulsant for dogs with epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*, 207(2), 163–166.

Trepanier, L., & Babish, B. (1995). Pharmacokinetics properties of bromide in dogs after the intravenous and oral administration of single doses. *Res Vet Sci*, 58(3), 248–251.

Trepanier, L., Van Schoick, A., Schwark, W., & Carrillo, J. (1998). Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992–1996). *J Am Vet Med Assoc*, 213(10), 1449–1453.

Urkasemsin, G., & Olby, N. J. (2014). Canine Paroxysmal Movement Disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 44(6), 1091–1102.

Vaillend, C., Mason, S. E., Cuttle, M. F., & Alger, B. E. (2002). Mechanisms of neuronal hyperexcitability caused by partial inhibition of Na⁺-K⁺-ATPases in the rat CA1 hippocampal region. *J Neurophysiol*, 88(6), 2963–2978.

Van Dyke, H., & Hastings, A. (1931). Studies of bromide distribution in the blood II. The distribution of bromides and chlorides in the blood of dogs following oral administration of sodium bromide. *J Biol Chem*, 92, 27–32.

Villiers, E., & Blackwood, L. (2007a). Disorders of leucocytes. In L., Blackwood (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (2nd ed., pp. 58-76). England: BSAVA.

Villiers, E., & Blackwood, L. (2007c). Laboratory evaluation of hyperglycaemia and hypoglycaemia. In C., Knottenbelt (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (2nd ed., pp. 254-255). England: BSAVA.

Villiers, E., & Blackwood, L. (2007b). Laboratory evaluation of lipid disorders. In J., Duncan (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (2nd ed., pp. 241-245). England: BSAVA.

Villiers, E., & Blackwood, L. (2007d). Laboratory evaluation of muscle disorders. In N., Olby (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (2nd ed., pp. 264-265; 368-370). England: BSAVA.

Volk, H. A. (2016). Canine epilepsy: separating the wood from the trees. *Vet Rec*, 178(16), 394-396.

Volk, H., Matiassek, L., Luján, A., Platt, S., & Chandler, K. (2008). The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *Vet J*, 176(3), 9.

Werner, F., & Coveñas, R. (2017). Classical Neurotransmitters and Neuropeptides Involved in Generalized Epilepsy in a Multi-Neurotransmitter System: How to improve the antiepileptic effect? *Epilepsy Behav*, 71(Pt B), 124-129.

Wolf, R., & Eadie, G. (1950). Reabsorption of bromide by the kidney. *Am J Physiol*, 163, 436–441.

Wong, R. K., & Watkins, D. J. (1982). Cellular factors influencing GABA response in hippocampal pyramidal cells. *J Neurophysiol*, 48(4), 938–951.

Woody, R., Turley, C., & Bromideewster, M. (1990). The use of serum electrolyte concentrations determined by automated analyzers to indirectly quantitate serum bromide concentration. *Ther Drug Monit*, 12(5), 490–492.

Yang, X., Weisenfeld, A., & Rothman, S. (2007). Prolonged exposure to levetiracetam reveals a presynaptic effect on neurotransmission. *Epilepsia*, 48(10), 1861–1869.

Zabara, J. (1992). Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*, 33(6), 1005–1012.

Zhou, S., Ming Di, Y., Chan, E., Du, Y. M., Chow, V., Xue, C., et al. (2008). Clinical Pharmacogenetics and Potential Application in Personalized Medicine. *Curr Drug Metab*, 9(8), 738–784

ANEXOS

Anexo I – Caso clínico 1 (Rocky)

Tabela 4 - Hemograma realizado pelos colegas de primeira opinião, a 11 de outubro de 2019. E (elevado) – Valor acima do intervalo de referência; B (baixo) – Valor abaixo do intervalo de referência;

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
RBC	7,7	5,50 – 8,50	$\times 10^{12}$ /L
Hematócrito	47	37 – 55	%
MCV	62	62 – 72	fL
MCH	21,2	19,5 – 24,5	pg
MCHC	22	20 – 25	g/dL
RDW	14,5	11 – 15,5	%
WBC	19,6 E	6 – 17	$\times 10^9$ /L
Granulócitos	18,5 E	4 – 10,6	$\times 10^9$ /L
Linfócitos	0,68 B	0,8 – 5,1	$\times 10^9$ /L
Monócitos	0,3	0,05 – 3,4	$\times 10^9$ /L
Eosinófilos	9,22	0,0 – 17	$\times 10^9$ /L
PLT	320	117 – 460	$\times 10^3$ /mm ³
MPV	7,9	7 – 12	fL

Tabela 5 - Análises bioquímicas realizadas pelos colegas de primeira opinião, a 11 de outubro de 2019. E (elevado) – Valor acima do intervalo de referência;

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
Creatinina	1,26	0,4 – 1,4	mg/dL
ALT	40	17 – 78	U/L
FA	57	47 – 254	U/L
Glicose	114	75 - 150	mg/dL
Proteínas totais	7,1	5 – 7,2	g/dL
Cálcio	11,9	9,3 – 12,1	mg/dL
Albumina	3,9	2,6 – 4	g/dL
Ácidos biliares pré-prandial	1,23	1 – 10	μ mol/L
Ácidos biliares pós-prandial	4,91	1 – 40	μ mol/L
Triglicéridos	77,9	23 – 102	mg/dL
Colesterol	300 E	135 – 278	mg/dL

Tabela 6 - Ionograma realizado pelos colegas de primeira opinião, a 11 de outubro de 2019.

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
Sódio	142	141 – 152	mEq/L
Cloro	107	102 – 117	mEq/L
Potássio	3,9	3,8 – 5	mEq/L

Tabela 7 - Resultados da análise da urina realizado pelos colegas de primeira opinião, a 11 de outubro de 2019. A análise urinária foi realizada através de uma tira de reagentes urinária, com a posterior observação ao microscópio da mesma. Já a medição da densidade específica foi realizada por um refratómetro.

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
Colheita	Micção espontânea	NA	NA
Turbidez	Límpida	NA	NA
Cor	Amarela	NA	NA
Densidade específica	1.043	1.015 – 1050	NA
pH	6	5 – 9	NA
Glicose	Negativo	Negativas	mmol/L
Cetonas	Negativo	Negativas	mmol/L
Bilirrubina	Negativo	Negativas a +1	mmol/L
Proteínas	Negativo	Negativas	g/L
Sangue/Hemoglobina	Negativo	Negativos	erit/uL
RBC	0 – 1	0 – 5	HPF
WBC	0 – 1	0 – 5	HPF
Bactérias	Não observáveis	0	NA
Cristais	0	0	HPF
Células epiteliais	0	0	HPF

Tabela 8 - Hemograma realizado pelos colegas de primeira opinião, a 26 de novembro de 2019. E (elevado)
– Valor acima do intervalo de referência;

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
Hemoglobina	14,5	11 – 19	g/dL
Hematócrito	49	39 – 56	%
MCV	71	62 – 72	fL
MCH	21,3	20 – 25	pg
MCHC	32,1	30 – 38	g/dL
RDW	14,3	11- 15,5	%
Leucócitos	18,4 E	5,5 – 17	mil/L
Linfócitos	5,67	0,8 – 5,1	mil/L
Monócitos	0,8	0,1 – 1,8	mil/L
Granulócitos	13,7 E	4 – 12,6	mil/L
PLT	350	117 – 460	$\times 10^3/\mu\text{L}$
MPV	13	5 – 15	fL

Tabela 9 – Análises bioquímicas realizadas pelos colegas de primeira opinião, a 26 de novembro de 2019.

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
Ureia	21	6 – 25	mg/dL
Creatinina	0,8	0,7 – 1,6	mg/dL
Glicose	120	72 – 122	mg/dL
ALT	52	50 – 113	UI/L
Proteínas totais	6,2	4,7 – 6,9	g/dL
FA	113	50 – 130	UI/L

Anexo II – Caso clínico 3 (Omar)

Tabela 10 - Hemograma realizado pelos colegas de primeira opinião, a 2 de agosto de 2018.

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
RBC	7,16	5,50 – 8,50	$\times 10^6 / \mu\text{L}$
Hemoglobina	15,2	12 – 18	g/dL
Hematócrito	49,9	37 – 55	%
MCV	69,8	60 – 75	fL
MCH	22,9	21,5 – 27,2	pg
MCHC	34,8	33,6 – 39,3	g/dL
RDW	14,3	11,9 – 16	%
WBC	11,8	6,4 – 15,9	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Linfócitos	1,9	1 – 4,9	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Monócitos	0,6	0,1 – 1,4	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Neutrófilos	8,2	2,65 – 9,8	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Eosinófilos	0,2	0 – 0,85	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
PLT	244	186 – 547	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
MPV	7,4	5,8 – 9,2	fL

Tabela 11 - Análises bioquímicas realizadas pelos colegas de primeira opinião, a 2 de agosto de 2018.

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
BUN	23	6 – 24	mg/dl
Albumina	2,7	2,7 – 4,6	g/dl
Proteínas totais	6,2	5,5 – 7,5	g/dl
ALT	52	13 – 92	U/L
Creatinina	1,1	0,4 – 1,2	mg/dl
FA	58	0 – 85	U/L
Glicose	65	72 – 122	mg/dl

Tabela 12 - Ionograma realizado pelos colegas de primeira opinião, realizado a 2 de agosto de 2018.

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
Sódio	150	142 – 152	mEq/L
Cloro	110	110 – 124	mEq/L
Potássio	4,8	3,9 – 5,1	mEq/L

Tabela 13 - Testes endócrinos realizados pelos colegas de primeira opinião, a 21 de agosto de 2018.

Parâmetros		Resultado	Valores de Referência	Unidades
Teste estimulação da ACTH	Cortisol T0	48	13,8 – 110,4	nmol/l
	Cortisol T1	284	220,8 – 552	nmol/l
T4 total		2,41	1 – 4	µg/mL
TSH		0,21	0,03 – 0,60	ng/mL

Tabela 14 - Análises bioquímicas realizadas a 21 de agosto de 2018 pelos colegas de primeira opinião. E (elevado) – Valor acima do intervalo de referência.

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
Cálcio	11,6	9,10 – 11,70	mg/dl
Cálcio ionizado	110	4,5 – 5,7	mg/dl
LDH	692,4 E	0 – 236	U/L

Anexo III – Caso clínico 4 (Ky)

Tabela 15 – Hemograma realizado pelos colegas de primeira opinião, a 26 de junho de 2019. B (Baixo) – Valor abaixo do intervalo de referência.

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
RBC	7,09	5,50 – 8,50	$\times 10^6 / \mu\text{L}$
Hemoglobina	16,5	12 – 18	g/dL
Hematócrito	46	37 – 55	%
MCV	64,8	60 – 77	fL
MCH	23,3	18,5 – 30	pg
MCHC	36	30 – 37,5	g/dL
RDW	15,3	14,7 – 17,9	%
WBC	11,8	6,4 – 15,9	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Leucócitos	4,97 B	5,5 – 16,9	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Linfócitos	1,3	1,1 – 4,6	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Monócitos	0,5	0,2 – 0,9	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Neutrófilos	2,46 B	2,65 – 9,8	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Eosinófilos	0,12	0 – 0,85	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
PLT	321	107 – 400	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
MPV	6,7	5,8 – 9,2	fL

Tabela 16 – Análises bioquímicas realizadas pelos colegas de primeira opinião, a 26 de junho de 2019. E (elevado) – Valor acima do intervalo de referência.

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência	Unidades
Creatinina	1,32	0,4 – 1,4	mg/dL
ALT	40	17 – 78	U/L
FA	400 E	47 – 254	U/L
Albumina	3,3	2,6 – 4	g/dL
BUN	23	6 – 24	mg/dL