

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

Graciane Aiello

**DOENÇA TÁLAMO-CORTICAL. ANÁLISE RETROSPECTIVA EM
CÃES E TRAUMA EXPERIMENTAL EM COELHOS**

Santa Maria, RS.

2016

Graciane Aiello

**DOENÇA TÁLAMO-CORTICAL. ANÁLISE RETROSPECTIVA EM CÃES E
TRAUMA EXPERIMENTAL EM COELHOS.**

Tese apresentada ao curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Cirurgia e Clínica Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Medicina Veterinária.**

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Mazzanti

Santa Maria, RS.

2016

Graciane Aiello

**DOENÇA TÁLAMO-CORTICAL. ANÁLISE RETROSPECTIVA EM CÃES E
TRAUMA EXPERIMENTAL EM COELHOS .**

Tese apresentada ao curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Cirurgia e Clínica Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Medicina Veterinária.**

Aprovada em 01 de março de 2016:

Alexandre Mazzanti, Prof. Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Alceu Gaspar Raiser, Prof. Dr. (UFSM)

André Vasconcelos Soares, Prof. Dr. (UFSM)

Mônica Vicky Bahr Arias, Profa. Dra. (UEL)

Eduardo Ventura, Prof. Dr. (UFPEL)

Santa Maria, RS
2016

*“Nós, seres humanos, estamos na natureza para
auxiliar o progresso dos animais, na mesma
proporção que os anjos estão para nos auxiliar.”*

Chico Xavier

AGRADECIMENTOS

Em toda a minha trajetória acadêmica, muitas foram as pessoas responsáveis em me auxiliar e orientar. A estas eu devo os meus mais sinceros agradecimentos.

Agradeço a Deus e aos espíritos de luz, que me orientam e me confortam em todos os momentos da minha vida.

A minha família, em especial a Sérgia, ao Marcos e ao Glauber, que sempre com amor incondicional, acreditaram e apoiaram minhas decisões. Obrigada por todos esses anos estarem ao meu lado, mesmo muito longe fisicamente. Amo vocês!

Ao Domingos, que com o seu amor, sabedoria, dedicação, tranquilidade, paciência e compreensão, sempre me apoiou. Sem você teria sido tudo mais difícil e sem graça. Obrigada por ter me escolhido para estar ao seu lado nesta caminhada. Amo-o muito!

A minha avó Elza, que sempre estive presente, dando força, amor, energias positivas e incentivo para continuar durante esse longo período. Amo-a demais!

Ao meu avô Arlito (*in memorian*) pelo amor, carinho e ensinamentos. Infelizmente, no final dessa minha trajetória, o sr. partiu para um outro plano. Há treze anos estávamos na contagem regressiva para esse meu grande momento, mas tenho certeza que onde estiver o sr. estará muito orgulhoso. A saudade é enorme, mas a lembrança de bons momentos é o que permanece. Amarei eternamente.

Ao meu orientador, Prof. Alexandre Mazzanti, pelo apoio, incentivos, oportunidades, ensinamentos e por ter participado ativamente para a elaboração deste trabalho. Obrigada pela sua grande participação no meu crescimento profissional!

A Profa. Mônica Vicky Bahr Arias, que me fez despertar o interesse em me dedicar ao estudo da cirurgia e, em especial, da neurologia. Tenho uma grande admiração pelo seu trabalho, sendo um exemplo de profissional a ser seguido. Obrigada por todos os ensinamentos e principalmente pela amizade.

Agradeço a Amanda Oliveira, o André Vascancelos Soares e a Angel Ripplinger por toda disponibilidade, comprometimento, responsabilidade e momentos agradáveis para a realização deste trabalho. Colegas de trabalho que se tornaram grandes amigos!

Aos estagiários, Rodrigo, Bianca, Ana Carolina e Priscila, por toda a ajuda para a realização deste experimento. Obrigada pelas horas dispensadas para a realização do projeto de pesquisa. Admirável o comprometimento e o carinho de vocês com os animais.

A Bohemia, minha “filha” canina, que se manteve leal desde que decidi mudar para a desconhecida Santa Maria. Foi a minha companhia nos meus piores e melhores momentos. Amo você, minha “filhinha”!

Ao meu amigo e irmão mineiro Guilherme S. Cardoso, pela amizade que se iniciou na residência e que continua há seis anos com as mesmas características, mesmo há muitos quilômetros de distância. Amo você, meu amigo!

A querida amiga Livia Maria F. Pires pelos mais de 15 anos de amizade verdadeira. Obrigada pelo carinho e pela cumplicidade. Amo você, amiga!

Aos amigos André Soares, Francieli Marconato, Rogério Guedes e Amanda O. de Andrades pela verdadeira amizade que construímos. Ela se iniciou no período do mestrado e não se finalizará com a conclusão do doutorado. Espero mantê-la independente do tempo ou da distância.

A família do Domingos, em especial a Fabiana, o sr. Tales e Cleusa. Obrigada por me acolherem, pelos ótimos momentos e por me apoiarem carinhosamente durante todo o período do doutorado. Vocês são muito especiais!

A Mairí pelos auxílios prestados nas cirurgias e pelo carinho.

Aos professores da Pós-graduação em Medicina Veterinária, em especial Alexandre Mazzanti, Alceu G. Raiser, André Soares e Ney L. Pippi pelos valiosos ensinamentos transmitidos.

Aos colegas da pós-graduação Amanda O. de Andrades, Francieli Marconato, Rosmarini P dos Santos, Diego Vilibaldo Beckmann, Raquel Baumhardt, Fernando Wiecheteck, Priscila Kasper, Gabriela Coradini, Marília Oliveira, João Pedro, Bianca Bertoletti, Saulo Tadeu de Lemos Pinto, Fabíola Dalmolin, Dakir Polidoro, Gabriele Serafini, Renato Libardoni, e tantos outros, pela companherismo e o apoio dado durante esta etapa.

Aos acolhedores, Angela, Bira, Vânia, Aninha, Edson e Norma, por redescobrir tarefas e deveres que vão além de uma vida.

Ao Marcos Braz Vaz pela análise estatística dos artigos e pelas orientações.

A Maria, pela ajuda prestada durante todo o período do doutorado e pelos inúmeros esclarecimentos.

Aos funcionários do Hospital Veterinário pelos auxílios e pelo agradável convivência.

Agradeço a CNPq/CAPES pelo apoio financeiro, permitindo minha total dedicação às atividades do doutorado.

A todos os animais por serem o objetivo principal de tudo até aqui, em especial aos coelhos desta pesquisa. Meu eterno respeito e gratidão.

A todos, muito obrigada!

RESUMO

DOENÇA TÁLAMO-CORTICAL. ANÁLISE RETROSPECTIVA EM CÃES E TRAUMA EXPERIMENTAL EM COELHOS.

AUTORA: Graciane Aiello

ORIENTADOR: Prof. Dr. Alexandre Mazzanti

Os objetivos deste estudo foram: realizar um estudo retrospectivo sobre epilepsia em cães e outro com epilepsia idiopática atendidos no Serviço de Neurologia Veterinária, do Hospital Veterinário Universitário (HVU) da Universidade Federal de Santa Maria e utilizar a sonda uretral flexível como método alternativo para aferição da pressão intracraniana em coelhos com trauma cranioencefálico induzido pelo cateter de *Fogarty 4 Fr* (balão epidural) e comparar os dados obtidos com o método convencional de cateter de ventriculostomia. No primeiro artigo, foram selecionados os registros de 66 cães com diagnóstico presuntivo de epilepsia, sendo que 66,7% apresentaram epilepsia primária, 21,2% com sinais clínicos e em 12,1% com prováveis sinais clínicos. Os cães sem raça definida foram os mais acometidos e a faixa etária predominou entre um e cinco anos de idade. A crise epiléptica generalizada tônico-clônica foi a mais observada, a ocorrência maior das crises foram durante a noite; os sinais mais observados foram: a procura pelo tutor no período pré-ictal e o andar compulsivo no período pós-ictal. No segundo artigo, foram incluídos 21 cães com epilepsia idiopática, com média de idade para o início das crises epilépticas de 3,4 anos, apresentando em média 25,7 crises epilépticas antes do início do tratamento e o diagnóstico presuntivo foi determinado em média 71 dias após a primeira crise. Foi utilizada a monoterapia com fenobarbital na maioria dos cães e dose variou entre 1,4 a 12 mg kg⁻¹ e a concentração sérica teve média de 26,41 µg ml⁻¹. Após o início do tratamento houve uma redução significativa das crises epilépticas. 19% dos cães apresentaram remissão das crises epilépticas. Nos exames hematológicos, foi observado aumento da FA em 23,81% e da ALT em 14,29%, diminuição da proteína total em 42,86%, hipoalbuminemia em 9,5% dos cães e não foi observado aumento nos níveis da AST. As principais lesões secundárias observadas foram lesão hepática e hipotireoidismo. No terceiro estudo, coelhos da raça Nova Zelândia foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, denominados G1: mensuração da PIC com cateter de ventriculostomia (n=6) e G2: mensuração com sonda uretral (n=6). Foram realizadas duas craniotomias nas regiões parietal direita e esquerda para a implantação do cateter de ventriculostomia ou da sonda uretral flexível e o balão epidural, respectivamente. Foram mensuradas a PAM, PPC, FC, FR e a TR antes e após a craniotomia. A PIC foi avaliada após a craniotomia e a cada cinco minutos depois do preenchimento do balonete com 0,3 ml de NaCl 0,9% permanecendo por 40 minutos e, com 0,6 ml pelo mesmo período de tempo. A PIC aumentou em ambos os grupos, sendo menores os valores registrados com a sonda uretral flexível. Embora haja a necessidade de outros estudos, a sonda uretral flexível demonstrou ser um método alternativo de mensuração da PIC em coelhos com trauma cranioencefálico.

Palavras-chave: Cão. Coelho. Neurologia. Cirurgia. Clínica. Tálamo-córtex.

ABSTRACT

TALAMOCORTICAL DISEASE. RETROSPECTIVE ANALYSIS IN DOGS AND EXPERIMENTAL INJURY IN RABBITS.

AUTHOR: Graciane Aiello

ADVISER: Alexandre Mazzanti

The purposes of this study were to perform retrospective studies about epilepsy and idiopathic epilepsy in dogs presented at the Veterinary Neurology Service, University Veterinary Hospital, of Federal University of Santa Maria and use a flexible urethral catheter as an alternative method to measuring intracranial pressure in rabbits with head injury and compare the data with ventriculostomy catheter (conventional method) . In the first paper, 66 records of dogs with presumptive diagnosis of epilepsy were selected. 66.7% of them, were epilepsy idiopathic, 21.2% symptomatic and 12.1% probably symptomatic. The mongrel dogs were the most affected and age-group prevailed was one to 5-year-old. The tonic-clonic seizure was the most observed, the main pre-ictal symptom was to try to catch owner's attention and compulsive walking in the post-ictal period. In the second paper, 21 dogs with idiopathic epilepsy were included; the median age at onset of seizures was 3.4 years, the median number of seizure before the start of treatment was 25.7 and duration of seizure before treatment was 71 days. The phenobarbital was used as monotherapy with dose from 1.4 to 12 mg kg⁻¹ and the median of serum concentration was 26.41 µg kg⁻¹. There was significant reduction in the frequency of the seizure after start the treatment. 19% of dogs were in remission of seizure. In blood analysis, there was increased serum activities of AP (23,81%) and ALT (14,20%), decreased total protein (42,29%), hypoalbuminemia (9,5%) and it was not increased AST activities. The main secondary lesions were liver disease and hypothyroidism. In the third paper, New Zealand rabbits were randomly distributed into two groups, G1: measuring the ICP with ventriculostomy catheter (n=6) and G2: measuring the ICP with urethral catheter (n=6). Two craniotomy were performed in the right and left parietal region for the implantation of the ventriculostomy catheter and/or flexible urethral catheter and epidural 4F Fogarty arterial embolectomy catheter, respectively. MAP, CPP, HR, RF and RT values were measured before and after craniotomy. The ICP value was mensured after craniotomy, ever five minutes during 40 minutes after the balloon was inflated with 0.3 ml of NaCl 0.9% and more 40 minutes after the balloon was inflated with 0.6 ml. The ICP value increased in both groups, however, the ICP values were lower in the rabbits measured with flexible urethral catheter. The flexible urethral catheter can be used as alternative method to measure ICP values im rabbits with head injury.

Keywords: Dog. Rabbit. Neurology. Surgery. Clinic. Cortico-thalamic

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 2

Figura 1. Variação da concentração sérica em relação a dose de fenobarbital em 21 cães com epilepsia idiopática..... 74

ARTIGO 3

Figura 1. Implantação da sonda uretral flexível intraventricular para aferir a PIC e confecção do modelo experimental de TCE em coelhos. A) Mensurações na região parietal direita para a realização da craniotomia; B) LCE no interior da sonda uretral flexível, confirmando a localização da sonda uretral no ventrículo lateral direito. C) sonda uretral flexível inserida na craniotomia direita e o cateter de *Fogarty 4 FR* na esquerda D) Oclusão das craniotomias e fixação dos cateteres com resina acrílica autopolimerizável..... 88

Figura 2. Mensurações da PAM dos grupos cateter de ventriculostomia e sonda uretral (A), do PaCO₂ (B), da PPC (C) e da PIC (D) em coelhos submetidos ao modelo experimental de TCE, utilizando o cateter de *Fogarty 4 Fr*. *Nota-se que a PIC registrada com a sonda uretral flexível foi menor e acompanhou as variações da pressão registradas em todos os momentos pelo cateter de ventriculostomia.* 91

Figura 3. Relação da pressão de perfusão cerebral (PPC) e da pressão intracraniana (PIC) nos grupos cateter de ventriculostomia (A) e sonda uretral flexível (B) em coelhos submetidos ao modelo experimental de TCE, utilizando o cateter de *Fogarty 4 Fr*. *Nota-se a diminuição da PPC, conforme o aumento da PIC no grupo com cateter de ventriculostomia após o início do preenchimento do balão com 0,3 ml de NaCl 0,9%.* 92

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 – Distribuição dos cães com epilepsia quanto a raça, sexo, idade e tipo de crise convulsiva.....	64
---	----

ARTIGO 2

Tabela 1 - Distribuição dos 21 cães com epilepsia idiopática quanto a raça, idade de início de crises epiléptica, total de crises antes do tratamento, frequência das crises após o tratamento, presença de cluster e/ou estado epiléptico, tempo total de tratamento, dose do fenobarbital, dose do brometo de potássio, dose da gabapentina, concentração sérica do fenobarbital e do brometo de potássio.....	73
--	----

Tabela 2. Distribuição dos exames complementares, como a AL T, FA, albumina, proteínas totais, colesterol, triglicerídeos, AST, Amilase, Lipase, T4 livre por diálise e TSH, e da afeção secundária à utilização crônica dos fármacos antiepilépticos de 21 cães com epilepsia idiopática.....	76
--	----

ANEXOS

Anexo A – Análise estatística.....	123
------------------------------------	-----

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT: alanina aminotransferase
AST: aspartato aminotransferase
CO₂: dióxido de carbônico
ECGM: escala de coma de Glasgow modificada
FA: fosfatase alcalina
FSC: fluxo sanguíneo cerebral
GABA: ácido gama-aminobutírico
LCE: líquido cerebrospinal
NaCl: cloreto de sódio
PAM: pressão arterial média
PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico
PaO₂: pressão parcial de oxigênio
PIC: pressão intracraniana
PPC: pressão de perfusão cerebral
SARA: sistema ativador reticular ascendente
SNC: sistema nervoso central
SpO₂: oximetria de pulso
SSH: solução salina hipertônica
RVC: resistência vascular cerebral
TCE: trauma cranioencefálico

SUMÁRIO

RESUMO.....	06
ABSTRACT.....	07
LISTA DE FIGURAS.....	08
LISTA DE TABELAS.....	09
LISTA DE ANEXOS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Epilepsia em cães.....	15
2.1.1. Introdução.....	15
2.1.2 Fisiopatogenia.....	15
2.1.3 Classificações das Crises epiléticas.....	17
2.1.3.1 Crise epilética Focal.....	17
2.1.3.2 Crise epilética focal com generalização secundária.....	17
2.1.3.3 Crise epilética Generalizada.....	17
2.1.3.3.1 Crise epilética generalizada tônica-clônica.....	18
2.1.3.3.2 Crise epilética generalizada tônica.....	18
2.1.3.3.3 Crise epilética generalizada clônica.....	18
2.1.3.3.4 Crise epilética generalizada mioclônica.....	18
2.1.3.3.5 Crise epilética generalizada atônica.....	19
2.1.3.3.6 Crise epilética generalizada de ausência.....	19
2.1.4 Fases de uma crise epilética.....	19
2.1.5 Classificação da epilepsia.....	21
2.1.5.1 Epilepsia idiopática.....	21
2.1.5.2 Epilepsia reativa.....	22
2.1.5.3 Epilepsia sintomática.....	23
2.1.5.4 Epilepsia provável sintomática.....	24
2.1.6 Diagnóstico.....	24
2.1.7 Tratamento.....	25
2.1.7.1 Fenobarbital.....	27
2.1.7.2 Brometo de potássio.....	30

2.1.7.3 Outros fármacos.....	32
2.1.8 Prognóstico.....	33
2.2 Trauma cranioencefálico.....	34
2.2.1 Fisiopatogenia.....	34
2.2.1.1 Lesões primárias.....	34
2.2.1.2 Lesões secundárias.....	36
2.2.2 Edema cerebral.....	38
2.2.3 Pressão intracraniana.....	38
2.2.4 Pressão de Perfusão Cerebral.....	40
2.2.5 Indicações para a avaliação da PIC.....	41
2.2.6 Exame Neurológico.....	42
2.2.7 Método de avaliação da PIC.....	43
2.2.8 Tratamento.....	46
2.2.9 Modelos Experimentais de TCE.....	47
2.2.9.1 Modelos Experimental de TCE por Balão.....	48
3 ARTIGO 1.....	50
4 ARTIGO 2.....	66
5 ARTIGO 3.....	83
6 DISCUSSÃO.....	97
7 CONCLUSÕES.....	103
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	104
ANEXOS.....	123

1 INTRODUÇÃO

Várias doenças podem acometer a região tálamo-cortical cujos sinais clínicos variam de discreto a severos (DEWEY, 2016), mesmo na presença de lesões graves (GANDINI, 2010). No estudo de Chaves *et al.* (2014), foram avaliados dados epidemiológicos de cães atendidos no serviço de neurologia do Hospital Veterinário Universitário (HVU) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), no período entre janeiro de 2006 e agosto de 2013 e identificado que 17,5% das doenças neurológicas em cães foi representada pela região tálamo-cortical.

Dentre as afecções que acometem a região tálamo-cortical, destaca-se a epilepsia idiopática e o traumatismo cranioencefálico. É relatada a incidência de epilepsia idiopática entre 0,5% e 5,7% dos cães (PODELL, 1995; CHANDLER, 2006), porém há relatos variando entre 10% e 21% de todos os casos neurológicos (SCHWARTZ-PORSCHE *et al.*, 1985; JAGGY & BERNARDINI, 1998; PELLEGRINO *et al.*, 2011). Já em relação ao traumatismo crânioencefálico, no estudo de Fighera *et al.* (2008), dos 155 casos fatais de cães atropelados por veículo automotivo 18,1% apresentam traumatismo crânioencefálico.

Entretanto, no Brasil há pouca disponibilidade de meios diagnósticos que auxiliem efetivamente no diagnóstico e tratamento de pacientes com encefalopatias, tornando-se um desafio para os clínicos veterinários. Com isto, é de suma importância o pleno conhecimento das afecções neurológicas, sendo imprescindível o desenvolvimento de pesquisas, tanto na forma experimental, quanto na realização de estudos prospectivos e retrospectivos.

Com base na importância destas afecções neurológicas em cães, os objetivos deste estudo foram: 1) realizar duas análises retrospectivas em cães com epilepsia abordando qual a raça, a idade e o sexo, os tipos de crises epiléticas, bem como a classificação da epilepsia; 2) outro levantamento sobre epilepsia idiopática atendidos no Serviço de Neurologia Veterinária, do Hospital Veterinário Universitário (HVU) da Universidade Federal de Santa Maria e, 3) pesquisar um método alternativo de aferição da pressão intracraniana em coelhos com trauma cranioencefálico induzido pelo cateter de *Fogarty 4 Fr* (balão epidural) utilizando a sonda uretral flexível e comparar os dados obtidos com o método convencional de cateter de ventriculostomia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epilepsia em cães

2.1.1 Introdução

Epilepsia é um grupo de condições heterogêneas que compartilham uma característica comum, cronicidade e crises epiléticas recorrentes. O termo epilepsia e crise não são sinônimos. A crise é uma manifestação clínica da atividade elétrica anormal do tálamo-cortex. É um evento específico no tempo (ENGEL, 2006). Já a epilepsia refere-se a ocorrência de múltiplas crises epiléticas que ocorrem ao longo de um período de tempo. Embora não haja consenso universal sobre mínimo de crises epiléticas num período de tempo, uma definição clínica aplicável é duas ou mais crises epiléticas em um mês ou mais (THOMAS, 2010).

A crise epilética corresponde a descargas anormais localizadas no córtex cerebral. Esta alteração não é uma doença, mas sim um sinal clínico de uma disfunção cerebral (CHANDLER & VOLK, 2008). Há muitas causas de crises epiléticas crônicas e recorrentes, sendo a epilepsia uma doença não específica, mais sim uma categoria de diversas desordens (THOMAS, 2010). A epilepsia é descrita como a afecção neurológica crônica mais importante que afeta cães, com uma prevalência estimada entre 0,5% a 5,7% da população (CHANDLER 2006).

2.1.2 Fisiopatia

A crise epilética é uma manifestação clínica de atividade elétrica excessiva e/ou de uma hipersincronia. Os neurônios estão inerentemente excitáveis, portanto, falhas que alteram a excitabilidade de um grupo de neurônios podem levar a uma despolarização marcada e prolongada (THOMAS & DEWEY, 2015).

Os mecanismos precisos envolvidos não são completamente compreendidos, porém há teorias que envolvem alterações no equilíbrio entre os neurotransmissores inibitórios (ácido gama-aminobutírico [GABA] e glicina), e os excitatórios (aspartato e glutamato) (GRUENENFELDER, 2008), mudança nos canais de íons dependentes de voltagem ou uma mudança iônica na concentração intra ou extracelular para um estado mais despolarizado (PENDERIS, 2014).

Nos neurônios, a geração do potencial de ação resulta primariamente da mudança da permeabilidade dos íons: sódio, cloro, cálcio e potássio. Esses íons entram e saem dos neurônios pelos canais dependentes de voltagem. As mudanças transitórias no fluxo de íons

para gerar um potencial de ação ou a manutenção destes potenciais de ação são dependentes de uma adequada regulação dos íons citados anteriormente. Porém, mudanças ou anormalidades na regulação ou nas atividades desses íons podem ter um impacto na excitabilidade do neurônio individualmente. Com isso, pode ocorrer um ciclo de despolarização de membrana e geração de potenciais de ação, iniciando e propagando a descarga epiléptica. A propagação irá ocorrer se houver um desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios. Na ausência de uma regulação inibitória apropriada, esses neurônios começam a se excitar sincronicamente, levando a crise epiléptica (PLATT, 2012).

Isso pode envolver neurônios de uma região específica do córtex cerebral ocasionando uma crise focal ou envolver todo o córtex, ocasionando uma crise epiléptica generalizada. A despolarização excessiva pode também ampliar de uma área focal hiperexcitável para outras áreas do cérebro levando a crise epiléptica focal com generalização secundária (THOMAZ & DEWEY, 2015).

As crises epilépticas sucessivas podem ocasionar alterações agudas e crônicas na função neurológica, que inicialmente o dano é em nível subcelular, podendo progredir ao provocar alterações patológicas e disfunções permanentes em diferentes sistemas orgânicos (PODELL, 2004).

Os mecanismos de citotoxicidade neurológica são multifatoriais, que podem ser decorrentes da toxicidade pelo acúmulo excessivo de glutamato, do desequilíbrio entre as necessidades metabólicas do cérebro e as fontes de energia, do edema cerebral devido a lesões da barreira hematoencefálica, do aumento da pressão intracraniana (PIC) e da isquemia. Pode, também, ocorrer por alterações fisiológicas sistêmicas, como a hipertermia, hipoventilação e hipertensão arterial sistêmica (PODELL, 2004).

A maioria das crises epilépticas são autolimitantes, mas se não cessarem espontaneamente são definidas como estado epiléptico. Os mecanismos para cessar uma crise epiléptica são multifatoriais, nos quais incluem fatores celulares intrínsecos, fatores celulares locais e o mecanismo de ação para prevenir a propagação da crise (PENDERIS, 2014).

Os mecanismos celulares intrínsecos incluem mudanças dos gradientes iônicos intracelulares e transmembranas devido a repetida despolarização, reduzido acoplamento aos neurônios adjacentes devido à junções GAP insuficientes (como resultado de uma alterada concentração de íons) e depleção de suprimento energético local (PENDERIS, 2014).

Os fatores celulares locais responsáveis pelo término da crise epiléptica são inúmeros, mas os mais importantes deles são a depleção de glutamato, a captação de glutamato pré-

sináptica pelas células da glia, o desenvolvimento de acidose local (intra ou extracelular) (PLATT, 2012), o aumento da atividade do GABA pelos estímulos dos interneurônios, o desacoplamento das redes celulares pela modulação das junções GAP e a alterações em outros neuromoduladores e peptídeos (PENDERIS, 2014). E, por fim, os mecanismos responsáveis pela modulação da crise epiléptica são a estimulação vagal e a atividade do núcleo basal (PENDERIS, 2014).

2.1.3 Classificações das crises epiléticas

2.1.3.1 Crise epilética focal

A crise epilética focal (ou parcial) é restrita a um hemisfério cerebral e usualmente apresenta um único foco dentro deste hemisfério. A crise focal pode ser classificada em simples ou complexa. Na crise epilética focal simples não há perda de consciência. Porém, na focal complexa há alteração do nível de consciência, pois há acometimento de uma área maior do hemisfério cerebral (PENDERIS, 2014).

Qualquer região do corpo pode estar envolvida durante uma crise epilética focal, dependendo da região do cérebro afetada. Durante as crises, os sinais mais comuns observados são motores, autonômicos e comportamentais. Os sinais motores incluem contrações rítmicas dos músculos da face ou mastigatórios, movimentos anormais de um membro ou virar ritmicamente a cabeça para um lado. Os sinais autonômicos observados são hipersalivação, vômito, engasgos, diarreia e dor abdominal aparente. As alterações comportamentais, que podem ocorrer durante uma crise focal, são lambeo ou morder uma região do corpo, movimentos de “caçar moscas”, comportamento agressivo ou medo extremo sem causa (THOMAS & DEWEY, 2015).

Em alguns casos, é difícil distinguir entre uma crise epilética focal de síncope, narcolepsia ou alterações comportamentais.

2.1.3.2 Crise epilética focal com generalização secundária

Na crise epilética focal com generalização secundária ocorre uma descarga sincrônica em uma região focal de neurônios (crise focal) com uma rápida disseminação vertical e horizontal para regiões adjacentes do córtex (generalização secundária) (PENDERIS, 2014).

2.1.3.3 Crise epilética generalizada

É a forma mais comum que ocorre nos animais domésticos (DE LAHUNTA, 2008). Na crise epilética generalizada há o envolvimento dos dois hemisférios cerebrais. A perda da

consciência é comum e pode ser o sinal clínico inicial. As manifestações motoras são bilaterais (THOMAS & DEWEY, 2015).

De acordo com a classificação da *International League Against Epilepsy* (ILAE 2013, a crise epiléptica generalizada pode ser subdividida em: tônico-clônica, tônica, clônica, mioclônica, atônica e de ausência.

2.1.3.3.1 – Crise epiléptica generalizada tônico-clônica

A crise epiléptica generalizada tônico-clônica é o tipo mais comum em cães (PENDERIS, 2014). A crise inicia-se com a fase tônica, em que há um aumento do tônus muscular, extensão rígida dos membros, opistótono, queda do animal e perda súbita de consciência (DEWEY & THOMAS, 2008). O paciente frequentemente apresenta sinais autonômicos, como sialorreia, micção ou defecação (THOMAS & DEWEY, 2015).

A fase clônica ocorre subsequente à fase tônica e há movimentos de pedalagem e espasmos dos membros e movimentos de mastigação (SANDERS, 2015).

2.1.3.3.2 – Crise epiléptica generalizada tônica

Durante a crise epiléptica tônica, há contrações sustentadas dos músculos flexores, com duração de cinco a 20 segundos (menor que no tipo mioclônica tônica). Pode-se observar sinais autonômicos, como, sialorreia, midríase, piloereção e hipertermia. O intervalo entre a contração e o relaxamento é rítmico. Neste tipo de crise, há perda de consciência (SANDERS, 2015).

2.1.3.3.3 – Crise epiléptica generalizada clônica

A crise epiléptica clônica consiste em contrações rápidas (um a cinco ciclos por segundo), envolvendo grupos musculares variáveis e múltiplos (SANDERS, 2015). São observados movimentos de pedalagem e de mastigação, sem o componente tônico. Há perda de consciência e sinais autonômicos também podem estar presentes (DE LAHUNTA, 2008).

2.1.3.3.4 – Crise epiléptica genralizada mioclônica

As crises epilépticas mioclônicas podem ser confundidas com crises focais. Elas são caracterizadas por breves e repentinos movimentos mioclônicos da cabeça, pescoço e dos membros torácicos, que são desencadeados na maioria das vezes por estímulos sensoriais externos. Os movimentos são bilaterais, simétricos e sincrônicos (SANDERS, 2015).

Este tipo de crise tem sido relatada em cães das raças beagle e basset hound em associação com a doença de Lafora (JIAN *et al.*, 1990; GREDAL *et al.*, 1997; WEBB *et al.*, 2009), e deve ser diferenciada de crises não epiléticas de mioclonia, que tende a ser mais esporádicas.

2.1.3.3.5 – Crise epilética generalizada atônica

Crise epilética generalizada atônica é pouco compreendida em humanos e não há modelos animais comparativos para esse tipo de crise epilética. Em humanos, ocorre uma súbita perda do tônus da musculatura postural, que pode resultar em não sustentação da cabeça ou, em casos mais severos, colapso completo. Após esse período, o paciente pode ter perda da consciência e flacidez por alguns minutos (NORDLI, 2010).

2.1.3.3.6 – Crise epilética generalizada de ausência

As crises generalizadas de ausências são incomuns em animais e muitas vezes não são reconhecidas pelos tutores. É caracterizada por perda de contato visual com o meio ambiente e ausência de atividade motora (LORENZ *et al.*, 2011).

Em humanos são definidas como abruptas, com leve perda de consciência associada a um padrão específico no eletroencefalograma. Estas crises foram anteriormente designadas como “pequeno mal”, contudo, este termo é frequentemente usado de maneira errônea para referir-se a qualquer tipo de crise epilética de breve duração (DEWEY & THOMAS, 2008).

2.1.4 Fases de uma crise epilética

Uma crise típica é caracterizada por um período inicial, o pródromo, seguido pela *aura*, *ictus* e pós-*ictus* e, finalmente, pela fase interictal.

O pródromo é o fenômeno comportamental que precede o início de uma crise, como por exemplo, o animal esconde-se, segue o dono, ou parece inquieto ou assustado (CHRISMAN *et al.*, 2003). Frequentemente, os donos conseguem reconhecer este tipo de comportamento nos seus animais, permitindo-lhes “prever” o início de uma crise (PODELL, 2004). Os pródromos são considerados eventos pré-ictais, podem ser prolongados, variando de horas a dias, e não fazem parte da crise propriamente dita, já que não estão relacionados com a atividade elétrica anormal observada na electroencefalografia (THOMAS, 2000). Devido à subjetividade desta fase, é por vezes difícil de detectar em animais (DE LAHUNTA, 2008; THOMAZ & DEWEY, 2015).

A aura é uma fase ictal que pode preceder a crise epiléptica (MARIANI, 2013). Ela é observada em segundos a minutos antes da crise e é causada pela atividade elétrica anormal do cérebro. Os animais podem procurar seus donos, parecerem agitados e se esconderem. A diferença entre pródomo e aura é que pródromos são duradouros e não estão associados com anormalidades no eletroencefalograma, enquanto na aura os sinais são breves e apresentam atividades elétricas anormais (THOMAZ & DEWEY, 2015).

O *ictus* ou período ictal, é quando realmente ocorre a crise, que pode ser uma continuação de uma aura ou generalização secundária de um evento focal (SANDERS, 2015). Manifesta-se por tono ou movimento muscular involuntário, e/ou comportamentos ou sensações anormais, tendo como duração de segundos à minutos (PODELL, 2004). A maioria das crises ocorre quando o animal está repousando ou dormindo (DE LAHUNTA, 2008; GRUENENFELDER, 2008).

O pós-ictus são anormalidades transitórias na função cerebral que podem ser causadas pelo ictus ou aparecerem quando a fase ictal está finalizando. Pode-se observar desorientação, inquietação, ataxia, cegueira e surdez. Os sinais anormais do pós-ictus usualmente se resolvem após alguns minutos, mas eles podem perdurar por dias, especialmente após uma crise epiléptica prolongada (THOMAZ & DEWEY, 2015). Não há relação entre tipo, intensidade ou duração de uma crise epiléptica e duração da fase pós-ictus (BERENDT & GRAM, 1999). Um déficit permanente pode resolver ao longo do tempo, pois o cérebro tem capacidade de reorganização neuronal resultando em reversão potencial desses sinais clínicos (sozinho ou com reabilitação focalizada) (SANDERS, 2015).

A fase interictal ocorre entre o fim do pós-ictus e da próxima crise epiléptica. Esse termo só pode ser utilizado quando o paciente apresenta crises epilépticas recorrentes (SANDERS, 2015).

Os termos ictal, pós-ictal e interictal são termos usados para descrever definidos estágios da crise epiléptica, no entanto o exato momento que uma fase transita para outra pode ser difícil de distinguir (SANDERS, 2015).

Estado epiléptico é relatado na medicina veterinária e humana com a definição de uma única crise epiléptica com duração de cinco minutos ou mais, ou mais de duas crises sem a recuperação entre elas (MARIANI, 2013). É considerada uma emergência neurológica e nos cães há uma taxa de mortalidade superior a 25% (BATEMAN & PARENT, 1999). Os pacientes que apresentam episódios de estado epiléptico têm em média três anos a menos na sua expectativa de vida (SAITO *et al.*, 2001).

Cluster é a presença de duas ou mais crise epiléptica em um período de 24 horas, em que o paciente recupera a consciência entre as crises (THOMAZ, 2010). Aproximadamente 50 a 60% dos cães com epilepsia idiopática apresentam *cluster* ou estado epiléptico e são mais relatados em cães de grande porte (SAITO *et al.*, 2001). Os cães machos apresentam mais episódios de *cluster* do que as fêmeas (MONTEIRO *et al.*, 2012).

O *cluster* é um fator de risco para um controle adequado das crises epilépticas. No estudo retrospectivo de Packer *et al.* (2014), 48% dos cães com epilepsia idiopática tinham apresentando *cluster*, das quais apenas 17,9% apresentaram remissão das crises epilépticas e 33,5% tiveram uma redução de 50% das crises epilépticas comparado ao início do tratamento.

2.1.5 Classificação da epilepsia

Epilepsia é um termo geral que se refere a uma desordem clínica caracterizada por crises epilépticas de diferentes causas. Portanto, a epilepsia pode ser classificada de acordo com a sua causa em epilepsia idiopática, epilepsia reativa, epilepsia sintomática e epilepsia provável sintomática (MUÑANA, 2013). Essa terminologia utilizada na medicina veterinária é baseada na classificação da ILAE da medicina humana (BERG *et al.*, 2010).

2.1.5.1 Epilepsia idiopática

A epilepsia Idiopática, também denominada de epilepsia primária ou epilepsia hereditária, ocorre quando há crises epilépticas recorrentes na ausência de lesão cerebral subjacente (THOMAS, 2000). Estudos (EKENSTEDT & OBERBAUER, 2013; MUÑANA, 2013; PENDERIS, 2014), referem haver uma origem genética com maior prevalência em animais de raças puras, como beagle (BIELFEFT *et al.* 1971), bernese mountain dog (KATHMANN *et al.*, 1999), golden retriever (SRENK & JAGGY, 1996), labrador retriever (JAGGY *et al.*, 1998) e poodle (LICHT, 2007). As crises epilépticas iniciam-se em cães com epilepsia idiopática entre um a cinco anos de idade (GRUENENFELDER, 2008; DEWEY & THOMAS, 2008; MUÑANA, 2013), embora existam descrições de cães fora desta faixa etária (AIELLO *et al.*, 2012; THOMAZ & DEWEY, 2015). Muitos pacientes apresentam suas primeiras crises durante o repouso (PODELL *et al.*, 1995; PAKOZDY *et al.*, 2008; PAKOZDY *et al.*, 2010). O aumento da sincronização dos neurônios da região cortical ocorre naturalmente durante o sono, o que pode diminuir o limiar convulsivo (TANAKA & NAQUET, 1975). Muitos estudos têm documentado que esse fenômeno pode apresentar maior significância em pacientes com epilepsia primária do que com lesão encefálica estrutural (PODELL *et al.*, 1995; PAKOZDY *et al.*, 2008).

O tipo de crise epiléptica mais observada em pacientes com epilepsia idiopática é a generalizada, no qual a crise é originada simultaneamente em ambos os hemisférios cerebrais ou no tálamo. Estudos recentes relataram que pacientes com este tipo de epilepsia apresentam frequentes crises focais com generalização secundária (BERENDT *et al.*, 2004). A atividade motora tônica-clônica é a manifestação mais frequente, mas pode ocorrer a tônica, a miotônica ou a atônica (MARCH, 1998). Historicamente, as crises epiléticas focais são consideradas inconsistentes com o diagnóstico de epilepsia idiopática (QUESNEL *et al.*, 1997), mas há relatos de ocorrerem em cães (GULLOV *et al.*, 2011; SEPPALA *et al.*, 2011). Portanto, a presença de crise focal não exclui o diagnóstico de epilepsia idiopática, mas a investigação diagnóstica deve ser detalhada para excluir doenças encefálicas estruturais (MOORE, 2013).

O diagnóstico da epilepsia primária é por exclusão (MOORE, 2013), no qual a resenha, o histórico, o exame físico e neurológico, os exames hematológicos, de imagem e a análise do líquido cerebrospinal são importantes para excluir outras causas de crise epiléptica (LORENZ *et al.*, 2011). Muitos pacientes caninos com epilepsia idiopática são normais entre as crises, sem que existam déficits neurológicos persistentes (THOMAS, 2003; PODELL, 2004). Alguns apresentam alterações neurológicas transitórias no período de pós-ictus, como alteração do nível de consciência, déficits proprioceptivos e cegueira. Essas alterações geralmente são simétricas e tem duração aproximada de 24 a 48 horas, no entanto, as anormalidades consistentes com afecções estruturais da região tálamo-cortical são persistentes e assimétricas (THOMAS, 2010).

Inicialmente, as crises epiléticas são infrequentes (a cada quatro semanas ou mais), mas tendem a aumentar a frequência, no caso de não ser instituída uma terapia ou devido a um tratamento inadequado (DE LAHUNTA, 2008; THOMAS & DEWEY, 2015).

2.1.5.2 Epilepsia reativa

Epilepsia reativa ocorre em resposta a um fator ambiental específico (por exemplo, intoxicação) ou alterações metabólicas (PENDERIS, 2014). As causas mais comuns são hipoglicemia, hipocalcemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipertermia, hiperlipoproteinemia, encefalopatia hepática, *shunts* portossistêmicos, encefalopatia renal (uremia), hipóxia ou anóxia (THOMAS, 2003; DE LAHUNTA, 2008; GRUENENFELDER, 2008).

Neste tipo de epilepsia não há alterações neuroanatômicas ou neuropatológicas (PENDERIS, 2014). As crises são decorrentes de alterações dos mecanismos de excitação ou inibição do cérebro (MORITA *et al.*, 1999; CHANDLER & VOLK, 2008).

Anormalidades no exame neurológico, no período entre as crises epiléticas são comuns em paciente com epilepsia reativa, em que são mais observadas alterações simétricas devido ao acometimento global da região tálamo-cortical. Ocasionalmente, as doenças metabólicas podem ocasionar alterações unilaterais (WINDSOR & OLBY, 2007).

Pacientes com epilepsia reativa apresentam crises isoladas e uma maior chance de apresentar estado epilético ou *cluster*, comparados aos pacientes com epilepsia idiopática (ZIMMERMAN *et al.*, 2009)

Para determinar o diagnóstico são necessários exames hematológicos, incluindo a dosagem de glicose, eletrólitos, sais biliares e insulina (THOMAS & DEWEY, 2015). O tratamento deve ser focado na doença de base e dependendo da causa, esses pacientes necessitam ou não de terapia antiepilética (MOORE, 2013).

2.1.5.3 Epilepsia sintomática

Também conhecida por epilepsia secundária, ocorre quando está presente uma alteração estrutural no cérebro (DEWEY *et al.*, 2008; PENDERIS, 2014). A epilepsia sintomática pode ter diversas etiologias como degenerativas, vasculares, anomalias cerebrais congênitas, nutricionais, neoplasmas intracranianos, inflamatórias, infecciosas ou traumáticas. (BAGLEY, 2005; GRUENENFELDER, 2008). Baseado nos diversos diagnósticos diferenciais, pacientes com este tipo de epilepsia podem apresentar crises antes de um ano de idade (anormalidades congênitas) ou após seis anos de idade (neoplasmas ou afecções vasculares) (PODELL *et al.*, 1995; PAKOZDY *et al.*, 2010). Pacientes com doenças inflamatórias e infecciosas podem apresentar o início das crises em qualquer idade.

O exame neurológico em paciente com epilepsia sintomática é frequentemente anormal entre as crises epiléticas, embora um exame normal não exclua completamente este tipo de epilepsia. Isto ocorre em pacientes com lesão no lobo olfatório ou no lobo frontal rostral, pois estas regiões são áreas relativamente silenciosas com relação à habilidade de captar alterações durante o exame neurológico (FOSTER *et al.*, 1988; SMITH *et al.*, 1989). Isso também pode ser observado em lesões localizadas na linha média do tálamo. Estes animais podem não apresentar sinais claros de lesões tálamo-corticais até o avançar do curso da doença e os sinais iniciais podem ser vagos ou inespecíficos, como a presença de letargia (DEWEY & THOMAS, 2008).

As anormalidades observadas no exame neurológico de paciente com epilepsia secundária são alteração comportamental, ausência de resposta à ameaça unilateral, hemiparesia, diminuição da propriocepção unilateral e andar em círculos (THOMAS & DEWEY, 2015).

O diagnóstico deste tipo de epilepsia é baseado na resenha, no histórico, no exame físico e neurológico, nos exames hematológicos, na análise do líquido cerebrospinal, no exame de tomografia computadorizada e da ressonância magnética (LORENZ *et al.*, 2011).

2.1.5.4 Epilepsia provavelmente sintomática

A epilepsia provavelmente sintomática também é conhecida como criptogênica. Este tipo de epilepsia ocorre quando as crises epiléticas são resultado de uma lesão estrutural no encéfalo, porém não se consegue identificar qual é a causa. Isto pode ser resultado de uma lesão estrutural sutil não detectável com os equipamentos de diagnósticos atualmente disponíveis (MARIANI, 2013). Suspeita-se de uma lesão encefálica residual secundária a uma alteração prévia intra ou extra-craniana (CHRISMAN *et al.*, 2003).

2.1.6 Diagnóstico

Os objetivos do diagnóstico são determinar a etiologia das crises epiléticas e estabelecer um protocolo terapêutico adequado para cada paciente (PODELL, 2004). Inicia-se com a resenha do paciente: raça, idade e sexo. Determinadas raças têm uma maior incidência de epilepsia idiopática ou afecções hereditárias. Os cães com menos de um ano de idade frequentemente têm epilepsia sintomática, devido a anomalias congênitas ou doenças inflamatórias do sistema nervoso central (SNC). Nos cães entre um e cinco anos, a causa mais comum é epilepsia idiopática (DEWEY & THOMAS, 2008). Em cães com mais de cinco anos, são frequentes as neoplasias intracranianas, hipoglicemia por tumor das células beta do pâncreas e ocasionalmente epilepsia idiopática. Suspeita-se de epilepsia idiopática quando a etiologia subjacente não é detectada (GRUENENFELDER, 2008). Os machos têm maior incidência de epilepsia idiopática, no entanto, as fêmeas têm um limiar convulsígeno mais baixo durante o estro (DE LAHUNTA, 2008).

É importante a realização de uma anamnese detalhada, com a descrição minuciosa da crise epilética, relatando duração, frequência e o comportamento do paciente antes, durante e depois das crises epiléticas, assim como, no período interictal. Se houver alguma hora do dia em que as crises ocorrem com mais frequência, sobre o histórico familiar de epilepsia, doenças prévias, estado vacinal, dieta e potencial exposição a toxinas (THOMAS & DEWEY,

2015). Como os clínicos muitas vezes não observam as crises epiléticas, os relatos dos tutores são extremamente importantes. Com isto, uma importante ferramenta para auxiliar no diagnóstico é a solicitação de gravações de vídeos das crises epiléticas (THOMAS, 2010).

O exame físico é importante para detectar sinais de doença sistêmica, que podem sugerir a causa das crises epiléticas. Um exame neurológico completo deve ser realizado para detectar qualquer persistência de déficits neurológicos. Deve-se ter cuidado ao interpretar o exame neurológico logo após uma crise epilética, por causa da possibilidade de ter déficits temporários decorrentes do pós-ictus. Neste caso, há a necessidade de realizar novos exames neurológicos para determinar a persistência de algum déficit (THOMAS & DEWEY, 2015).

Exames complementares são importantes para auxiliar no diagnóstico. Hemograma e análise bioquímica são indicados para qualquer cão que apresentar uma ou mais crises epiléticas (THOMAS, 2010). Anormalidades nos exames bioquímicos podem sugerir afecções metabólicas como causa, por exemplo, hipo ou hiperglicemia (diabetes, insulinoma), azotemia (encefalopatia renal), anormalidades nos eletrólitos (cálcio, fósforo e sódio), elevações das enzimas hepáticas (encefalopatia hepática) hipo ou hipertireoidismo (SANDERS, 2015).

A análise do líquido cerebrospinal, a tomografia computadorizada e/ou a ressonância magnética são indicadas para cães com déficits no período interictal, crises epiléticas refratárias ao tratamento médico e cães com menos de um ano de idade ou mais que cinco anos. O eletroencefalograma pode ser útil na confirmação da crise epilética quando não se tem certeza dos eventos serem ou não epiléticos (THOMAS & DEWEY, 2015).

Portanto, o diagnóstico da epilepsia idiopática é realizado com base na idade de início das crises, no exame neurológico normal no período interictal e na exclusão das demais causas. A epilepsia sintomática deve ser suspeitada quando as crises epiléticas começam antes de um ano de idade ou após os cinco anos, quando apresentam crises epiléticas focais ou há anormalidades detectadas nos exames neurológico ou laboratoriais (THOMAS, 2010).

2.1.7 Tratamento

O objetivo ideal da terapia é a remissão das crises epiléticas, no entanto, isso não é observado em muitos casos (PACKER *et al.*, 2014). Portanto, objetiva-se reduzir a frequência e a severidade das crises epiléticas a um nível em que não haja um comprometimento substancial na qualidade de vida do paciente, enquanto evita danos secundários graves.

Tem sido definida a eficácia do controle das crises epiléticas quando houver a redução em 50% da frequência quando iniciado o tratamento (DEWEY *et al.*, 2009; MUNÃANA *et al.*, 2012a; MUNÃANA *et al.*, 2012b). Porém, mais de um terço dos cães com epilepsia continuam a ter crises ao longo do tratamento (HEYNOLD *et al.*, 1997; BERENDT *et al.*, 2007; ARROL *et al.*, 2012) e 20 a 30% dos cães a terão controladas inadequadamente, mesmo sendo realizado o tratamento correto com os fármacos antiepiléticos (SCHWARTZ-PORSCHKE *et al.*, 1985; PODELL & FENNER, 1993).

Os cães com crises epiléticas isoladas ou separadas por um longo período de tempo geralmente não requerem tratamento. O tratamento é indicado para pacientes que apresentaram estado epilético, múltiplas crises epiléticas em um período de tempo curto ou desordem progressiva responsável pelas crises. Pacientes tratados precocemente podem ter um melhor controle das crises comparados aos que tiveram múltiplas crises epiléticas antes de iniciarem o tratamento (BLUMENFELD *et al.*, 2008; THOMAS & DEWEY, 2015). Estabelecer um número de crises aceitáveis por mês antes de instituir o tratamento não é recomendado, pois a crise epilética se não tratada pode ocasionar aumento da sua frequência ao longo do tempo (THOMAS & DEWEY, 2015).

A escolha do fármaco depende da eficácia, da segurança e do custo. Com base nas informações clínicas e farmacocinéticas, o fenobarbital e o brometo de potássio são os fármacos de escolhas iniciais para cães (THOMAS, 2010, THOMSON, 2014). Um estudo recente (BOOTHE *et al.*, 2012) indicou que o fenobarbital é mais efetivo que o brometo de potássio na redução da frequência, da duração das crises epiléticas e na segurança (incluindo os efeitos adversos), porém não houve diferença estatística entre os dois fármacos como monoterapia.

Sempre que possível, os animais devem ser tratados com um único fármaco antiepilético. Entre as vantagens da monoterapia está a inexistência de alterações medicamentosas, a possibilidade de uma maior previsibilidade das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco utilizado, a redução da probabilidade de ocorrerem efeitos adversos e o menor custo (PODELL, 2004). No entanto, alguns pacientes necessitam da combinação de mais de um fármaco antiepilético, quando o fármaco inicial for ineficaz no controle das crises. Portanto, quando iniciar a politerapia (uso de mais de um fármaco) deverá usar o menor número de medicamentos e na menor dose possível (SANDERS, 2015).

2.1.7.1 Fenobarbital

O fenobarbital é o fármaco mais utilizado e estudado dentre todos os fármacos antiepilépticos na Medicina Veterinária, pois é barato, bem tolerado, podendo ser administrado duas ou três vezes por dia, e está documentado o seu uso na prevenção de crises epiléticas (SCHWARTZ-PORSCHÉ *et al.* 1985; PARENT & QUESNEL, 1996). Ele é efetivo em 60% a 80% dos cães com epilepsia idiopática se a concentração sérica for mantida dentro do intervalo de referência ideal (SCHWARTZ-PORSCHÉ *et al.* 1985; MORTON & HONHOLD, 1988).

O fenobarbital é um fenilbarbitúrico, que apresenta como mecanismos de ação uma abertura prolongada dos canais de cloro para o receptor GABA_A (SCHACHTER, 2007), inibição do potencial excitatório pós-sináptico produzido pelo glutamato e diminuição do fluxo de cálcio nos neurônios. Este fármaco tem elevada biodisponibilidade, sendo absorvido em duas horas e com uma concentração plasmática máxima obtida em 4 a 8 horas depois da administração oral (RAVIS *et al.*, 1989). A concentração plasmática de estado de equilíbrio dinâmico com doses de manutenção é alcançada em 10 a 15 dias de tratamento (THOMAS & DEWEY, 2015).

A maior parte do fenobarbital sofre metabolização hepática e cerca de um terço é excretado inalterado pela urina (PODELL, 2004; BERGMAN *et al.*, 2005; PLATT, 2005; DEWEY & THOMAS, 2008). O fenobarbital é um autoindutor das enzimas microsossomais hepáticas (sistema p450), causando proliferação de retículo endoplasmático liso no hepatócito, com consequente aumento do peso do fígado e da aceleração do metabolismo de fármacos e compostos endógenos (PAPICH & DAVIS, 1985). Além disso, esse mecanismo pode causar um aumento na atividade das enzimas séricas do fígado sem ocasionar lesão hepatocelular ou colestase (CONNING & LITCHFIELD, 1971; LITCHFIELD & CONNING, 1972; LITCHFIELD & CONNING, 1972). Devido a isto, é difícil diferenciar o aumento das enzimas por indução ou por lesão hepática durante o tratamento com o fenobarbital. As enzimas que normalmente aumentam são a fosfatase alcalina (FA) e a alanina transferase (ALT). Há controvérsias se há aumento do aspartato transferase (AST) e o g-glutamiltransferase (GGT) em cães tratados com fenobarbital (MÜLLER *et al.*, 2000).

A dose inicial preconizada é de 3 a 5mg kg⁻¹ a cada 12 horas em cães. A dose deve ser adaptada individualmente, com base no controle das crises, efeitos colaterais e nas dosagens das concentrações séricas (THOMAS & DEWEY, 2015).

O objetivo da monitoração de um animal tratado com fenobarbital é ajustar a dose do fármaco às concentrações plasmáticas desejáveis, de modo a otimizar a eficácia do tratamento

e evitar a ocorrência de efeitos adversos (PODELL, 2004; PLATT, 2005). Deve ser mensurada em 14, 45, 90, 180 e 360 dias após o início do tratamento e depois em intervalos a cada seis meses. Sempre que for necessária a alteração da dose, a concentração sérica deve ser mensurada após duas semanas (PODELL, 2004). Os níveis séricos terapêuticos de fenobarbital compreendem entre 20 a 35 $\mu\text{g ml}^{-1}$ (THOMAS & DEWEY, 2015).

Para a mensuração sérica do fenobarbital, deve-se evitar o acondicionamento do sangue em tubos com silicone, pois os níveis séricos podem estar erroneamente inferiores (GRUENENFELDER, 2008; DEWEY & THOMAS, 2008).

Há divergências sobre a hora da coleta de sangue para a mensuração da concentração sérica de fenobarbital. Segundo Podell (2013), a amostra de sangue deve ser coletada pela manhã, em jejum, uma hora antes do horário de administração do medicamento. Isto para excluir as variações de absorção do fármaco induzidas pela dieta ou pelo horário, para manter as comparações consistentes. Porém, Levitski & Trepanier (2000) relataram que não é importante padronizar um horário para a coleta de sangue em muitos cães, pois a mudança na concentração ao longo do dia não é terapeuticamente significativa.

Com a administração crônica do fenobarbital, menores concentrações séricas são observadas ao longo do tempo, quando comparado aos valores mensurados no início do tratamento. Este fato é resultado da autoindução, ou seja, pelo metabolismo mais acelerado devido à indução do fenobarbital no sistema do citocromo P450 (FREY *et al.*, 1968).

Os ajustes dos níveis de fenobarbital podem ser calculados pela seguinte fórmula (PODELL, 2004; GRUENENFELDER, 2008):

$$\text{Nova dose} = \frac{\text{dose antiga} \times \text{concentração sérica desejada}}{\text{concentração sérica mensurada}}$$

Os efeitos colaterais observados em cães são polidipsia, polifagia, poliúria, letargia e ataxia, mais evidentes nos primeiros meses de tratamento, tendendo a melhorar com o decorrer do tempo. Não obstante, existem outros efeitos adversos como a hiperexcitabilidade (BOOTHE *et al.*, 2012), desordens nos movimentos (KUBE *et al.*, 2006) e discrasia sanguínea. Porém, estes achados são menos descritos (JACOBS *et al.*, 1998).

A discrasia sanguínea é rara, mas potencialmente grave, pois a reação pode acometer qualquer linhagem celular. Todos esses efeitos colaterais são totalmente reversíveis com a interrupção do tratamento (MUÑANA, 2013). Em seu estudo, Bersan *et al.* (2014), relataram que 16 cães de 1766, medicados com fenobarbital devido a epilepsia idiopática, apresentaram

anemia hemolítica imunomediada induzida pelo fenobarbital. Após suspender o tratamento, a anemia hemolítica resolveu-se em média 17 dias.

Estudos têm demonstrado que administração crônica de fenobarbital pode alterar a tireoide e o eixo hipófise-adrenal nos cães hígdos e nos epiléticos (GIEGER *et al.*, 2000; GASKILL *et al.*, 2000; Muller *et al.*, 2000). Em longo prazo, a administração de fenobarbital pode diminuir a concentração sérica do T₄ livre e total em cães e o TSH pode ser mantido em nível normal ou estar levemente aumentado (GIEGER *et al.*, 2000). Esta alteração não significa que o animal apresente hipotireoidismo. Portanto, necessita-se de cuidado ao interpretar os resultados dos testes da tireoide em cães tratados com fenobarbital, particularmente se o paciente não apresentar sinais desta afecção.

O fenobarbital possui propriedades indutoras de enzimas hepáticas, sendo assim, é esperado que elas estejam elevadas, devido à indução enzimática. Por isso, nos pacientes em tratamento com este fármaco, um exame confiável para a avaliação hepática é a mensuração dos ácidos biliares pré e pós-prandiais (BERENDT, 2004).

Frequentemente, o único sinal de toxicidade iminente é a diminuição constante da concentração de albumina, apesar de os seus valores se manterem entre os limites de referência. Como grande parte do fenobarbital se encontra ligado a proteínas, à medida que a albumina diminui devido ao metabolismo proteico pobre, os níveis de fenobarbital irão consequentemente aumentar sem que haja um aumento concomitante da dose. Assim, se houver hipoalbuminemia, os níveis de fenobarbital aumentam, contribuindo para a hepatotoxicidade (PARENT, 2004).

Em alguns casos, a disfunção hepática pode ser um problema significativo, sendo necessária uma redução ou mesmo a eliminação do fenobarbital na terapia antiepilética. Na maioria das vezes, a disfunção hepática é reversível quando detectada precocemente, mas também pode ser irreversível e mesmo fatal (THOMAS, 2000).

Há relatos de ocorrência de hipertrigliceridemia em cães medicados de forma crônica com fenobarbital. Isto ocorre, pois o fenobarbital aumenta a produção do lipoproteína de muito baixa densidade e diminui a atividade da lipoproteína lipase, levando a um aumento na concentração dos níveis séricos de triglicerídeos (KLUGER *et al.*, 2008).

Outro efeito adverso da utilização crônica de fenobarbital é a ocorrência de pancreatite. O provável motivo da pancreatite em pacientes medicados com fenobarbital e brometo de potássio tem sido associada com a hipertrigliceridemia (KLUGER *et al.*, 2008), que em cães é considerado um fator de risco para esta afecção (XENOULIS & STEINER, 2010; XENOULIS *et al.*, 2011). Portanto, os tutores de cães tratados com fenobarbital devem

ser orientados a ofertar uma dieta de baixa gordura, realizar exercícios físicos e mensurar os níveis séricos de triglicérides e de fenobarbital periodicamente.

2.1.7.2 Brometo de potássio

O brometo de potássio é um antiepiléptico seguro e efetivo em cães. Pode ser administrado como monoterapia ou em associação com o fenobarbital (TREPANIER, 1995). A associação dos fármacos é indicada para cães com crises epiléticas não controladas adequadamente com a administração de fenobarbital e com concentração sérica entre 20 a 35 $\mu\text{g ml}^{-1}$ (THOMAS & DEWEY, 2015). Neste caso, considera-se que o paciente seja refratário ao fenobarbital e associação com o brometo de potássio pode reduzir as crises epiléticas em aproximadamente 50 a 70% (SCHWARTZ-PORSCHKE, 1991; TREPANIER *et al.*, 1998).

O brometo de potássio pode ser usado com segurança em cães com hepatopatia primária ou com hepatotoxicidade secundária à administração crônica de fenobarbital. A associação do brometo ao fenobarbital, em 72% dos casos, permite reduzir a dose do fenobarbital em 50% ou mais, podendo ser observadas concentrações séricas abaixo de 20 $\mu\text{g ml}^{-1}$ e com controle adequado das crises epiléticas (TREPANIER *et al.*, 1998).

O efeito antiepiléptico do brometo é devido à hiperpolarização da membrana pós-sináptica. Após a administração, o brometo é rapidamente distribuído no espaço extracelular e, em seguida, percorre os canais de cloreto do GABA na membrana pós-sináptica e acumula na região intracelular (MUÑANA, 2013). Ele não se liga às proteínas plasmáticas, difundindo livremente pelas membranas (BERENDT, 2004). O brometo de potássio atravessa a membrana celular mais rapidamente do que o cloreto, devido ao seu menor diâmetro quando hidratado. O acúmulo intracelular do brometo leva a hiperpolarização da membrana (MUÑANA, 2013).

O brometo é primariamente eliminado pelos rins, embora ele possa ser excretado por outros fluidos (saliva, fezes, secreção nasal ou conjuntival). Ele não é metabolizado pelo fígado e é reabsorvido pelos túbulos renais, local que compete com o cloreto. O elevado consumo de cloreto aumenta a eliminação do brometo, havendo a necessidade de doses maiores para o controle das crises epiléticas (MARCH *et al.*, 2002). Portanto, o teor de cloreto na dieta não deve ser alterado durante o tratamento com o brometo de potássio (THOMAS & DEWEY, 2015).

A dose inicial de brometo de potássio é de 20 a 30 mg kg^{-1} , por via oral, uma vez ao dia ou esta dose pode ser dividida em duas vezes ao dia. A dose deve ser ajustada subsequentemente, baseada nos efeitos clínicos e na concentração sérica (THOMAS &

DEWEY, 2015). É recomendado administrar o fármaco duas vezes ao dia juntamente com alimento, para prevenir os efeitos colaterais gastrintestinais, como o vômito e a anorexia. Porém, se tolerado, a dose total pode ser administrada uma vez ao dia (SANDERS, 2015).

Em casos emergenciais, o brometo de potássio pode ser administrado com dose de ataque, devido à sua longa meia-vida (15 a 45 dias) (MARCH *et al.*, 2002). O protocolo de ataque é realizado com doses orais de 400 a 600 mg kg⁻¹ dividida em doses iguais durante 24 horas. No dia seguinte, deve ser iniciado o tratamento com a dose regular. Alternativamente, pode ser realizada a dose de ataque de 450 mg kg⁻¹ em cinco dias (HALEY & PLATT, 2012; THOMAS & DEWEY, 2015), sendo administrada a dose total de 125mg kg⁻¹ por dia, dividida em duas doses diárias para diminuir a ocorrência de irritação gástrica. No sexto dia, a dose regular deve ser iniciada (THOMAZ & DEWEY, 2015).

A concentração sérica deve ser mensurada após uma semana da dose de ataque ou três meses após o início da dose regular. O horário da coleta da amostra de sangue não é importante, devido à meia-vida longa deste fármaco (THOMAZ & DEWEY, 2015). O nível sérico ideal para o brometo de potássio quando associado ao fenobarbital é de 1200 a 2000 µg ml⁻¹, porém, quando utilizado como monoterapia o ideal é obter níveis séricos entre 2500 a 3000 µg ml⁻¹ (BERENDT, 2004). Se o nível de brometo de potássio for superior a 3000 µg ml⁻¹ pode desenvolver toxicidade (PODELL, 2004).

Os efeitos adversos mais observados em cães são vômito, ataxia, poliúria, polidipsia e polifagia (BOOTHE *et al.*, 2012), hiperatividade, megaesôfago e erupção cutânea (*rash* cutânea) (THOMAZ & DEWEY, 2015). O vômito ocorre devido à irritação gástrica pela hipertoncidade do brometo. Por essa razão, é indicada a administração do brometo com o alimento. Em caso de vômitos persistentes, a dose diária poderá se administrada em duas vezes (BOOTHE *et al.*, 2012). A incidência de pancreatite em cães tratados com a combinação de fenobarbital e brometo de potássio é maior quando comparado a cães tratados com monoterapia de fenobarbital (GASKILL & CRIBB, 2000).

A toxicidade ao brometo de potássio, denominada de bromismo, é associada com fraqueza dos membros pélvicos (TREPANIER, 1995). Tetraparesia e paraparesia podem ser observados, com características de neurônio motor superior ou inferior. Assim como, mudanças no nível de consciência de sedação para estupor. Os fatores de risco para o desenvolvimento de toxicidade incluem o desenvolvimento de disfunção renal, inadequada monitoração e erros iatropatogênicos na dose (ROSSMEISL & INZANA, 2009).

2.1.7.3 Outros fármacos

Há outros fármacos que podem ser administrados quando as crises epiléticas não são controladas satisfatoriamente com o fenobarbital e/ou com o brometo de potássio, como também, em pacientes nos quais não podem receber estes medicamentos, devido aos seus efeitos colaterais. A gabapentina, o levetiracetam e a zonizamida são exemplos de fármacos que podem ser administrados em associação ao fenobarbital e ao brometo de potássio ou utilizadas como monoterapia (SANDERS, 2015).

A zonizamida e o levetiracetam em cães são fármacos mais eficientes e tolerados em pacientes refratários às terapias de primeira escolha (THOMAS & DEWEY, 2015), com efeitos colaterais mínimos. Porém, não são vendidos no Brasil, havendo como opção a gabapentina para ser utilizada em pacientes com epilepsia refratária ao fenobarbital e ao brometo de potássio.

Levetiracetam

O levetiracetam é um antiepilético relativamente novo. Ele tem se tornado o mais popular dos antiepiléticos de primeira linha de escolha. É um fármaco muito seguro e representa ser o mais efetivo antiepilético de primeira linha de escolha, como o fenobarbital e o brometo de potássio (SANDERS, 2015).

O mecanismo exato do seu efeito é pouco conhecido, porém, tem sido relatado reduzir a corrente através dos canais de cálcio dependentes de voltagem, inibir a liberação de cálcio intraneuronal e inibir a excitabilidade dos neurônios, ao suprimir a hipersincronização e a propagação da atividade epilética (SURGES *et al.*, 2008).

O levetiracetam torna-se 100% biodisponível após a administração da dose oral em cães. Cerca de 70-90% do fármaco é eliminado inalterado na urina, sendo o restante hidrolisado no soro e em outros órgãos (THOMAS & DEWEY, 2015). Não há metabolismo hepático, sendo indicado para pacientes com afecções hepáticas e parece diminuir as crises epiléticas em cães com *shunt* portosistêmico congênito (FRYER *et al.*, 2011).

A dose recomendada para cães é 20 mg kg⁻¹, a cada oito horas. É um fármaco muito seguro, com mínima interação farmacológica, efeitos colaterais e toxicidade. Em cães os efeitos colaterais mais reportados são a sedação (SANDERS, 2015) e ataxia (THOMAS & DEWEY, 2015).

Zonizamida

A zonizamida é um fármaco bem tolerado nos cães com crises epiléticas refratárias ao fenobarbital ou brometo de potássio (PODELL, 2004; THOMAS & DEWEY, 2015).

O mecanismo de ação consiste no bloqueio dos canais neuronais de sódio e cálcio e na diminuição da liberação de glutamato pré-sináptico (GOVENDIR *et al.*, 2005).

A dose recomendada por via oral é de 10 mg kg⁻¹ e por apresentar uma meia-vida de aproximadamente 15 horas no cão, há indicação de ser administrada a cada 12 horas (Von KLOPMAN *et al.*, 2007). Aproximadamente 80% do fármaco é excretado pela urina e a metabolização hepática é mínima (COCHRANE, 2007).

Os efeitos adversos descritos em cães são sedação, ataxia, e perda de apetite (CHUNG *et al.*, 2012). Há relatos de efeitos adversos mais graves que podem ocorrer infrequentemente com a administração da zonisamida, como a hepatotoxicidade e acidose tubular renal (SCHWARTZ *et al.*, 2011; COOK *et al.*, 2011).

Gabapentina

A gabapentina não deve ser usada como medicação antiepiléptica de primeira escolha, a menos que as demais opções falharam (SANDERS, 2015). Tem sido utilizada como um fármaco adjuvante na terapêutica antiepiléptica com fenobarbital e/ou brometo de potássio (GOVENDIR *et al.*, 2005; CHANDLER, 2006).

O mecanismo de ação da gabapentina é a inibição dos canais neurais de cálcio pela ligação da droga à subunidade $\alpha 2\delta$ destes canais dependentes de voltagem. A inibição do fluxo de cálcio reduz a liberação dos neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, a noradrenalina e a substância P (SANDERS, 2015). Embora a gabapentina seja excretada completamente pelos rins em humanos, aproximadamente 30 a 40% da dose é metabolizada pelo fígado em cães. No entanto, não há evidências de indução de enzimas microsossomais hepáticas nos cães. A meia vida é de três a quatro horas em cães (THOMAS & DEWEY, 2015).

A dose recomendada para cães é de 25 a 60 mg kg⁻¹, sendo administrada a cada oito horas (SANDERS, 2015). Porém, há indicações de 10 mg kg⁻¹ a cada oito horas (LORENZ, 2011). A concentração sérica terapêutica indicada é entre 4 a 16 mg L⁻¹, mas não há necessidade de realizar o monitoramento (SANDERS, 2015).

Os efeitos adversos são incomuns no tratamento com a gabapentina, porém podem ser observados ataxia, sedação e aumento do apetite (PLATT *et al.*, 2006).

2.1.8 Prognóstico

Na epilepsia secundária o prognóstico pode variar de acordo com a etiologia da doença. Embora raramente abordado na literatura veterinária, existem dados que suportam a

afirmação de que a epilepsia idiopática tem um impacto negativo na expectativa de vida de cães, como tem sido demonstrado em humanos (THOMAS & DEWEY, 2015).

A colaboração do tutor no tratamento diário e a percepção da urgência de um estado epilético são fatores essenciais para o estabelecimento do prognóstico. Há exceção dos casos refratários ao tratamento, se o proprietário estiver bem informado acerca da doença e a monitorização for cuidadosa. Pode-se prever um prognóstico bastante favorável para a grande maioria dos animais epiléticos, com períodos de tempo de meses a anos sem evidenciar qualquer sinal da doença (QUESNEL, 2005).

2.2 Trauma Cranioencefálico

O trauma cranioencefálico (TCE) está associado a alta taxa de mortalidade e morbidade em humanos e pequenos animais (SYRING *et al.*, 2001; PLATT *et al.*, 2001; DEWEY, 2003). Em cães e gatos, a causa mais frequente é o acidente automobilístico (DEWEY, 2003; STREETER *et al.*, 2009), seguido de quedas, brigas com outros animais e maus tratos (DEWEY, 2003). Um estudo sobre TCE revelou que a maioria dos cães apresentaram o trauma secundário ao impacto por acidente automobilístico, enquanto os gatos devido a lesão por esmagamento (SYRING *et al.*, 2001).

2.2.1 Fisiopatogenia

O TCE pode ser dividido em eventos primários, que ocorrem no momento da injúria, e eventos secundários, provocado pelos processos bioquímicos inflamatórios e metabólicos desencadeados pelos eventos primários. Na fase secundária, ocorre uma cascata de eventos, que ocasionam o surgimento de edema cerebral difuso e morte celular (LORENZ *et al.*, 2011).

As terapias têm como objetivo minimizar os efeitos das lesões secundárias, pois as primárias não podem ser evitadas com o tratamento clínico e a instabilidade causada por elas contribui para a exacerbação das lesões secundárias (PLATT *et al.*, 2007). Portanto, o conhecimento destes eventos é fundamental para o clínico atuar com maior eficácia.

2.2.1.1 Lesões primárias

As lesões primárias compreendem os danos físicos às estruturas intracranianas, que ocorrem imediatamente após o trauma, como resultado direto das forças de impacto. Estas são classificadas de acordo com a extensão da lesão (em focal ou difusa), localização e tipo de

lesão (TSANG & WHITFIELD, 2012). As principais forças mecânicas envolvidas no trauma são concussão, contusão, compressão e laceração (FLETCHER & SYRING, 2012). As lesões associadas ao TCE incluem hematomas, hemorragias e lesão axonal difusa (SIMPSON, 2009).

A concussão é uma lesão cerebral leve, que promove perda transitória de consciência, sem alterações macro ou microscópicas (SEIM III, 2007, SANDE & WEST, 2010). Vários mecanismos foram propostos para explicar a perda de consciência na concussão cerebral. Atualmente, a proposta aceita pela maioria dos autores está relacionada ao aparecimento de lesão axonal difusa no tronco encefálico. Este evento ocorre devido ao local ser o ponto de ancoragem do cérebro, e quando este realiza o movimento de rotação, a zona de maior movimento vai situar-se no mesencéfalo rostral e subtálamo, ocasionando lesões no Sistema Ativador Reticular Ascendente (SARA), o que justifica alteração no nível de consciência (HUNT *et al.*, 2004). Nas lesões em que as fibras nervosas sejam tracionadas ao invés de seccionadas, tem maior potencial de reversão (ROPPER & BROWN, 2005).

A laceração é a lesão cerebral primária mais grave (SANDE, 2012). A contusão é uma alteração que causa dano físico no parênquima cerebral e/ou na vascularização, podendo causar hemorragia parenquimatosa ou edema (SEIM III, 2007, LORENZ *et al.*, 2011). A contusão cerebral consiste em zonas de tecido lesionado, na qual a integridade da barreira hematoencefálica é comprometida, sendo criada uma zona heterogênea de parênquima lesionado e sangue extravasado circundado por edema. O edema proveniente de contusões graves é um dos principais fatores responsáveis pelo aumento da pressão intracraniana (PIC). Por vezes, várias regiões de contusão podem coalescer e originar hematomas intraparenquimatosos com efeito massa (LORENZ & KORNEGAY, 2004; VALADKA, 2004; ROPPER & BROWN, 2005).

As fraturas do crânio resultantes do TCE podem ser classificadas quanto ao seu padrão em depressão (cominutivas ou lineares) e localização e tipo (abertas ou fechadas) (PLATT & OLBY, 2004). Embora a presença e extensão das fraturas possam dar uma ideia da intensidade da força a que o encéfalo foi submetido, esta não pode ser usada para estimar a extensão da lesão cerebral subjacente. Sabe-se que o crânio, mesmo sendo uma estrutura rígida, é suficientemente elástico para sofrer um trauma e transmitir a energia ao encéfalo sem fraturar (ROPPER & BROWN, 2005).

Anatomicamente, a hemorragia pode localizar-se na região epidural, subdural, subaracnóideo ou intra-axial. A manifestação clínica assume várias formas, dependendo da dimensão, localização e das estruturas sobre as quais ocorre compressão. A localização mais

comum de hemorragia intracraniana é a subaracnóidea e a intra-axial (LORENZ *et al.*, 2011). As hemorragias subaracnóideas e intraventriculares se espalham e se tornam difusas, no entanto, na maioria dos casos não produzem efeito massa, sendo clinicamente menos importantes (DEWEY, 2003; ADAMO *et al.*, 2005; KITAGAWA *et al.*, 2005). Estas, quando graves, podem levar à oclusão vascular e consequente criação de zonas isquêmicas. Por vezes, as hemorragias intraventriculares podem resultar em hidrocefalia pós-traumática por obstrução ao fluxo do LCE (LORENZ & KORNEGAY, 2004; VALADKA, 2004). As lesões hemorrágicas ocorrem em mais que 10% dos animais com traumatismo leve e superior a 80% em lesões graves (DEWEY *et al.*, 1993; PLATT *et al.*, 2007).

Na lesão axonal difusa ocorrem danos ao axolema, desencadeando uma série de alterações que culminam com a separação física do axônio num segmento proximal e outro distal, o qual resulta em degeneração walleriana. Este evento ocorre durante a rotação súbita da cabeça no momento do trauma, e as forças que atuam ao longo dos eixos dos axônios dos neurônios podem comprometer a sua integridade. Quando um grande número de axônios é lesionado por este processo, podem ocorrer deficiências neurológicas bastante significativas. Não existe tratamento eficaz para a lesão axonal difusa, no entanto, caso o axônio seja lesionado, mas não seccionado, o tratamento correto pode levar a recuperação (MARIK *et al.*, 2002; VALADKA, 2004).

2.2.1.2 Lesões secundárias

As principais consequências das lesões secundárias são hemorragia, alteração vascular, edema com consequente aumento da pressão intracraniana (PIC) e comprometimento da barreira hematoencefálica (SANDE & WEST, 2010).

As lesões intracranianas secundárias são caracterizadas por aumentarem a atividade de neurotransmissores excitatórios, pela geração de espécies reativas de oxigênio e pela produção de citocinas pró-inflamatórias, os quais podem contribuir para o dano neuronal e morte celular. A formação de edema cerebral, aumento da pressão intracraniana (PIC), lesão da barreira hematoencefálica e alterações na vascularização cerebral segue a sequência de danos secundários do tecido neuronal (CHESNUT, 1997; DEWEY, 2000; FLETCHER & SYRING, 2009).

Imediatamente após o trauma, há liberação de neurotransmissores excitatórios (glutamato), o que resulta em atividade metabólica excessiva e depleção de ATP. A falha energética provoca um rompimento da homeostase de íons e um afluxo descontrolado de sódio e de cálcio nos neurônios, ocasionando edema celular (citotoxicidade) e mais

despolarização celular. Essa despolarização conduz a uma maior libertação de neurotransmissores excitatórios, como por exemplo, o glutamato. No entanto, o glutamato media os aumentos adicionais no cálcio intracelular. O acúmulo de cálcio no interior das células ativa numerosas enzimas intracelulares que causam um grave dano intracelular, (DEWEY, 2000; FLETCHER & SYRING, 2009): há o desencadeamento da cascata do ácido araquidônico, que culmina com a ativação da fosfolipase A2 e a via da xantina oxidase (DEWEY, 2003; MCMICHAEL & MOORE, 2004), e da cascata de coagulação. Nessa, ocorre a quebra da barreira hematoencefálica, e induz a produção do óxido nítrico (NO). O NO leva a uma vasodilatação excessiva, ocasionando a perda da autorregulação da pressão.

Os radicais livres são altamente reativos e provocam uma série de transformações bioquímicas, sendo a peroxidação lipídica e a nitração de proteínas os principais responsáveis pelo dano cerebral, causado por estas espécies reativas de oxigênio (HALL *et al.*, 2004).

O ferro é um cofator essencial na via da xantina oxidase e, algumas espécies de radicais livres, como o hidroxilo e o superóxido, são especialmente agressivas para membranas celulares ricas em gorduras poli-insaturadas e colesterol. O tecido cerebral é extremamente rico em ferro e as membranas celulares em altos níveis de gorduras poli-insaturadas e colesterol, associado a existência de hemorragias intracranianas que fornecem grandes quantidades de ferro. Devido a isso, os radicais livres têm grande importância na lesão cerebral secundária (BROWN & HALL, 1992; FLETCHER & SYRING, 2009).

A maioria destes mediadores de dano tecidual perpetua a sua própria produção, assim como a produção de outros mediadores. A hipotensão e hipoxemia são duas condições extracranianas muito comuns no paciente traumatizado e, quando não resolvidas rapidamente, agravam a isquemia cerebral e aceleram a lesão secundária (DEWEY, 2003). A manutenção de um ambiente isquêmico acentua os processos acima descritos e desencadeia uma resposta simpático-adrenal. Esta resposta vai ocasionar um aumento de glicose sérica. Alguns estudos sugerem que a hiperglicemia potencializa a evolução da lesão secundária. O mecanismo mais citado para explicar este fenômeno é o aumento da acidose cerebral devido à maior disponibilidade de substrato para a glicólise anaeróbia. A queda do pH, devido ao acúmulo de ácido láctico, é citotóxico para os neurónios e células da glia (SYRING *et al.*, 2001; FLETCHER & SYRING, 2009).

Todos estes processos culminam no aumento da pressão intracraniana e comprometem a perfusão cerebral, tendo como consequência, a oxigenação deficiente dos tecidos e perpetuação dos eventos descritos (FLETCHER & SYRING, 2009; SANDE & WEST, 2010).

2.2.2 Edema cerebral

O aumento do volume cerebral pode ocorrer pelo crescimento anormal de um tecido (tumores), pelo aparecimento de uma resposta inflamatória em resposta a um agente infeccioso (abscesso ou granulomas) ou pelo acúmulo de líquido nos espaços intersticial e/ou intracelular. Este acúmulo é denominado edema cerebral, e resulta do funcionamento inadequado dos mecanismos de transporte da água e de eletrólitos entre os capilares e espaços extra e intracelular. De acordo com o mecanismo de formação, pode ser denominado edema vasogênico, citotóxico e intersticial (LORENZ *et al.*, 2011).

O edema vasogênico resulta de lesão da barreira hematoencefálica (LORENZ *et al.*, 2011), que permite o fluxo de água, sódio e proteína para o interior do espaço intersticial. A taxa de formação do edema aumenta devido à hipertensão arterial e ao aumento da temperatura corporal. Fatores inflamatórios que aumentam a permeabilidade vascular podem contribuir para este processo (SAFAR, 1997).

O edema citotóxico resulta em acúmulo de líquido em neurônios e astrócitos, cuja causa é a ausência do aporte de energia, que interfere com os mecanismos da bomba iônica na membrana celular, levando ao acúmulo de Na^+ intracelular e consequente edema. Em contraste ao edema cerebral vasogênico, esse tipo de edema ocorre independente da integridade da barreira hematoencefálica (UNTERBERG *et al.*, 2004). O edema citotóxico é encontrado frequentemente ao redor de contusões cerebrais ou no território do infarto vascular (SAFAR, 1997).

O edema intersticial ocorre em consequência da obstrução do fluxo de LCE, como ocorre na hidrocefalia hipertensiva. O aumento da pressão intraventricular força a infiltração do LCE no tecido periventricular (SAFAR, 1997).

2.2.3 Pressão intracraniana

A Pressão intracraniana (PIC) é a pressão exercida entre os tecidos, os fluidos intracranianos e a parede do crânio. A doutrina Monroe-Kellie afirma que o crânio é um compartimento rígido que contém três componentes: o parênquima encefálico, o sangue arterial e venoso e o líquido cerebrospinal (LCE). Em circunstâncias normais, estes componentes existem num estado de equilíbrio dinâmico balanceado. Caso ocorra um aumento de algum destes compartimentos, como acontece quando ocorrem hemorragias, hematomas intracranianos ou edema cerebral, os outros componentes terão que se acomodar, ou seja, diminuir de volume. Isto resulta na saída de LCE e sangue do encéfalo, devido a vasoconstrição, a diminuição da produção e/ou no aumento da absorção de LCE. Portanto, a

estabilidade fisiológica da PIC depende do equilíbrio volumétrico entre os elementos do conteúdo craniano (RASLAN & BHARDWAJ, 2007).

A esta capacidade de acomodação, dá-se o nome de complacência intracraniana, a qual expressa o aumento de pressão por unidade de aumento de volume. Inicialmente e durante um período indeterminado de tempo, este mecanismo compensatório é suficiente para manter a PIC dentro dos valores normais. No entanto, existem limitações, pois à medida que aumenta a PIC a complacência cerebral diminui. Caso o volume intracraniano aumente para além destas limitações, verificam-se elevações na PIC, progressivamente maiores, por unidade de volume. No caso do TCE, este mecanismo é rapidamente esgotado, o que significa que pequenos aumentos de volume vão levar a um aumento excessivo da pressão intracraniana, com manifestações clínicas imediatas (PLATT, 2005; RASLAN & BHARDWAJ, 2007).

A elevação da PIC possui uma importância enorme, haja vista ser um dos principais determinantes do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), que é o responsável pela oxigenação e nutrição do cérebro. O FSC refere-se ao volume de sangue que atravessa a vascularização cerebral por unidade de tempo, tendo como força impulsionadora a pressão de perfusão cerebral e como força opositora a PIC (FREEMAN & PLATT, 2011).

O FSC é diretamente proporcional à pressão de perfusão cerebral (PPC) e inversamente proporcional à resistência vascular cerebral (RVC). A PPC é igual a pressão arterial média (PAM) menos a pressão venosa. Devido à dificuldade de aferir a pressão venosa nos seios e essa ser similar à PIC, considera-se a PPC igual à diferença entre a PAM e a PIC. Portanto, se tem as formulas:

$$\text{FSC} = \frac{\text{PPC}}{\text{RVC}}$$

$$\text{PPC} = \text{PAM} - \text{PIC}$$

De acordo com as fórmulas, pode-se concluir que quanto maior a PIC, menor será a PPC e conseqüentemente menor será o FSC, o que explica aumentos significativos de PIC e declínio do quadro clínico pós-trauma (BAGLEY, 1996; DEWEY, 2003; PLATT, 2005).

O processo de compensação, denominado também de autorregulação, frequentemente ocorre devido a diminuição do volume de LCE e sangue, uma vez que a massa encefálica é menos compressível. Cerca de 30% da capacidade de diminuição do volume intracraniano é representada pelo LCE, que pode ser deslocado para o espaço subaracnóideo ou ser absorvido

pelas granulações aracnóides. Já o sangue venoso é redirecionado para fora do encéfalo, ocorrendo a diminuição do FSC e a compensação da elevação da PIC (FREEMAN & PLATT, 2011). Porém, esse mecanismo de autorregulação é limitado e quando se esgota ocorre o aumento da PIC (ENRIONE, 2001).

A PIC acima dos valores normais pode desencadear uma resposta isquêmica encefálica, também denominada de reflexo de *Cushing*. O aumento na PIC resulta em diminuição do FSC, o que leva a aumento de CO₂ que é localmente detectado no centro vasomotor. O centro vasomotor inicia uma resposta do sistema nervoso simpático, levando a uma pressão arterial média elevada, na tentativa de aumentar a PPC. A hipertensão arterial sistêmica é detectada por barorreceptores, localizado nas paredes das artérias carótidas e arco aórtico, resultando em uma bradicardia reflexa (GUYTON & HALL, 2006).

As alterações sistêmicas secundárias à lesão cerebral incluem hipotensão, hipóxia, hipo ou hiperglicemia, hipo ou hipercapnia, e hipertermia (DEWEY, 2000; FLETCHER & SYRING, 2009). Estes eventos podem resultar no agravamento da lesão cerebral, como resultado de uma perfusão cerebral comprometida.

O trauma cranioencefálico constitui a causa mais comum do aumento da PIC. O volume intracraniano aumenta pela presença do edema cerebral, dos hematomas intracranianos e/ou pela perda da autorregulação (MARMAROU *et al.*, 1997).

O valor limite a partir do qual a PIC se torna patológica, em cães e gatos, ainda não é bem determinado (BAGLEY *et al.*, 1996). A incerteza que rodeia este limiar está relacionada com a utilização escassa da monitoração da PIC na medicina veterinária, a inconsistência entre os vários mecanismos de monitoração e também com a variação normal do valor basal da PIC. Porém, admite-se valores normais da PIC entre 5 a 12 mmHg em cães e gatos (FREEMAN & PLATT, 2011).

Na maioria dos estudos em humanos, a PIC acima de 15-20 mmHg é considerada elevada. No entanto, o comprometimento significativo do FSC pode não surgir até que se atinjam pressões na ordem dos 30 mmHg (BAGLEY, 1996; VALADKA, 2004). Bagley *et al.* (1996) relataram casos de cães que apresentaram recuperação da lesão cerebral, cuja PIC atingiu 40 mmHg.

2.2.4 Pressão de perfusão cerebral

A pressão de perfusão cerebral (PPC) é uma força motriz importante do LCE e grande parte dos cuidados nos pacientes com TCE depende da manutenção adequada da PPC. Para

determinar os valores da PPC é imprescindível aferir os valores da pressão arterial média (PAM) e da PIC, ou seja, o cálculo do PPC exige a monitoração da PIC.

A PAM é facilmente aferida e de uso rotineiro, no qual é realizado pelo método invasivo ou não invasivo. A mensuração invasiva envolve canulação arterial com um cateter heparinizado, conectado a um manômetro aneróide que indique a pressão média, ou a um transdutor que permita a visualização da curva de pressão (MUCHA & CAMACHO, 2003). Nos métodos indiretos ou não-invasivos são empregados o auscultatório, ultrassom Doppler, testes oscilométricos e fotopletismográficos (BROWN & HENIK, 2002).

O método direto ou invasivo, caracteriza-se por ser um método cruento, porém é considerado o “padrão ouro” (BROWN & HENIK, 2002) por possibilitar a obtenção de valores mais precisos (MUCHA & CAMACHO, 2003).

Em condições fisiológicas normais no cão, a PPC é de 70-85mmHg, embora a PPC possa variar em até 30 mmHg (BAGLEY *et al.*, 1996; ADEODATO *et al.*, 2005, PLATT, 2005). No entanto, a hipóxia cerebral pode ocorrer apesar de uma adequada PPC (STIEFEL *et al.*, 2006) e, ao aumentar a PPC, nem sempre se traduz em melhores resultados (ROBERTSON *et al.*, 1999). Além disso, o valor adequado da PPC é controverso, e pode variar em entre os pacientes e ao longo do tempo, enquanto que a relação entre a PIC e a PPC depende, em parte, do estado de autorregulação (VESPA, 2003).

Estudos clínicos em humanos, sugerem que a incidência de desfecho favorável após o TCE é aumentada quando PPC mediana está próximo do valor ideal (ARIES *et al.*, 2012), traduzindo a importância da sua aferição durante o tratamento do TCE.

2.2.5 Indicações para a avaliação da PIC

A monitoração contínua da PIC é rotineiramente utilizada na medicina humana para a avaliação de pacientes com sinais clínicos sugestivos de hipertensão intracraniana (BULLOCK *et al.*, 1996), no entanto ainda existem poucos dados sobre sua utilização na medicina veterinária.

O valor real da PIC é sempre determinado de forma invasiva e a indicação de sua aferição depende de uma avaliação de risco/benefício para o paciente. Em pacientes humanos, ela é indicada nos casos de traumatismo craniano grave com suspeita de aumento da PIC, seja pelas imagens obtidas pela Tomografia Computadorizada, por um quadro clínico grave e/ou pontuação da Escala de Coma de Glasgow inferior a oito pontos (MARMAROU & TABADDOR, 1993; LEE & HOFF, 1996). Na medicina veterinária ainda não há muitos dados, que indiquem em quais pacientes deve ser realizada a monitoração da PIC.

O exame clínico e o neurológico auxiliam na avaliação da possibilidade de aumento da PIC. O padrão respiratório também pode apresentar alterações com a PIC elevada, no qual pode se observar a respiração de Biot. Esta é determinada por apresentar períodos de apneia alternados com 4-5 inspirações de igual profundidade e é o padrão mais observado em pacientes com PIC elevada. No entanto, à medida que ocorre a herniação do encéfalo, outros padrões são observados, como a hiperventilação neurogênica central (lesão do mesencéfalo); respiração apnêustica (lesão da ponte) e respiração atáxica (lesão do bulbo) (PLATT & OLBY, 2004; ADEODATO *et al.*, 2005).

Outros sinais podem indicar aumento da PIC, como o aparecimento do reflexo de *Cushing*, a deterioração do estado de consciência com progressão para o estupor e coma e rigidez de decerebração e midríase bilateral não responsiva (PLATT & OLBY, 2004).

2.2.6 Exame Neurológico

A avaliação neurológica inicial inclui a avaliação do estado de consciência, o padrão de respiração, o tamanho das pupilas e capacidade de resposta a incidência a luz, a posição e os movimentos oculares e atividades motoras. Um sistema de pontuação pode ser utilizado para facilitar a decisão quanto ao tratamento e permite as avaliações seriadas do paciente (PLATT *et al.*, 2001; PLATT, 2009). Em pacientes humanos é utilizada a Escala de Coma de Glasgow. Na medicina veterinária tem sido utilizada a Escala de Coma de Glasgow Modificada (ECGM), com o objetivo de estimar o prognóstico de sobrevivência ao longo de um período de 48 horas (PLATT *et al.*, 2001).

A ECGM avalia três parâmetros, o nível de consciência, atividade motora e os reflexos do tronco encefálico, atribuindo-se uma pontuação de um a seis para cada categoria, totalizando uma pontuação de 3-18. Pontuações mais elevadas (entre 15 e 18) correlacionam-se com melhor prognóstico (PLATT *et al.*, 2001).

O nível de consciência é uma avaliação subjetiva confiável da função encefálica após o trauma craniano, fornecendo informações sobre as capacidades funcionais do córtex cerebral e da ativação do sistema reticular ascendente (SARA) no tronco encefálico. Pacientes que se apresentam em coma geralmente apresentam anormalidades bilaterais em todo o encéfalo, ou do tronco encefálico (PLATT *et al.*, 2001; PLATT, 2009; JOHNSON & MURTAUGH, 2000).

A atividade motora pode ser afetada por alteração no nível de consciência e na postura, como é o caso de pacientes com rigidez por descerebração e descerebelação. A rigidez por descerebração é caracterizada por opistótono com hiperextensão dos quatro membros e

alteração no nível de consciência, devido a lesão na região tálamo-cortical. Já na rigidez por descerebelação observa-se por flexão dos membros pélvicos, extensão dos membros torácicos e sem alteração do nível de consciência, e a lesão está localizada no cerebelo (PLATT *et al.*, 2001; JOHNSON & MURTAUGH, 2000, LOREZ *et al.*, 2011).

O exame neurológico e o oftalmológico são fundamentais para avaliar os reflexos do tronco encefálico. A avaliação ocular concomitantemente é indispensável para avaliação adequada. A resposta pupilar adequada à luz indica uma função adequada do tronco encefálico rostral, quiasma óptico, nervos ópticos e retina (PLATT *et al.*, 2001). Aumentos leves na PIC podem ocasionar miose, pois a influência do neurônio motor superior sobre o nervo oculomotor é perdida e o excesso de estímulo parassimpático vai ocasionar a contração do esfíncter pupilar. No caso de herniação transtentorial unilateral, a pupila ipsilateral pode tornar-se midriática e não responsiva à luz, devido à compressão das fibras parassimpáticas (as mais periféricas) do nervo oculomotor. A PIC aumentada leva à compressão das fibras motoras (mais profundas) do nervo oculomotor, que resulta no aparecimento de estrabismo ventrolateral. À medida que a pressão sobre o mesencéfalo aumenta, ambas as pupilas irão se tornar centrais, não responsivas e de tamanho normal ou dilatado (DELAHUNTA, 1983; DEWEY *et al.*, 1992; PLATT & OLBY, 2004). No entanto, existe uma limitação de dados disponíveis correlacionando a sobrevivência com uma pontuação numérica, no qual a ECGM pode ser melhor utilizada como uma avaliação objetiva da progressão dos sinais neurológicos e não como um indicador de prognóstico (PLATT *et al.*, 2001).

2.2.7 Método de avaliação da PIC

A monitoração da PIC e da PPC deve ser considerada em todos os pacientes com TCE grave. Há técnicas não invasivas e invasivas para aferir a PIC (BRATTON *et al.*, 2007).

Uma variedade de métodos de mensuração não invasiva da PIC tem sido estudada, incluindo a ultrassonografia por Doppler transcraniana (BEHRENS *et al.*, 2010; BRANDI *et al.*, 2010), diâmetro do nervo óptico (SOLDATOS *et al.*, 2008; RAJAJEE *et al.*, 2011), fundoscopia da papila óptica (SINCLAIR *et al.*, 2012) e descolamento da membrana timpânica (SHIMBLES *et al.*, 2005). Todas essas técnicas são sujeitas a artefatos, e têm sido estudadas em pequenos números de pacientes, no qual exigem conhecimentos significativos para executá-las e se limitam apenas à correlação com monitoração da PIC de forma invasiva (HALLMAN & JOFFE, 2013).

A PIC é monitorada de forma invasiva com cateter ventricular ou mediante a um monitor intraparenquimatoso (BRATTON *et al.*, 2007; SMITH, 2008). Atualmente, vários

sistemas são comercialmente disponíveis permitindo a monitoração. De acordo com a natureza do cateter transdutor, os sistemas podem ser separados em duas classes: os fluidos acoplados e os não-fluidos acoplados. Os primeiros são preenchidos por líquido em toda a extensão do cateter, a pressão é transmitida pelo fluido até o transdutor, já na segunda classe descarta-se essa necessidade (MILLER *et al.*, 1995).

Inúmeros dispositivos não-fluido acoplados foram desenvolvidos utilizando transdutores eletrônicos miniaturizados ou com a fibra ótica conectados a um sensor externo, que avalia as alterações na reflexão da luz convertendo-as em registro de pressão. Devido ao fato de dispensarem o preenchimento do cateter com líquido, esses sistemas possibilitam a aferição da PIC com cateter de localização intraparenquimatosa, o que torna desnecessário a punção ventricular (HERMANN & SPIEGELBERG, 1993).

Os dispositivos para a monitoração intraparenquimatosa da PIC são fáceis de serem aplicados e de fornecer a mensuração contínua, comparados aos intraventriculares. Existem várias tecnologias intraparenquimatosas diferentes, como exemplo a fibra ótica, medidor de tensão e as pneumáticas. Estes dispositivos são geralmente aplicados através de um pequeno orifício por trepanação do crânio, sendo inserido na substância branca do lobo cerebral frontal não dominante, em lesões difusas, ou no parênquima pericontusional, em lesão cerebral focal (LAVINIO & MENON, 2011). As sondas de pressão intraparenquimatosa, colocadas no hemisfério contralateral a um hematoma intracerebral, podem subestimar drasticamente a PIC, como também em caso de hérnia cerebral transtentorial (DAHLQVIST, 2010).

O método de monitoração intraparenquimatosa permite o monitoramento simultâneo da PIC, da microdiálise cerebral e da oxigenação do tecido (HUTCHINSON *et al.*, 2000). No entanto, eles são mais caros, têm um tempo de permanência mais curto, e acredita-se que sejam menos confiáveis do que o método de monitoração intraventricular (FARAHVAR *et al.*, 2011).

O método intraventricular é considerado o “padrão ouro” para a monitoração da PIC (MANIKER *et al.*, 2006) e deve ser realizado, preferencialmente, ipsilateralmente à lesão. Este método permite a aferição precisa da PIC e também apresenta a vantagem de permitir a drenagem terapêutica do LCE (SMITH, 2008).

Os métodos de monitoração da PIC intraventricular são realizados por tecnologia de fibra ótica (monitor Camino ou o Ventrix - Integra Neuro-sciences, Plainsboro, NJ, USA), transdutor na ponta de um eletrodo (microsensor Codman - Raynham, MA, EUA), sensor de PIC Spiegelberg (Spiegelberg, Hamburgo, Alemanha), sensor de PIC Raumedic e por dreno ventricular acoplado a um transdutor externo por monitor multiparamétrico (ROUX, 2013).

Os drenos ventriculares externos podem ser colocados no interior do ventrículo por meio de uma craniotomia, ou por pequenos orifícios feitos com o micromotor. Ventrículos de tamanho normal geralmente são perfurados à mão livre, enquanto ventrículos de menor diâmetro podem ser localizados de forma mais confiável usando o ultrassom ou a orientação estereotáxica (ROSS & EYNON, 2005).

Os cateteres ventriculares acoplados a um transdutor de pressão externo podem ser recalibrados a qualquer momento e a obstrução do dreno impossibilita ou torna o registro impreciso. O transdutor externo deve ser mantido num ponto de referência fixo, em relação à cabeça do paciente, para não ocorrer erros de medida (BRATTON *et al.*, 2007).

A ventriculostomia ou drenagem ventricular externa para monitorar a PIC, também permite realizar a drenagem terapêutica do LCE para controlar a PIC elevada (TIMOFEEV *et al.*, 2008). No entanto, este método pode ser difícil de ser executado em pacientes com TCE, devido ao pequeno tamanho dos ventrículos ou deslocamento do mesmo, secundário à lesão (ROUX, 2013).

Segundo Giugno *et al.* (2003), o cateter de drenagem ventricular acoplado a um transdutor de pressão é o método mais preciso, confiável, de menor custo para a monitorização da PIC e oferece a possibilidade terapêutica de drenagem líquórica. A utilização de cateteres de fibra óptica ou eletrodos com transdutores de pressão na ponta, colocados no interior do dreno ventricular, oferecem benefícios semelhantes, porém a um custo maior (ROUX, 2013).

As três principais complicações associadas à inserção de cateteres intraventriculares são: hemorragia intracraniana, infecção e obstrução (LI *et al.*, 2010). Binz *et al.* (2009) observaram complicações hemorrágicas associadas a cateteres intraventriculares em 5,7% dos pacientes avaliados, porém esta foi clinicamente significativa em menos de 1%. O hematoma subdural é outra possível complicação (LANG *et al.* 2012).

O sangramento tardio, devido a um aneurisma cerebral rompido, pode ocorrer após a inserção de um cateter intraventricular, possivelmente devido a mudanças nos gradientes de pressão através da parede do aneurisma em humanos (GIGANTE *et al.*, 2010).

A infecção relacionada à inserção de cateteres intraventriculares é outra complicação potencial, que pode resultar em ventriculite, meningite, formação de abscesso cerebral e empiema. Em humanos, a taxa de infecção associada a cateteres intraventriculares varia entre 0% e 22% (PARK *et al.*, 2004; DASIC *et al.*, 2006; DEY *et al.*, 2012). A infecção do cateter pode ser minimizada garantindo uma técnica de inserção de cateter estéril com confecção de

túnel subcutâneo e administração de antibiótico (GUTIERREZ-GONZALEZ & BOTO, 2010).

Após concluir a monitoração da PIC, a ponta do cateter intraventricular deve ser removida e enviada para o exame de cultura bacteriana e testes de sensibilidade aos antibióticos, pois com base na análise microbiológica, o clínico pode se orientar para determinar a adequada conduta terapêutica (HETEM *et al.*, 2010).

Uma medida isolada da PIC não é adequada para a avaliação. A maneira ideal de avaliação é por meio do seu registro contínuo, pois dessa forma podem ser observadas não somente as suas variações quantitativas, mas também o aspecto morfológico do traçado, que pode indicar anormalidades. Outros fatores que reforçam a necessidade de monitoração contínua são a ocorrência de eventos episódicos que podem elevar a PIC instantaneamente, como o aumento da pressão intratorácica devido ao ventilador dessincronizado, as manobras respiratórias e a tosse (LAVINIO & MENON, 2011).

O tempo mínimo de monitoramento para determinar os valores da PIC é em média 10 minutos, para evitar conclusões indevidas e condutas terapêuticas desnecessárias. O tempo de monitoração é individual, deve ser mantido de acordo com o curso da PIC e a recuperação neurológica do paciente. No entanto, quando for observada a PIC estável ao longo de um período de 24 horas, o dispositivo de monitorização pode ser removido (BREMNER *et al.*, 2010).

Há poucos estudos relatando o uso de monitoramento da PIC na Medicina Veterinária. Um mecanismo de fibra óptica já testado em cães e gatos mostrou ser confiável e de fácil aplicação (BAGLEY, 1996), porém, o custo extremamente elevado deste método, torna muito difícil a utilização em pacientes veterinários. Outro sistema de monitorização de PIC, de colocação epidural, relativamente barato e facilmente implantável, foi testado em gatos normais, e mostrou ter uma eficácia semelhante ao sistema de fibra óptica (BAGLEY, 1996; DEWEY, 2003, PLATT, 2005).

2.2.8 Tratamento

Existem várias recomendações para o tratamento da vítima de traumatismo cranioencefálico, a maioria das quais permanece controversas. A falta de dados na Medicina Veterinária não permite a formulação de um protocolo objetivo, sendo necessário recorrer à informação disponível no campo da medicina humana.

A estabilização sistêmica deve ser determinada em primeiro lugar, seguida de terapias voltadas para a estabilização intracraniana. Estabilização sistêmica envolve a correção dos

déficits de perfusão tecidual, geralmente como resultado de hipovolemia, otimizando a oxigenação sistêmica e a ventilação (FLETCHER & SYRING, 2009).

Atualmente, há duas abordagens terapêuticas diferentes para o TCE. A mais tradicional, está direcionada para a redução da PIC e inclui terapêuticas como a hiperventilação controlada, a administração de agentes hiperosmolares e administração de doses elevadas de barbitúricos. A outra está direcionada para a manutenção da PPC com recurso de vasopressores e fluidoterapia, rejeitando terapêuticas que possam comprometer o FSC, tais como a hiperventilação e a hipotermia. A melhor abordagem ao tratamento ainda não está bem determinada (HUANG *et al.*, 2005).

Pacientes com TCE são melhor tratados quando os valores do FSC são obtidos. Para isso é imprescindível determinar os valores da PAM e da PIC. A aferição da PAM é fácil e realizada de forma rotineira em cães e gatos. Porém a monitoração da PIC, na medicina veterinária, ainda não é utilizada na maioria dos hospitais e clínicas veterinárias no Brasil.

O diagnóstico clínico do aumento dos valores da PIC em pacientes com TCE é difícil e impreciso, sendo indicada a monitoração da PIC invasiva para poder ter melhor êxito no tratamento destes pacientes. A monitoração da PIC permite a adoção de medidas terapêuticas tão logo algum aumento de pressão seja observado (ADEODATO *et al.*, 2005).

As opções terapêuticas para pacientes com TCE são o tratamento clínico e cirúrgico. O tratamento clínico deve ser realizado em todos os pacientes com histórico de TCE. Já o tratamento cirúrgico é indicado nos casos de fraturas de crânio, pacientes com deterioração neurológica a despeito do tratamento médico e presença de hematoma (ADEODATO, 2005; FREEMAN & PLATT, 2011).

2.2.9 Modelos experimentais de TCE

A finalidade dos modelos experimentais de lesão cerebral traumática são reproduzir certos componentes ou fases patológicas do trauma clínico em animais experimentais, com o objetivo de conhecer a fisiopatologia da afecção, meios diagnósticos e/ou investigar diferentes alternativas terapêuticas (LIGHTHALL & ANDERSON, 1994).

Independentemente dos objetivos, é fundamental que o modelo experimental escolhido satisfaça os seguintes critérios: 1) a força mecânica usada para induzir lesão seja controlada, reprodutível e quantificável, 2) a lesão resultante seja reprodutível, quantificável e mimetize as observadas na prática clínica; 3) o resultado da lesão, avaliado por parâmetros morfológicos, fisiológicos, bioquímicos ou comportamentais esteja relacionada com a força

mecânica causada pelo trauma experimental; 4) a intensidade da força mecânica utilizada para causar ferimentos deve prever a gravidade do resultado (CERNAK, 2005).

Os modelos experimentais de TCE são definidos de acordo com as categorias: deformação cerebral direta, aceleração de impacto e aceleração inercial. Os modelos experimentais que utilizam gases, líquidos e corpos rígidos são separados entre aqueles que se aplicam impacto direto (invasiva) no cérebro através de uma craniotomia e aqueles que causam a aceleração dos conteúdos intracranianos, sendo o impacto aplicado no exterior da cabeça (aceleração de impacto). Além disso, há os modelos de inércia que permitem translação e/ou aceleração de rotação pelo impacto indireto (aceleração inercial) (O'CONNOR, 2011).

Os modelos experimentais mais empregados para mimetizar pacientes submetidos ao TCE são a redução da complacência e da pressão de perfusão encefálica. O modelo de redução de complacência é obtido com a insuflação gradual de balão localizado no compartimento intracraniano (extradural, subdural ou intraventricular). E o segundo modelo consiste no estabelecimento de lesão encefálica focal obtida por meio de resfriamento intenso (lesão criogênica) (MIZUMOTO, 2005).

A hipóxia, a isquemia, a hipovolemia e a hipotensão frequentemente acompanham a lesão cerebral traumática em animais (ISHIGE *et al.*, 1988; CHEN *et al.* 1998) e seres humanos (CHESNUT, 1995; MANLEY *et al.*, 2001). A combinação dessas condições patológicas agravam os resultados funcionais e aumentam a mortalidade (CHESNUT, 1995; MANLEY *et al.*, 2001). Modelos experimentais que associam o traumatismo cranioencefálico aos insultos secundários foram projetados utilizando rato (BEAUMONT *et al.*, 2002), gato (ZAUNER *et al.*, 2002) e suíno (STERN *et al.*, 2000) como modelo experimental.

Modelos experimentais de TCE combinados são ferramentas valiosas para avaliar as consequências e os mecanismos de insultos secundários após o TCE. Tomados em conjunto, estes modelos podem ser recomendados como padrão-ouro para a pesquisa em lesões neurológicas traumáticas (MANLEY *et al.*, 2001).

2.2.9.1 Modelo experimental de TCE por balão epidural

O modelo experimental por balão é obtido com a insuflação gradual de balão localizado no compartimento intracraniano (epidural, subdural ou intraventricular). Para a realização deste modelo experimental é necessária a realização prévia de craniotomia, seguido da introdução de cateter balão. Para a realização da compressão poderá utilizar-se a sonda de

Foley (ABE *et al.*, 1984; MIZUMOTO *et al.*, 2005) ou o cateter de Fogarty (DOUZINAS *et al.*, 1999; CAGAVI *et al.*, 2004)

O cateter de *Fogarty 4Fr* é flexível, constituído de poliuretano, descartável, estéril, que contém um balão de látex na sua extremidade que pode ser inflado com ar ou solução salina. Na medicina, ele é utilizado principalmente em cirurgias de embolectomias (VANICKY *et al.*, 2001).

No estudo de Cagavi *et al.* (2004), foi utilizado o modelo experimental de TCE por balão epidural em coelhos, com o objetivo de avaliar a pressão intracraniana e a temperatura de dispersão após a compressão do balão epidural. Para a realização da compressão foi utilizado o cateter de embolectomia de Fogarty *4Fr* e inflou-se o balão com 0,3 ml e 0,6 ml utilizando solução salina, permanecendo este inflado durante quinze minutos. O valor da PIC intraventricular nos coelhos, antes de submetê-los ao modelo experimental de trauma, foram 12,7 mmHg. No grupo em que o balão foi inflado com 0,3 ml de solução salina, observou-se o valor de 29,7 mmHg e quando inflado o balão com 0,6 ml o valor da PIC foi 84,1 mmHg. Os valores da PIC não apresentaram variações significativas entre os indivíduos do mesmo grupo.

A principal vantagem deste método consiste em aumentar a PIC de modo controlável, permitindo manter a intensidade em valor e tempo desejados (LEECH & MILLER, 1974), o que facilita o estudo da complacência e da perfusão encefálica. Contudo, apesar de ser possível atingir valores de PIC (LANGFITT *et al.*, 1965), a lesão da barreira hematoencefálica (BHE) não é tão pronunciada como em outros modelos ou como no próprio TCE (CLUBB *et al.*, 1980), o que é uma característica desvantajosa desse modelo.

Uma precaução que deve ser tomada neste modelo experimental, diz respeito à insuflação demasiada do balão subdural, pois eventualmente pode deslocar as estruturas adjacentes, causando hemorragia meníngea, herniação, ingurgitamento do sistema venoso e hidrocefalia por obstrução da drenagem de LCE (JOHNSTON & ROWAN, 1974).

ARTIGO 1

EPILEPSIA EM CÃES: 66 CASOS (2005-2010)

Graciane Aiello, Rosmarine Passos dos Santos, Diego Vilibaldo Beckmann, Amanda Oliveira de Andrades, Angel Ripplinger, Ana Paula da Silva e Alexandre Mazzanti.

(Artigo publicado na revista **Pesquisa Veterinária Brasileira**)

Pesq. Vet. Bras. 32(4):347-351, abril 2012.

Epilepsia em cães: 66 casos (2005-2010)**Epilepsy in dogs: 66 cases (2005-2010)**

Graciane Aiello¹, Rosmarini P. Santos¹, Diego V. Beckmann¹, Amanda O. Andrades¹, Angel Ripplinger², Ana P. da Silva¹ e Alexandre Mazzanti^{3*}

RESUMO O objetivo deste estudo foi identificar cães com epilepsia e obter informações a respeito da raça, do sexo, da idade, da classificação da epilepsia e da crise convulsiva, dos estágios e do período de ocorrência das crises convulsivas. Em 66,7% (44/66) dos cães a epilepsia foi primária, em 21,2% (14/66) sintomática e em 12,1% (8/66) provavelmente sintomática. Os cães sem raça definida (27%) foram os mais acometidos e a faixa etária predominou entre um e cinco anos de idade. A crise convulsiva generalizada tônico-clônica (66,7%) foi a mais observada, a procura pelo dono (72,7%) no período pré-ictal e o andar compulsivo (60,5%) no período pós-ictal foram os sinais mais encontrados e a ocorrência das crises convulsivas foi maior no período noturno (79,2%).

TERMOS DE INDEXAÇÃO: doenças de cães, epilepsia, convulsão, neurologia.

ABSTRACT

The objective of this study was to identify dogs with epilepsy and to obtain information about breed, sex, age, classification of the epilepsy and the seizures, as well as the stage and time of occurrence of the seizures. Epilepsy was primary in 66.7% (44/66) of dogs, symptomatic in 21.2% (14/66), and probably symptomatic in 12.1% (8/66). Crossbred dogs (27%) were the most affected and the predominant age group ranged from one to five years; the generalized tonic-clonic seizures (66.7%) were the most frequent presentation. The search for the owner (72.7%) during the preictal period and the compulsive walking (60.5%) in post-

ictal period were the more frequent signs observed in the affected dogs, and the occurrence of seizures was higher at night (79.2%).

INDEX TERMS: Diseases of dogs, epilepsy, seizure, neurology.

INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma doença caracterizada por crises convulsivas recidivantes, com ou sem perda de consciência e de manifestações clínicas variáveis (Platt et al. 2006, De Lahunta & Glass 2008) cuja causa é de origem intracraniana (Thomas 2010). Ela pode ser idiopática ou primária, sintomática ou secundária e provavelmente sintomática ou criptogênica (Berendt & Gram 1999). As causas de epilepsia sintomática incluem neoplasmas, encefalites, traumas, doenças vasculares e hidrocefalia (Thomas, 2003). Vários trabalhos retrospectivos internacionais são encontrados sobre epilepsia em cães (Heynold et al. 1997, Jaggy & Bernardini 1998, Berendt & Gram 1999, Pákozdy et al. 2008, Zimmermann et al. 2009, Thomas 2010).

Devido à escassez sobre estudos retrospectivos de epilepsia no Brasil, o objetivo desse estudo foi identificar cães com epilepsia atendidos no Hospital Veterinário Universitário (HVU), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), entre janeiro de 2005 a dezembro de 2010 e obter informações a respeito da raça, do sexo, da idade, da classificação da epilepsia e da crise convulsiva, dos estágios e do período de ocorrência das crises convulsivas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os arquivos do Serviço de Neurologia do HVU-UFSM na procura de cães com epilepsia, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2010 e incluídos somente aqueles

com crises convulsivas recidivantes de origem intracraniana com história clínica, sinais clínicos, exames neurológico e complementares, como hemograma, bioquímica clínica, análise de líquido, ultrassonografia abdominal e radiografia torácica. A faixa etária dos cães foi classificada em <1 ano, entre 1 e 5 anos, entre 6 e 10 anos e acima de 10 anos.

Durante o primeiro atendimento, foram realizadas perguntas sobre alterações comportamentais antes das crises convulsivas (fase pré-ictal) como procura pelo dono, esconder, apatia, agitação e vocalização, histórico familiar (pais e irmãos), perda da consciência durante as crises convulsivas, tipos de crise convulsiva generalizada (tônico, clônico ou tônico-clônico) ou parcial, período de ocorrência da crise (manhã, tarde e noite), envolvimento do sistema nervoso autônomo como vômito, micção, defecação e sialorreia. Mesmo com as informações, as crises convulsivas foram confirmadas se o paciente a tivesse no momento da consulta ou por avaliação do filme após a gravação realizada pelo proprietário (Heynold et al. 1997).

Foi feito exame neurológico em todos os cães, no qual foi compreendido pela avaliação do estado mental, locomoção, reações posturais e nervos cranianos no período interictal e decorridos 24 horas da crise convulsiva. Nos cães que apresentaram alterações no exame neurológico foi feita coleta de líquido sob anestesia geral inalatória. Nos pacientes que morreram ou foram submetidos à eutanásia por solicitação do proprietário, foi realizado necropsia com o consentimento dos mesmos.

A epilepsia foi classificada quanto à etiologia em idiopática ou primária quando não foi determinada a causa da crise convulsiva, não apresentava alteração no exame neurológico no período interictal e estava sob acompanhamento por um período mínimo de 9 meses; sintomática ou secundária quando havia alterações no exame neurológico e/ou laboratoriais (líquor) e a causa foi confirmada na necropsia; provavelmente sintomática ou criptogênica para aquele paciente que apresentava crises convulsivas, o exame neurológico e laboratorial

estavam sem alterações e se suspeitou de uma doença intracraniana, mas que não pôde ser confirmada (Berendt & Gram 1999). Cães que apresentaram crises convulsivas de origem extracraniana (p.ex. doença metabólica ou doença tóxica) não foram incluídos nesse estudo.

Os estágios da crise convulsiva foram determinados em pré-ictal, fase que antecede a crise convulsiva e caracterizada por esconder, procurar o dono e agitação; ictal, ou seja, período da crise convulsiva com manifestações variáveis e geralmente com envolvimento da atividade motora, nível de consciência e alterações autonômicas e, pós-ictal, período com ou sem anormalidade clínica após a crise convulsiva (Thomas 2003).

A crise convulsiva foi classificada em parcial simples, parcial complexa, generalização secundária e generalizada. As crises convulsivas parciais foram caracterizadas por apresentarem atividade motora de determinados músculos com ou sem generalização, alterações autônomas e/ou comportamentais. A crise parcial simples foi caracterizada por manter inalterada a consciência e, a complexa, por diminuição ou perda da mesma. A crise convulsiva com generalização secundária inicia-se como uma crise parcial e se torna generalizada. As crises convulsivas foram consideradas generalizadas quando a atividade motora envolveu todo o corpo do animal, o cão permaneceu inconsciente, apresentando ou não alterações autônomas (micção, sialorreia e defecação). As manifestações das crises convulsivas com envolvimento motor foram classificadas em clônica (movimentos repetitivos sem fase tônica), tônica (aumento do tônus muscular e extensão rígida dos membros sem atividade rítmica) e tônica-clônica (contração muscular com atividade rítmica intercalada) (Heynold et al. 1997, Thomas 2010).

Com bases nos critérios pré-estabelecidos neste estudo, foram incluídos 66 cães com epilepsia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 66 cães acometidos, 15 não tinham raça definida (22,7%) e 51 (77,3%) eram de raça pura. Dentre os cães de raça pura, as mais acometidas foram: poodle (12/66 [18,2%]), pinscher (7/66 [10,6%]), teckel (5/66 [7,65%]), yorkshire terrier (5/66 [7,65%]) e boxer (4/66 [6,1%]). As demais raças estão distribuídas na Tabela 1. Embora diversas raças possam apresentar epilepsia, neste estudo, os cães sem raça definida predominaram na epilepsia primária, sintomática e provavelmente sintomática, corroborando com os achados de Pákozdy et al. (2008), mas diferentemente daqueles encontrados por Jaggy & Bernardini (1998), que verificaram que cães de raças puras são mais acometidos por epilepsia primária que os sem raça definida. Já nas raças consideradas puras, o poodle foi o mais acometido de epilepsia primária e secundária, diferente dos estudos de Pákozdy et al. (2008) que encontraram o golden retriever e o beagle como as raças mais frequentes na epilepsia primária e o boxer na secundária. Entretanto, vale ressaltar que a raça golden retriever é muito prevalente nos Estados Unidos, mas quase inexistente em nossa região (Região Central do Rio Grande do Sul).

Quanto ao sexo, 36 cães eram machos (54,5%) e 30 eram fêmeas (45,5%). Se considerarmos somente os casos de epilepsia primária (n=44), 29 (65,9%) cães eram machos e 15 (34,1%) eram fêmeas, na provavelmente sintomática três (37,5%) machos e cinco (62,5%) fêmeas e na secundária quatro (28,6%) machos e 10 (71,4%) fêmeas. Pákozdy et al. (2008) verificaram um predomínio de machos na epilepsia primária e de fêmeas na secundária. Bielfelt et al. (1971) e Jaggy & Bernardini (1998) também encontraram maior incidência nos machos com epilepsia primária. Em geral, ambos os sexos podem ser afetados, porém, para Kathmann et al. (1999), Patterson et al. (2005) e Casal et al. (2006) em algumas raças a epilepsia ocorre com maior frequência nos machos.

A faixa etária de cães com epilepsia variou de dois meses a 16 anos de idade, sendo 17 (25,8%) cães com idade inferior a um ano, 29 (43,9%) entre um e cinco anos, 19 (28,8%) entre seis e 10 anos e um (1,5%) cão com idade superior a 10 anos. A distribuição da faixa etária de acordo com a classificação da epilepsia está representada na tabela 1. Para Thomas (2003) e Thomas (2010), a epilepsia primária geralmente inicia-se em cães com idade entre um e cinco anos. Podell et al. (1995) e Oliver et al. (1997), no entanto, observaram a ocorrência em cães com menos de um ano de idade, situação também encontrada em cães desse estudo, principalmente quando apresentam histórico familiar (pais e irmãos) de epilepsia (Knowles, 1998).

Quanto à classificação da epilepsia, 66,7% (44/66) dos cães foi primária, 21,2% (14/66) sintomática e 12,1% (8/66) provavelmente sintomática (Tabela 1). A maior incidência de epilepsia idiopática foi relatada também por Croft (1965) e Jaggy & Bernardini (1998). Berendt & Gram (1999), no entanto, verificaram mais de 50% dos cães estudados com epilepsia provavelmente sintomática, seguido por cerca de 30% dos cães com epilepsia primária e pouco menos de 20% com epilepsia secundária.

O histórico e a realização do exame neurológico nos cães desse estudo no período interictal permitiram temporariamente classificá-los em epilepsia idiopática, mas a limitação em realizar exames de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear, impediram o diagnóstico definitivo, haja vista, que o exame neurológico pode estar normal em cães com neoplasma tálamo-cortical (Foster et al., 1988). O acompanhamento mínimo de nove meses, porém, possibilitou a exclusão de causas intracranianas de epilepsia, já que os cães continuavam estáveis até esse período.

Quanto aos estágios da crise convulsiva, o período pré-ictal foi observado em 22 cães desse estudo (33,3%) e todos com epilepsia primária. Nessa fase, foi verificada a procura pelo dono em 36,4% casos de epilepsia primária (16/44). Outros achados incluíam: apatia (3/44

[6,8%]), esconder dos donos (2/44 [4,5%]), agitação (1/44 [2,3%]) e vocalização (1/44 [2,3%]). O período pré-ictal, muita das vezes, é difícil de ser identificado pela dificuldade dos proprietários identificarem essa fase e os cães não serem constantemente vigiados pelos mesmos.

Na fase ictal para cães com epilepsia primária, 68,2% (30/44) foram manifestadas por crise convulsiva generalizada, 13,6% (6/44) por crise convulsiva com generalização secundária, 9,1% (4/44) por crise convulsiva parcial simples e 9,1% (4/44) por crise convulsiva parcial complexa. Na epilepsia sintomática, 92,8% (13/14) foi generalizada e 7,1% (1/14) com generalização secundária. Na epilepsia provavelmente sintomática, 87,5% (7/8) tinham crise convulsiva generalizada e 12,5% (1/8) parcial complexa. Pode-se observar que a crise convulsiva generalizada predominou em todas as três formas de epilepsia. Já Berendt & Gram (1999) encontraram predomínio da crise convulsiva parcial na epilepsia sintomática e Jaggy & Bernardini (1998) e Pákozdy et al. (2008) verificaram maior frequência de crises convulsivas generalizadas na epilepsia primária. Os resultados encontrados nesse estudo permitiram demonstrar que, embora a crise convulsiva generalizada ocorra com maior frequência na epilepsia primária (Parent 1988, Shell 1993, De Lahunta & Glass 2008), as parciais também podem acontecer, conforme mencionaram Jaggy & Bernardini (1998) e Thomas (2003).

Com base na classificação da crise convulsiva generalizada, foi observado que a crise convulsiva tônico-clônica foi a mais comum nos três tipos de epilepsia, com predomínio na epilepsia primária semelhante aos achados de Jaggy & Bernardini (1998) e Thomas (2003). Outras manifestações foram observadas durante as crises convulsivas generalizadas e incluíram: sialorreia (29), micção (10), opistótono (5), defecação (5), êmese (2). Na generalização secundária foi encontrado apenas um caso de sialorreia. Nas crises convulsivas parciais, os achados incluíram: contração da musculatura da face (5), contração rítmica ou flexão de um músculo específico do membro (3), sialorreia (3), olhar fixo (3) e correr atrás de

objetos imaginários (1). As crises parciais não são muito frequentes em cães, mas quando ocorrem normalmente são observados sinais motores, principalmente da musculatura da face (Thomas 2003, Gruenenfelder 2007, De Lahunta & Glass 2008). Ao correlacionar as manifestações de acordo com a classificação da epilepsia, 29 cães com epilepsia primária apresentaram sialorreia, 11 micção, quatro olhar fixo; na provavelmente sintomática, sete tiveram sialorreia, dois tiveram olhar fixo e um micção e na sintomática, nove cães apresentaram sialorreia, três tiveram olhar fixo e três micção. A sialorreia e a micção também foram os achados mais comuns que Pákozdy et al. (2008) verificaram nos cães com epilepsia primária e secundária.

A fase pós-ictal foi observada em 57,5% dos casos (38/66), sendo 29 cães (29/38) com epilepsia idiopática, seis na epilepsia sintomática (6/38) e três (3/38) na provavelmente sintomática. Nesse período, foi observado andar compulsivo em 23 cães, procura pelo dono em 12, agressividade em três, esconder-se do dono em quatro e um caso de cegueira, vocalização e polifagia.

Quanto às causas de epilepsia sintomática, oito cães tiveram o diagnóstico confirmado na necropsia de meningoencefalite pelo vírus da cinomose, três tinham neoplasmas, um com doença inflamatória não infecciosa e dois com trauma crânio-encefálico, diferente dos achados de Pákozdy et al. (2008) que verificaram o neoplasma (n=39) como causa principal de epilepsia sintomática. Todos os cães (14/66) com epilepsia sintomática apresentaram alterações no exame neurológico no período interictal como reação à ameaça negativa bilateral (n=4), andar em círculos (n=4), sensação nasal negativa bilateral (n=1), sonolência (n=3), reação postural negativa (deficiência proprioceptiva, salto e hemisalto) (n=2), agressividade (n=2), hiperestesia (n=1), nistagmo (n=1) e ataxia vestibular (n=4). Isso demonstra a importância dessa avaliação em cães atendidos com crises convulsivas, por auxiliar na diferenciação da epilepsia primária e secundária (Thomas 2003). Vale mencionar, no entanto,

cães com epilepsia sintomática podem apresentar exame neurológico normal, principalmente se as crises convulsivas forem causadas por neoplasma (Foster et al. 1988, Bagley 1999). As deficiências neurológicas também foram encontradas em dois cães com epilepsia primária, no entanto, os mesmos foram reavaliados decorridos dois e cinco dias da crise convulsiva, respectivamente e não apresentaram mais alterações, sendo as mudanças atribuídas provavelmente por estarem na fase pós-ictal.

Dos oito cães com epilepsia provavelmente sintomática, quatro (50%) começaram as crises convulsivas dois meses após uma queda que resultou em traumatismo cranioencefálico, três (37,5%) após cinco meses da remissão dos sinais clínicos compatíveis com cinomose (histórico, sinais clínicos, hemograma e análise do líquido) e um cão (12,5%) provavelmente por hipóxia/anóxia devido a uma parada cardiorrespiratória ocorrida durante um procedimento cirúrgico.

Em 36% (24/66) dos cães foi possível determinar o período do dia em que aconteciam as crises convulsivas, sendo noturno em dois cães com epilepsia sintomática e um cão com epilepsia provavelmente sintomática. Na epilepsia primária, a convulsão foi observada durante a noite em 16 cães, durante a tarde em dois e pela manhã em três cães. Com isso, pode-se verificar uma maior frequência no período noturno das crises convulsivas, principalmente na epilepsia primária fato também observado por Podell et al. (1995), Jaggy & Bernardini (1998), Lengweiler & Jaggy (1999) e Thomas (2003, 2010).

Neste estudo, 15,7% (7/44) dos cães apresentaram histórico familiar de epilepsia primária em parentes de primeiro grau (pai e irmão), sendo o Poodle (57,1%) a raça com maior incidência. Diante disso, recomenda-se a exclusão de cães com epilepsia primária em programas de reprodução para evitar a transmissão da doença, já que diversas raças têm sido reportadas em apresentar bases genéticas para epilepsia (Cunningham & Farnback 1988).

O líquido foi analisado em dez cães com epilepsia sintomática, em seis, foi observado aumento de proteína e celularidade (pleocitose) com predomínio de células mononucleares, em dois, somente aumento de proteínas caracterizando dissociação albumino-citológica e nos demais não houve alteração. Com este exame foi possível determinar a existência de inflamação no sistema nervoso central, sendo necessários meios diagnósticos mais específicos para confirmação da etiologia, conforme salientaram Pakozdy et al. (2008).

CONCLUSÕES

Com base nas informações obtidas sobre epilepsia pode-se concluir que:

- 1) cães sem raça definida foram os mais acometidos;
- 2) a faixa etária predominou entre um e cinco anos;
- 3) a epilepsia primária foi a mais frequente;
- 4) a crise convulsiva generalizada tônico-clônica foi a mais observada;
- 5) a procura pelo dono no período pré-ictal e o andar compulsivo no período pós-ictal foram as manifestações mais encontradas;
- 6) a ocorrência das crises convulsivas foi maior no período noturno.

Agradecimentos.- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq).

REFERÊNCIAS

- Bagley R.S., Gavin P.R., Moore M.P., Silver G.M., Harrington M.L. & Connors R.L. 1999. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 215:818-819.
- Berendt M. & Gram L. 1999. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *J. Vet. Intern. Med.* 13:14-20.
- Bielfelt S.W., Redman H.C. & McClellan R.O. 1971. Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred beagle dog colony. *Am. J. Vet. Res.* 32:2039-2048.
- Casal M.L. 2006. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J. Vet. Intern. Med.* 20:131- 135.
- Croft P. 1965. Fits in dogs: a survey of 260 cases. *Vet. Rec.* 77:438-445.
- Cunningham J.G., Farnback G.C. 1988. Inheritance and idiopathic canine epilepsy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 24:421-424.
- De Lahunta A. & Glass E.N. 2008. Seizures-Convulsions: veterinary neuroanatomy and clinical neurology. 3rd ed. W.B. Saunders, St Louis, p.457-468.
- 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.* 2:71-74.
- Gruenenfelder F. 2007. Seizures and sleep disorders, p.222-230. In: Morgan RV. (Ed.), *Handbook of Small Animal Practice.* 5th ed. W.B. Saunders, St Louis.
- Heynold Y., Faissler D., Steffen F. & Jaggy A. 1997. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 Labrador retriever: a long-term study. *J. Small Anim. Pract.* 38:7-14.

Jaggy A. & Bernardini M. 1998. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long term study of clinical and electroencephalographic findings. *J. Small Anim. Pract.* 39:23-29.

Kathmann I., Jaggy A., Busato A., Bärstschli M. & Gaillard C. 1999. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese Mountain Dog. *J. Small Anim. Pract.* 40:319-325.

Knowles K. 1998. Idiopathic epilepsy. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 13:144-151.

Lengweiler C. & Jaggy A. 1999. Clinical, epidemiological and treatment aspects of idiopathic epilepsy in 25 Golden Retrievers: results of a long term study. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 141:231-238.

Oliver J.E., Lorenz M.D. & Kornegay J.N. 1997. Seizures and narcolepsy, p.313-332. In: *Ibid.* (Eds), *Handbook of Veterinary Neurology*. Saunders, Philadelphia.

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

Parent J.M. 1988. Clinical management of canine seizures. *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.* 18:947-962.

Patterson E.E., Armstrong P.J., O'Brien D.P., Roberts M.C., Johnson G.S. & Mickelson J.R. 2005. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniels. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226:54-58.

Platt S.R., Adams V. & Garosi L.S. 2006. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Vet. Rec.* 159:881-884.

Podell M., Fenner W.R. & Powers J.D. 1995. Seizures classification in dogs from a non referral based population. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206:1721- 1728.

Shell L.G. 1993. Understanding the fundamentals of seizures. *Vet. Med.* 88:622-627.

Thomas W.B. 2010. Idiopathic epilepsy in dogs. *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.* 40:161-179.

Thomas W.B. 2003. Seizures and narcolepsy, p.193-212. In: Dewey C.W. (Ed.), *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. 2nd ed. Blackwell, Iowa.

Zimmermann R., Hülsmeier V.I., Sauter-Louis C. & Fischer A. 2009. Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 23:970

Tabela 1. Distribuição dos cães com epilepsia quanto a raça, sexo, idade, classificação e tipo de crise convulsiva

Raça	Sexo	Idade	Classificação da epilepsia	Classificação da crise convulsiva
Boxer	F	11 meses	Primária	Generalizada clônica
SRD	M	3 anos	Primária	Generalizada clônica
SRD	M	5 anos	Primária	Generalizada clônica
Poodle	M	10 anos	Primária	Generalização secundária clônica
Poodle	F	3 anos	Primária	Generalização secundária clônica
Dálmata	M	9 anos	Primária	Generalizada clônica
Yorkshire	M	2 anos	Primária	Generalizada clônica
Pinscher	F	5 anos	Primária	Generalizada tônica
Cocker	M	4 anos	Primária	Generalizada tônica
Yorkshire	F	2 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Teckel	M	6 anos	Primária	Generalização secundária tônico
Pinscher	F	3 anos	Primária	Generalizada tônico
Poodle	M	6 anos	Primária	Generalizada tônico
SRD	M	3 meses	Primária	Generalizada tônico
SRD	M	2 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Yorkshire	M	1 ano	Primária	Generalizada tônico-clônica
Collie	F	6 meses	Primária	Generalização secundária tônico-clônica
Shit-Tzu	M	2 anos	Primária	Generalização secundária tônico-clônica
SRD	M	9 anos	Primária	Generalização secundária tônico-clônica
Australian	F	6 meses	Primária	Generalizada tônico-clônica
Dálmata	F	2 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Teckel	F	6 meses	Primária	Generalizada tônico-clônica
Beagle	M	2 meses	Primária	Generalizada tônico-clônica
Lhasa Apso	M	3 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Poodle	M	4 meses	Primária	Generalizada tônico-clônica
Poodle	M	5 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
SRD	M	6 meses	Primária	Generalizada tônico-clônica
SRD	M	6 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Teckel	M	4 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Boxer	M	2 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Cocker	F	4 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Boxer	M	1 ano	Primária	Focal complexa
Pug	M	4 anos	Primária	Focal complexa
São Bernardo	M	8 anos	Primária	Focal complexa
Teckel	M	1 ano	Primária	Focal complexa
Fox	F	3 anos	Primária	Focal simples
Pinscher	F	7 anos	Primária	Focal simples
Poodle	F	7 anos	Primária	Focal simples
SRD	M	6 anos	Primária	Focal simples
Poodle	F	4 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Yorkshire	F	5 meses	Primária	Generalizada tônico-clônica
Bichon Frisé	M	4 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Poodle	M	10 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Shit-Tzu	M	3 anos	Primária	Generalizada tônico-clônica
Boxer	F	11 meses	Primária	Generalizada clônica
SRD	M	3 anos	Primária	Generalizada clônica
SRD	M	5 anos	Primária	Generalizada clônica
Poodle	M	10 anos	Primária	Generalização secundária clônica
Poodle	F	3 anos	Primária	Generalização secundária clônica
Dálmata	M	9 anos	Primária	Generalizada clônica
Yorkshire	M	2 anos	Primária	Generalizada clônica
Pinscher	F	5 anos	Primária	Generalizada tônica
Cocker	M	4 anos	Primária	Generalizada tônica
Yorkshire	F	2 anos	Primária	Generalizada tônica-clônica
Teckel	M	6 anos	Primária	Generalização secundária tônica
Schnauzer	M	7 anos	Secundária	Generalizada clônica
Beagle	M	8 anos	Secundária	Generalizada tônico-clônica
Rottweiler	F	9 anos	Secundária	Generalizada clônica
Boxer	M	8 anos	Secundária	Generalizada tônico-clônica
Maltês	F	2 anos	Secundária	Generalizada tônica
SRD	F	2 anos	Secundária	Generalizada tônico-clônica
Poodle	F	2 anos	Secundária	Generalizada tônico-clônica
SRD	F	6 meses	Secundária	Generalizada tônico-clônica
Schnauzer	F	7 anos	Secundária	Generalizada tônico-clônica
Beagle	F	5 meses	Secundária	Generalização secundária tônico-clônica

Tabela 1 (Cont.). Distribuição dos cães com epilepsia quanto a raça, sexo, ção e tipo de crise convulsiva

Raça	Sexo	Idade	Classificação da epilepsia	Classificação da crise convulsiva
Rottweiler	M	7 meses	Secundária	Generalizada tônico-clônica
Boxer	F	9 anos	Secundária	Generalizada tônica
Pinscher	F	3 meses	Secundária	Generalizada tônico-clônica
Yorkshire	F	2 anos	Secundária	Generalizada tônico-clônica
Teckel	M	8 anos	Secundária	Generalizada tônico-clônica
Pinscher	F	2 anos	Prov. sintomática	Generalizada tônico-clônica
Pinscher	F	5 meses	Prov. sintomática	Generalizada tônico-clônica
SRD	M	1 ano	Prov. sintomática	Generalizada clônica
Pinscher	F	6 anos	Prov. sintomática	Focal complexa
SRD	F	16 anos	Prov. sintomática	Generalizada tônica-clônica
SRD	M	7 meses	Prov. sintomática	Generalizada tônico-clônica
Poodle	M	10 meses	Prov. sintomática	Generalizada tônica
SRD	F	10 anos	Prov. sintomática	Generalizada tônica-clônica

¹F = fêmea; ²SRD = sem raça definida; ³M = macho.

ARTIGO 2

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE EPILEPSIA IDIOPÁTICA EM 21 CÃES

Graciane Aiello e Alexandre Mazzanti.

Artigo a ser submetido para revista **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**)

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE EPILEPSIA IDIOPÁTICA EM 21 CÃES

PRESUMPTIVE DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC EPILEPSY IN 21 DOGS

AIELLO, G.¹, MAZZANTI, A.²

¹Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil. E-mail: graiello@hotmail.com

² Departamento de Clínica de Pequenos Animais (DCPA), Centro de Ciências Rurais (CCR), UFSM, Avenida Roraima, 1000, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.

Resumo

O objetivo deste estudo foi identificar cães com epilepsia idiopática e obter informações a respeito do fármaco antiepiléptico utilizado, da dose e da frequência, do tempo de tratamento, das quantidades de crises epiléticas antes e após a terapia, dos exames complementares e dos efeitos adversos. Foram incluídos 21 cães com média de idade para o início das crises epiléticas de 3,4 anos. O número médio de crises epiléticas antes do início do tratamento foi 25,7 crises e com tempo médio do início dos sinais clínicos até o diagnóstico presuntivo de 71 dias. Foi utilizada a monoterapia com fenobarbital em 76,19% dos casos. A dose do fenobarbital variou de 1,4 a 12 mg.kg⁻¹ e a concentração sérica teve média de 26,41 µg.ml⁻¹, sendo observada uma correlação entre a dose e a concentração sérica. Antes do tratamento, o número médio de crises foi 25,7 por mês e houve uma redução significativa em 90,48% dos cães após o início da terapia antiepiléptica. Apresentaram remissão das crises epiléticas 19% dos cães. Foi observado aumento da FA em 23,81% e da ALT em 14,29% dos cães, diminuição da proteína total em 42,86%, hipoalbuminemia em 9,5% e não foi verificado aumento nos níveis da AST. Os principais efeitos adversos foram lesão hepática (n=1) e hipotireoidismo (n=1). O fenobarbital empregado como monoterapia pode controlar as crises epiléticas na maioria dos casos, sem ocasionar efeitos colaterais significativos, mesmo com alteração dos exames bioquímicos.

Palavas-chave: crise epilética, fenobarbital, efeitos adversos, neurologia clínica.

Abstract

The main of this study was to identify dogs with presumptive diagnosis of idiopathic epilepsy and informations about the antiepileptic drugs, the dose and frequency of administration, period of treatment, frequency of the seizure before and after start the treatment, complementary exams and adverse effects. In this study were included 21 dogs with idiopathic

epilepsy, the median age at onset of seizures was 3.4 years, the median number of seizure before the start of treatment was 25.7 and duration of seizure before treatment was 71 days. The phenobarbital was used as monotherapy with dose between 1.4 to 12 mg.kg⁻¹ and the median of serum concentration was 26.41 µg.kg⁻¹. There was significant reduction in the frequency of the seizure after start the treatment. 19% of dogs were in remission of seizure. In blood analysis, there was increase serum activities of AP (23.81%) and ALT (14.20%), decrease total protein (42.29%), hypoalbuminemia (9.5%) and it was not increased AST activities. The main secondary lesions were liver disease and hypothyroidism. In most cases, the phenobarbital can control seizure when used as monotherapy, without causing significant side effects, even with changes in the biochemical tests.

Key words: *seizure, phenobarbital, adverse effects, clinical neurology.*

Introdução

Epilepsia idiopática é uma afecção neurológica crônica caracterizada por crises epiléticas recorrentes com prevalência que varia entre 0,5% a 5% (Ekenstedt e Oberbauer, 2013; Kearsley-Fleet et al., 2013). Em cães, a primeira crise epilética ocorre geralmente entre um a cinco anos de idade (Sanders, 2015), mas não é infrequente observar crises iniciando antes ou após esse período (Aiello et al., 2012; Thomas & Dewey, 2015).

Com base nas informações clínicas e farmacocinéticas, o fenobarbital e o brometo de potássio são os fármacos de escolha inicial para controle das crises epiléticas em cães (Thomas, 2010). O fenobarbital é utilizado com mais frequência, pois o controle das crises é obtido mais rápido que o brometo de potássio e demais fármacos disponíveis no Brasil (Dowling, 1999).

Diversos efeitos colaterais foram relatados pela utilização crônica dos fármacos antiepiléticos, sendo necessário o acompanhamento periódico do paciente para um adequado tratamento (Thomas e Dewey, 2015).

No Brasil, poucos são os artigos que demonstraram estudos sobre a epilepsia idiopática em cães, referente à idade de início das crises, número de crises, fármacos antiepiléticos empregados, bem como acompanhamento, em longo prazo (acima de um ano), da eficácia clínica e dos efeitos colaterais.

Diante disso, o objetivo deste estudo foi identificar cães com diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática, atendidos pelo Serviço de Neurologia do Hospital Veterinário Universitário (HVU) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) entre janeiro de 2005 e julho de 2014, e obter informações a respeito do fármaco antiepilético utilizado, da dose, da

frequência de administração, do tempo de tratamento, das quantidades de crises epiléticas antes e após a instituição da terapia, dos exames complementares e dos efeitos adversos.

Material e Métodos

Foram revisados os registros de cães atendidos pelo Serviço de Neurologia do Hospital Veterinário Universitário da UFSM, entre janeiro de 2005 e julho de 2014 com histórico de crises epiléticas recorrentes e diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática, que estavam em tratamento com fármacos antiepiléticos por no mínimo um ano.

O exame neurológico foi realizado no período interictal, conforme mencionado por Thomas e Dewey et al. (2015), enfatizando os testes que avaliavam o tálamo-córtex, como comportamento, reação postural, reação à ameaça e sensibilidade nasal.

Foi feito contato telefônico com os tutores dos pacientes selecionados para avaliação dos cães em tratamento e da realização de exames laboratoriais e ultrassonográfico. Foi solicitado jejum alimentar de 12 horas previamente à consulta e padronizado o horário de coleta de sangue uma hora antes da administração do fármaco antiepilético. Para o contato telefônico, foi pré-estabelecido a realização de cinco tentativas em diferentes turnos, sendo excluídos os casos em que não foi possível realizar o contato, neste período.

Durante a consulta, cada tutor foi questionado sobre: a idade de início das crises epiléticas, número de crises o paciente apresentadas antes do início do tratamento, qual a duração das mesmas; o fármaco antiepilético administrado, qual a dose, a frequência de administração, o tempo de tratamento, se não esqueceu ou atrasou a medicação nos últimos 21 dias; se apresentou crises epiléticas agrupadas (*cluster*), ou seja, mais de uma crise em menos de 24 horas ou crises epiléticas com duração superior a cinco minutos (estado epilético) (Sanders, 2015) e qual a frequência das crises após o início do tratamento.

Os cães foram medicados com fenobarbital, como fármaco antiepilético de primeira escolha, na dose de $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ a cada 12 horas. As doses foram alteradas individualmente de acordo com o número de crises epiléticas e com os valores da concentração sérica. Foi estabelecido o nível sérico terapêutico do fenobarbital entre 25 a $35 \text{ } \mu\text{g.ml}^{-1}$ (Thomas e Dewey, 2015).

Foi considerado satisfatório o controle das crises epiléticas, quando houve a redução de 50% da frequência das crises após o início do tratamento (Dewey et al., 2009; Munãna et al., 2012a; Munãna et al., 2012b).

Os pacientes que apresentaram controle insatisfatório das crises epiléticas e estavam sendo tratados com fenobarbital com a concentração sérica no limite máximo dos níveis

terapêutico ($35\mu\text{g.ml}^{-1}$) foram considerados refratários ao tratamento com esse fármaco (Sanders, 2015). Foi instituído, nestes pacientes, a associação do brometo de potássio na dose de 30 mg.kg^{-1} a cada 24 horas, cujos valores séricos terapêuticos foram considerados entre 100 e 300 mg.dl^{-1} (Lorenz et al., 2011). O fármaco de terceira escolha foi a gabapentina na dose inicial de 10mg.kg^{-1} , a cada oito horas (Lorenz et al., 2011). A gabapentina foi acrescentada quando o cão estava sendo medicado com o fenobarbital associado ao brometo de potássio, ambos com a concentração sérica no limite superior aos níveis considerados terapêuticos e as crises epiléticas controladas insatisfatoriamente.

Os exames laboratoriais incluíram hemograma, dosagem da concentração sérica do fenobarbital e/ou brometo de potássio, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), albumina, proteínas totais, creatinina, uréia, colesterol e triglicerídeos, cujos parâmetros de referência foram os descritos por Feldman et al. (2000).

Os cães que apresentaram aumento nos níveis de colesterol e triglicerídeos, associados a sinais clínicos sugestivos de hipotireoidismo (aumento de peso, letargia, alterações dermatológicas e/ou neurológicas) foram submetidos à coleta de uma amostra de sangue para a dosagem de T4 livre por diálise e TSH canino.

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

Resultados e Discussão

Durante o período determinado (janeiro de 2005 e julho de 2014), foram selecionados 72 cães com diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática. Porém, de acordo com os critérios pré-estabelecidos nesse estudo, foram excluídos 31 cães devido à impossibilidade de contato telefônico, 12 por óbito, sendo seis (8,3%) em decorrência do estado epilético e seis de causa desconhecida, mas não relacionada às crises. Os cães com epilepsia idiopática são mais susceptíveis a apresentarem estado epilético, sendo relatada a ocorrência em 59% dos cães (Saito et al., 2001), com taxa de óbito entre 23% e 38% (Zimmermann, 2009). A ocorrência de morte súbita e inexplicada por epilepsia é relatada com frequência em humanos, sendo pouco mencionada em cães. Ocorre em pacientes epiléticos aparentemente saudáveis, que morreram durante ou imediatamente após uma crise epilética geralmente tônico-clônica (Shorvon e Tomson, 2011). Segundo Schuele et al. (2008), uma das possíveis

causas da morte pode ser em decorrência de anormalidades cardíacas, que se desenvolve durante uma crise epilética, em particular a assistolia ictal.

Outros motivos de exclusão foram a interrupção de tratamento pelos proprietários e a mudança de médico veterinário responsável (n=8). As causas para a ocorrência desses achados provavelmente se deve a falta de informação sobre a doença e pelo efeito colateral transitório dos fármacos antiepiléticos, como sedação e fraqueza dos membros pélvicos impossibilitando o paciente em se alimentar e se locomover, gerando preocupação ao tutor. Portanto, é fundamental, antes do início do tratamento, orientar os tutores a respeito da doença, principalmente sobre a impossibilidade de remissão total de crises (Packer et al., 2014), bem como dos efeitos colaterais (Sanders, 2015).

Dos 21 cães incluídos neste estudo, a média de idade para o início das crises epiléticas foi de 3,4 anos (dois meses a 10 anos) (Tab.1), semelhante ao descrito por outros autores, em que variou de 3 a 5 anos de idade (Saito et al., 2001, Platt e Haag, 2002, Monteiro et al., 2012). 19,04% (4/21) dos cães tinham idade inferior a um ano e 23,8% (5/21) superior a cinco anos de idade. Portanto, cerca de 57,1% dos cães deste estudo foram diagnosticados com epilepsia idiopática entre um e cinco anos de idade. A ocorrência de várias crises epiléticas antes do tratamento ume um fator prognóstico ruim em humanos (Kwan e Brodie, 2000) e em caninos com epilepsia idiopática (Hülsmeier et al., 2010). Segundo Hülsmeier et al. (2010), cães refratários ao tratamento apresentam um número significativo de crises epiléticas antes do início da administração dos fármacos. Neste estudo, a média de crises epiléticas antes do início do tratamento foi 25,7 (uma a 90 crises) (Tab.1). No estudo de Heynold et al. (1997), o número de crises antes de iniciar o tratamento variou entre dois a 30 episódios, sendo observado melhor controle em cães que tiveram o início tardio e com menos crises epiléticas antes do início do tratamento. Segundo Packer et al. (2014), o número de crises antes do tratamento não foi significativamente diferente entre cães com resultados favoráveis ou desfavoráveis ao tratamento realizado.

O tempo entre o início das crises epiléticas e o diagnóstico presuntivo foi de 71 dias, havendo uma grande variação, um a 370 dias (Tab.1). Segundo Packer et al. (2014), a média de dias até o diagnóstico de cães com epilepsia idiopática foi de 150 dias (38 a 360 dias), com duração média da afecção até o tratamento de 67,5 dias (30 a 180 dias).

A monoterapia para o controle das crises epiléticas é preferida à associação de fármacos, pois evita interações farmacológicas, apresenta uma previsibilidade das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco, reduz a probabilidade de ocorrerem efeitos adversos e tem um menor custo (Thomas e Dewey, 2015). Neste estudo, foi

instituída a monoterapia em 76,19% (16/21), terapia dupla em 19,05% (4/21) e terapia tripla em 4,76 (1/21) dos cães (Tab.1). Este dado corrobora com os estudos de Fenner e Hass (1989) que afirmaram que 70 a 80% dos pacientes caninos tem as crises epiléticas controladas com um único fármaco antiepilético.

O uso do fenobarbital mostrou-se eficiente no controle das crises em 76,19% (16/21) dos pacientes neste estudo. Já Podell, (2013) e Tipold et al. (2015) mencionaram efetividade do fenobarbital como único fármaco em 60 a 80% dos cães com epilepsia idiopática, desde que a concentração sérica estivesse dentro do intervalo terapêutico preconizado. Por outro lado, Podell e Fenner (1993) relataram que aproximadamente 20 a 50% dos cães com epilepsia idiopática tratados com fenobarbital apresentaram ineficácia ao tratamento, mesmo na concentração sérica ideal para a espécie, necessitando de uma combinação com um fármaco de segunda escolha, como o brometo de potássio, fato ocorrido em 19,05% dos cães do presente estudo. Em um outro cão não houve controle das crises com a associação de fenobarbital e brometo de potássio, sendo necessária a associação com gabapentina, mencionada por Govendir et al. (2005) como um fármaco de eficácia clínica quando como fármaco adicional.

A dose de fenobarbital neste trabalho variou de 1,4 a 12 mg.kg⁻¹, com média de 4,6 mg.kg⁻¹ com administração a cada 12 horas. Foi observado que em 28,57% dos cães medicados com fenobarbital a dose estava entre 1,4 e 3 mg.kg⁻¹, 57,14% entre 3,1 a 6 mg.kg⁻¹ e em 14,29% acima de 6 mg.kg⁻¹ (Tab.1). Tipold et al. (2015) verificaram média das doses de 2,7 mg.kg⁻¹, sendo que 73,9% dos cães estava sendo administrado 2 mg.kg⁻¹ e 9,1% com doses acima de 6 mg.kg⁻¹.

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

Neste estudo, foi observada uma correlação positiva entre a dose e a concentração sérica de fenobarbital ($r = 0,77$). Na Fig. 1, pode-se observar as concentrações séricas em relação às doses administradas nos cães com epilepsia idiopática. Embora exista uma alta

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

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

correlação, neste estudo, foi verificada variações da concentração sérica em relação à dose. Essas mudanças podem ser decorrentes das alterações nas concentrações séricas do fenobarbital livre e daquele ligado à proteína, uma vez que só a porção livre do fenobarbital sérico atravessa a barreira hematoencefálica e desencadeia a ação antiepiléptica (Cornford et al., 1985). Estas alterações acontecem naturalmente nos pacientes e a porção de fenobarbital livre não pode ser determinada com base nos níveis do fenobarbital total (Reynolds e Murthy, 1989). Portanto, é fundamental acompanhar a concentração sérica nos pacientes tratados com fármacos antiepilépticos.

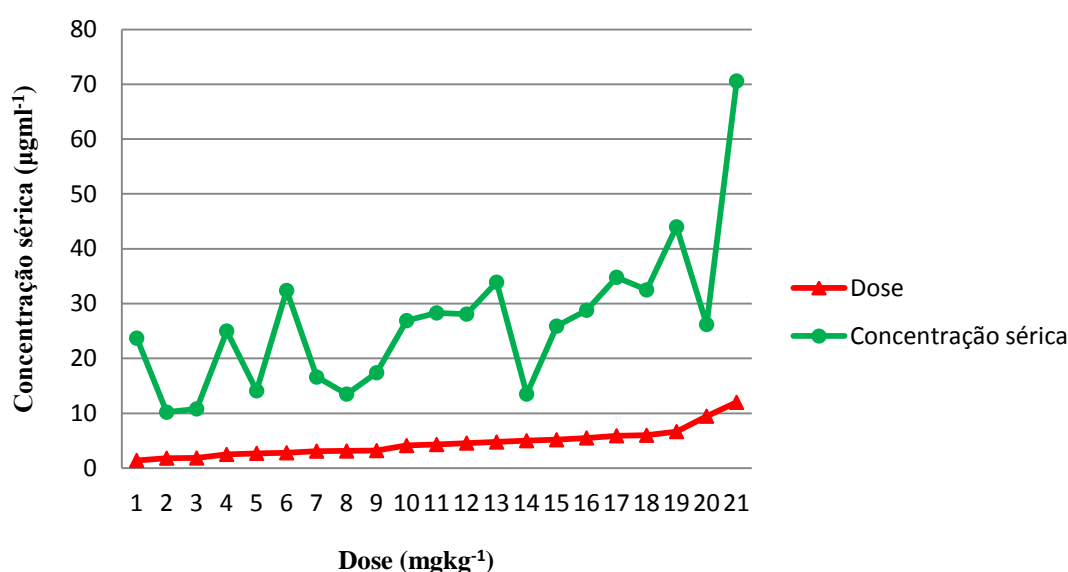


Figura 1. Variação da concentração sérica em relação a dose de fenobarbital em 21 cães com epilepsia idiopática.

O objetivo do tratamento com fármacos antiepilépticos é ocasionar a redução das crises epiléticas, (Packer et al., 2014), já que a remissão não é alcançada em aproximadamente 33,3% dos cães com epilepsia ao longo do tratamento (Arrol et al., 2012) e 20 a 30% continuarão com crises, mesmo sendo realizada a terapia correta com os fármacos antiepilépticos (Podell e Fenner, 1993). Neste estudo, foi observado que 90,48% (19/21) dos cães tinham uma média de 25,7 crises epiléticas por mês antes do tratamento e houve uma redução significativa ($p < 0,01$) para apenas 0,4 crises/mês. Estes resultados são satisfatórios e superiores ao recomendado na literatura, que considera uma redução de 50% da frequência das crises quando iniciado o tratamento (Dewey et al., 2009; Munãna et al., 2012b).

Dos cães que não apresentaram resposta satisfatória ao tratamento (9,5% [2/21]), um estava sendo tratado com fenobarbital e o outro com fenobarbital associado ao brometo de potássio. A concentração sérica de ambos estava dentro do intervalo de referência para a espécie (34,8 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, e 32,5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ e 289 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, respectivamente) (Tab.1). Estes pacientes continuaram apresentando a mesma frequência de crises epiléticas, sendo considerados refratários ao tratamento. Muñana et al. (2013), Thomas e Dewey, (2015) relataram refratariedade em 25 a 30% dos cães com epilepsia aos antiepiléticos convencionais. Novos fármacos têm sido desenvolvidos como o levotiracetam e a zonisamida. No entanto, o custo e a falta de comercialização no Brasil, impediram a sua utilização nos pacientes desse estudo.

Foi observado, que 19% (4/21) dos cães apresentaram remissão das crises epiléticas. Este dado está de acordo com outros estudos, nos quais determinaram que a remissão das crises epiléticas ocorre apenas em 15 a 24% (Berent et al., 2007). Porém, alguns autores atribuíram a remissão das crises, apenas em cães sem crises epiléticas por mais de seis meses de observação, após o início do tratamento (Boothe et al., 2012) e outros com mais de dois anos (Berent et al., 2007). No presente estudo, dois cães apresentaram remissão das crises num período de 12 meses e dois (9,5%) com remissão após oito e cinco anos de tratamento (Tab.1), respectivamente.

Um dos fatores que interferem na probabilidade de ocorrer a remissão das crises epiléticas é a presença de *cluster* e/ou estado epilético (Tab. 2). Este fator é mais importante, quando comparado ao número de crises antes de iniciar o tratamento (Packer et al., 2014). No atual levantamento, foi observada a presença de *cluster* em 57,12% (12/21) dos cães, estado epilético em 14,28% (3/21), e 4,76% (1/21) apresentou *cluster* e estado epilético (Tab.1). As taxas de ocorrência destas alterações variam entre os estudos, sendo que há relatos de 38% a 60% de incidência de *cluster* (Packer et al., 2014) e 2,5% a 59% de estado epilético (Monteiro et al., 2012).

O uso prolongado do fenobarbital causa aumento das enzimas hepáticas ALT e principalmente da FA, geralmente atribuído pela indução enzimática e ao baixo grau de lesão hepática (Thomas e Dewey, 2015). Neste estudo, foi observado aumento da FA em 23,81% (31 a 1079 U.L.L⁻¹) (5/21) dos cães, ALT em 14,29% (3/21) e sem aumento nos níveis da AST (Tab.2). Este dado está de acordo com estudos que relatam a FA ser a principal enzima a apresentar valores aumentados em pacientes tratados com fenobarbital (Tipold et al., 2015; Thomas e Dewey, 2015). Apenas em um paciente foi

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

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

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

observado, no exame ultrassonográfico, sinais compatíveis com lesões hepáticas nodulares, porém sem sinais clínicos da doença. Portanto, o aumento dos valores da ALT e da FA nem sempre está relacionado com lesão hepática. Para Sanders (2015), o aumento da FA e da ALT superior a cinco vezes aos valores de referência está relacionado a lesão hepática, o que não ocorreu em nenhum dos cães deste estudo mesmo naqueles com níveis enzimáticos superior ao limite recomendado.

Não foi observada também diferença significativa nos valores da ALT e da FA entre as doses, concentrações séricas e nem entre tempos de tratamento ($p=0,67$ e $p=0,18$, respectivamente). Este dado difere daqueles na literatura em que Andric et al. (2010) mencionaram os aumentos nos valores das enzimas hepáticas da dose do fenobarbital. Tipold et al. (2015) também observaram aumento de FA somente em 9,2% ($n=11$) dos cães sendo que em 35,6% a dose de fenobarbital era de 2 mg.kg^{-1} e 81,8% de 6 mg.kg^{-1} .

Neste estudo, 42,86% (9/21) apresentaram diminuição da proteína total e 9,5% (2/21) hipoalbuminemia (Tab.2). Um dos cães com hipoalbuminemia estava em tratamento com fenobarbital há 41 meses, a albumina era normal no início do tratamento e o cão não apresentava sinais clínicos de hepatopatia. O outro animal, devido à falta de acompanhamento do paciente, desenvolveu cirrose hepática secundária (diagnosticado por biopsia hepática) aos fármacos antiepilépticos (carbamezepina e fenobarbital) utilizados há três anos. Quando diagnosticada a insuficiência hepática, o valor da albumina era de $0,98 \text{ mg.dl}^{-1}$ e a concentração sérica do fenobarbital era $81 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Foi alterado o tratamento com os fármacos antiepilépticos, feita a suspensão da carbamezepina, redução dose de fenobarbital e iniciado o tratamento com brometo de potássio. O paciente apresentou remissão dos sinais clínicos, porém, a hipoalbuminemia persistiu, mas com valores maiores ($1,29 \text{ mg.dl}^{-1}$). Está em tratamento há cinco anos com este protocolo e apresenta uma boa qualidade de vida e atualmente os valores bioquímicos são: albumina: $1,29 \text{ g.dL}^{-1}$, ALT: 141 UI.L^{-1} e FA: 355 UI.L^{-1} . Não foi observada diferença significativa entre as dose ($p=0,19$; $p=0,08$, respectivamente), as concentrações séricas ($p=0,54$; $p=0,39$) e os tempos de tratamento ($p=0,99$; $p=0,77$). Este dado está de acordo com Foster et al. (2000), mas em desacordo com Müller et al. (2000) e Andric et al (2010), os quais afirmaram que altas doses de fenobarbital interferem na síntese da albumina e conseqüente lesão hepática. Os autores deste trabalho utilizaram a albumina como marcador de função hepática (Center, 1995), já que esta proteína é totalmente sintetizada no fígado.

Em 19,04% (4/21) dos cães, foi observado efeito colateral da administração contínua de fármacos antiepilépticos. Dois (9,52%) apresentaram lesões nodulares em fígado, sendo

que um deles também apresentou hipotireoidismo, um (4,7%) hipotireoidismo e um (4,7%) insuficiência hepática (Tab.2).

Tem sido relatada a ocorrência de pancreatite em cães tratados com fenobarbital, brometo de potássio ou a associação de ambos. No estudo de Klunger et al. (2008), foi observada a presença de pancreatite em 16% (9/57), cujo provável motivo da ocorrência tem sido associada com a hipertrigliceridemia (Kluger et al., 2008), que em cães é considerado um fator de risco para pancreatite (Xenoulis et al., 2010, 2011). Neste estudo, mesmo com o aumento dos níveis séricos de amilase em 23,81% dos cães e de triglicerídeos em 14,29%, não foi observado sinais clínicos desta afecção.

Pode-se verificar que o fenobarbital, tanto como monoterapia ou associado à outros fármacos foi eficiente no controle das crises epiléticas, principalmente quando a concentração sérica estava no intervalo terapêutico preconizado. A administração, em longo prazo, de fenobarbital ocasiona alterações bioquímicas, principalmente nas enzimas hepáticas (FA e ALT) e nos valores dos triglicerídeos, porém na maioria dos casos não está associado às afecções adversas como insuficiência hepática. Em frente aos novos fármacos antiepiléticos, que são de elevados custos e a maioria não disponível no Brasil, o fenobarbital e o brometo de potássio continuam sendo os fármacos de escolha, pois são eficientes, seguros e de baixo custo.

Conclusões

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

Referências

AIELLO, G., SANTOS, R.P.; BECKAMANN, D.V. et al. Epilepsia em cães: 66 casos (2005-2010). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 4, p. 347-351, 2012.

ANDRIC; N.; POPOVIC, N.; STEPANOV, P. et al. Biochemical changes in the blood serum of dogs treated with phenobarbital. *Acta Vet (Beograd)*, v.60, n.5-6, p.573-584, 2010.

ARROL, L.; PENDERIS, J.; GAROSI, L. et al. Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. *Vet Rec*, v.170, p.335, 2012.

BERENDT, M.; GREDAL, H.; ERSBOLL, A.K.; ALVING, J. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med.*, v.21, p.754–759, 2007.

BOOTHE, D.M.; DEWEY, C.; CARPENTER, D.M. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* v.240, p.1073–1083, 2012.

CENTER, S.A.; ELSTON, T.H.; ROWLAND, P.H. et al. Fulminant Hepatic Failure Associated with Oral Administration of Diazepam in 11 Cats. *J Am Vet Medl Assoc*, v.209, n.3, p.618–625, 1996.

CORNFORD, E.M.; DIEP, C.P.; PARDRIDGE, W.M. Blood-brain barrier transport of valproic acid. *J Neurochem* 44: 1541-1550, 1985.

DEWEY, C.W.; CERDA-GONZALEZ, S.; LEVINE, J.M. et al. Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*, v.235, p.1442–1449, 2009.

DOWLINGP, M. Update on therapy of canine epilepsy. *Can Vet J* 40:595–598, 1999.

GOVENDIR, M.; PERKINS, M.; MALIK, R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Aust Vet J*, v.83, n.10, 2005.

EKENSTEDT, K.J; OBERBAUER, A.M. Inherited Epilepsy in Dogs. *Top Companion Anim Med*, v.28, p.51–58, 2013.

FELDMAN B.F., ZINKL J.G.; JAIN N.C. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2000. p.1344.

FENNER, W.; HASS, J. Mechanisms of Seizure Disorders. *Probl Vet Med*. v.1, n.4, p.501–515, 1989.

HEYNOLD, Y.; FAISSLER, D.; STEFFEN, F.; JAGGY, A. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *J Small Anim Pract*, v.38, n. 1, p.7–14, 1997..

HÜLSMEYER, V.; ZIMMERMANN, R.; BRAUER, C. et al. Epilepsy in Border Collies: Clinical Manifestation, Outcome, and Mode of Inheritance. *J Vet Intern Med*, v.24, n.1, p.171–178, 2010.

KWAN, P.; BRODIE, M.J. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med*, v.342, p.314–319, 2000. KEARSLEY-FLEET, L.; O'NEILL, D.G.; VOLK, H.A. et al. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec*, v.172, n.13, p.338, 2013.

KLUGER, E.K.; MALIK, R.; ILKIN, W.J. et al. Serum triglyceride concentration in dogs with epilepsy treated with phenobarbital or with phenobarbital and bromide. *J Am Vet Med Assoc*, v.233, p.1270–1277, 2008.

LORENZ, M.D.; COATES, J.R.; KENT, M. Seizures, Narcolepsy and Cataplexy. In. *Handbook of Veterinary Neurology*. 5th ed. St.Louis:Elsevier/Saunders, 2011. p.384-400.

MONTEIRO, R.; ANDERSON, T.J.; INNOCENT, G. et al. Variations in serum concentration of phenobarbitone in dogs receiving regular twice daily doses in relation to the times of administration. *Vet Rec*, n. 165, p.556-558, 2009.

MÜLLER, P.B.; WOLFSHEIMER, K.J.; TABOADA, J. et al. Effects of long-term phenobarbital treatment on the thyroid and adrenal axis and adrenal function tests in dogs. *J Vet Intern Med*, v.14, p.157–164, 2000

MUÑANA, K.R. NETTIFEE-OSBORNE, J.A.; BERGMAN, R.L. et al. Association between ABCB1 genotype and seizure outcome in collies with epilepsy. *J Vet Intern Med*, v.26, p.1358–1364, 2012a.

MUÑANA, K.R.; THOMAS, W.B; NETTIFEE-OSBORNE, J.A. et al. Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Vet Intern Med*, v.26, p.341–348, 2012b.

PACKER, R.M.A.; SHIHAB, N.K.; TORRES, B.B.J.; VOLK, H.A. Clinical Risk Factors Associated with Anti-Epileptic Drug Responsiveness in Canine Epilepsy. *PLoS ONE*, v.9, n.8, p.e106026, 2014.

PLATT, S.R.; HAAG, M. Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases. *J Small Anim Pract*, n.43, p.151-153, 2002.

PODELL, M. Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Topics in Companion Animal Medicine*, v.28, p.59-66, 2013.

PODELL, M.; FENNER, W.R. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*, v.7, p.318-327, 1993.

REYNOLDS, N.C. JR; MURTHY, V.S. Serum free levels and evaluation anticonvulsant drug interactions. *Wis Med J*, v.88, p.25-27, 1989.

SANDERS, S. Antiseizure medications. In: *Seizures in dogs and cats*, John Wiley & Sons, Inc.: Ames, 2015. p.166-220.

SAITO, M.; MUNÄNA, K.R.; SHARP, N.J. et al. 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*, v.219, n.5, p. 618–623, 2001..

SCHUELE, S.U.; BERMEIO, A.C.; LOCATELLI, E. et al., Ictal asystole: a benign condition? *Epilepsia*, v.49, n.1, p.168-171, 2008.

SHORVON, S.TOMSON, T. Sudden unexpected death in epilepsy, *Lancet*, v.378,-p.2028-2038, 2011.

THOMAS, W.B. Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v.40, n.1, p.161–179, 2010.

THOMAS, W.B.; DEWEY, C.W. Seizures and Narcolepsy. In: DEWEY, C.W.; DA COSTA, R.C. (Eds). *Practical guide to canine and feline neurology*. JohnWiley & Sons, Inc.: Ames, 2015. p.249-268.

TIPOLD, A.; KEEFE, T.J.; LÖSCHER, W. et al. Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, v.38, n.2, p.160-168, 2015.

XENOULIS, P.G.; SUCHODOLSKI, J.S.; RUAUX, C.G.; STEINER, J.M. Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in Miniature Schnauzers. *J Am Anim Hosp Assoc*, v.46, n.4, p.229–234, 2010. XENOULIS, P.G.; LEVINSKI, M.D.; SUCHODOLSKI, J.S.; STEINER, J.M. Serum triglyceride concentrations in miniature schnauzers with and without a history of probable pancreatitis. *J Vet Intern Med*, v. 25, p.20–25, 2011.ZIMMERMANN, R.;

ZIMMERMAN, R.; HÜLSMEYER, V.; SAUTER-LOUIS, C.; Fischer A. Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. *J Vet Intern Med*, v.23, p.970–976, 2009.

ARTIGO 3

**SONDA URETRAL FLEXÍVEL COMO MÉTODO ALTERNATIVO PARA A
AFERIÇÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM TRAUMA
CRANIOENCEÁLICO INDUZIDO EM COELHOS**

Graciane Aiello e Alexandre Mazzanti.

.

(Artigo a ser submetido a revista **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**)

**SONDA URETRAL FLEXÍVEL COMO MÉTODO ALTERNATIVO PARA A
AFERIÇÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM TRAUMA
CRANIOENCEFÁLICO INDUZIDO EM COELHOS**

**FLEXIBLE URETHAL CATHETER AS ALTERNATIVE METHOD TO INVASIVE
MEASUREMENT OF INTRACRANIAL PRESSURE IN INDUCED HEAD TRAUMA
IN RABBITS**

AIELLO, G.¹, MAZZANTI, A.²

¹Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil. E-mail: graiello@hotmail.com

²Departamento de Clínica de Pequenos Animais (DCPA), Centro de Ciências Rurais (CCR), UFSM, Avenida Roraima, 1000, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.

Resumo

O objetivo deste estudo foi utilizar a sonda uretral flexível como método alternativo para aferição da pressão intracraniana em coelhos com trauma cranioencefálico induzido pelo cateter de *Fogarty 4 Fr* (balão epidural) e comparar os dados obtidos com o método convencional de cateter de ventriculostomia. Foram utilizados 12 coelhos, machos, adultos, distribuídos aleatoriamente em dois grupos, denominados G1: mensuração da PIC com cateter de ventriculostomia (n=6) e G2: mensuração com sonda uretral (n=6). Foram realizadas duas craniotomias na região parietal direita e esquerda para a implantação do cateter de ventriculostomia ou sonda uretral flexível e o balão epidural, respectivamente. A PAM, PPC, FC, FR, TPC e a TR foram mensuradas antes e após a craniotomia. A PIC foi avaliada após a craniotomia e a cada 10 minutos depois do preenchimento do balonete com 0,3 ml de NaCl 0,9% durante 40 minutos e, com 0,6 ml pelo mesmo período de tempo, totalizando 80 minutos. A PIC aumentou em ambos os grupos, sendo menores os valores registrados com a sonda uretral flexível. Foi possível reproduzir o aumento da PIC com o modelo experimental de TCE utilizando o cateter de *Fogarty 4 Fr* na região epidural e, embora haja a necessidade de outros estudos, a sonda uretral flexível demonstra ser um método alternativo de mensuração da PIC em coelhos com trauma cranioencefálico.

Palavras-chave: cateter de ventriculostomia; autorregulação; neurologia; cirurgia.

Abstract

The aim of this study was evaluate the use of flexible urethral catheter as an alternative method for measuring intracranial pressure in rabbits with head trauma induced by 4 F Fogarty catheter (epidural balloon) and compare the data obtained with the conventional method of ventriculostomy catheter. In this study, New Zealand rabbits were randomly distributed into two groups, G1: measuring the ICP with ventriculostomy catheter (n=6) and G2: measuring the ICP with urethral catheter (n=6). Two craniotomy were performed in the right and left parietal region for the implantation of the ventriculostomy catheter and/or flexible urethral catheter and epidural 4F Fogarty arterial embolectomy catheter, respectively. MAP, CPP, HR, RF and RT values were measured before and after of the craniotomy. The ICP value was measured after craniotomy, ever five minutes during 40 minutes after the balloon was inflated with 0.3 ml with NaCl and more 40 minutes after the balloon was inflated with 0.6 ml. The ICP value increased in both groups, however, the ICP values were lower in the flexible urethral catheter. The flexible urethral catheter can be used as alternative method to measure ICP values in rabbits with head injury.

Keywords: *ventriculostomy catheter, autoregulation, neurology, surgery.*

Introdução

O traumatismo cranioencefálico (TCE) está associado à alta taxa de mortalidade e morbidade em humanos e pequenos animais (Dewey e Fletcher, 2015). Pode ser dividido em eventos primários que ocorrem no momento da injúria e secundários provocado pelos processos bioquímicos, inflamatórios e metabólicos (Lorenz et al., 2011).

A mensuração da pressão intracraniana (PIC) é empregada para o diagnóstico da hipertensão intracraniana e também para o valor prognóstico, especialmente nos pacientes com graves sinais clínicos devido ao TCE. Ainda, pode ser utilizada como parâmetro na avaliação das medidas terapêuticas empregadas para reduzir a PIC, sendo imprescindível para determinar os valores da pressão de perfusão cerebral (PPC) (Carlotti et al., 1998).

Para a mensuração da PIC existem métodos invasivos e não invasivos (Bratton et al, 2007). O uso de cateter intraventricular é considerado o “padrão ouro” para a monitoração invasiva (Maniker et al., 2006) por permitir a aferição precisa da PIC (Smith, 2008). Existem vários são os tipos de equipamentos utilizados para monitoração intraventricular, entre eles, podem ser citados o uso de tecnologia por fibra óptica, considerado de alto custo e o uso de

cateter intraventricular acoplado a um monitor multiparamétrico (Roux, 2013) que, além do custo ser menor, tem a possibilidade terapêutica de drenagem liquórica (Giugno et al., 2003).

A monitorização da PIC é rotineiramente utilizada em pacientes humanos (Dewey e Fletcher, 2015), porém, poucos são os hospitais e clínicas veterinárias que mensuram a PIC em pacientes com trauma cranioencefálico. Vários são os motivos, entre eles e, como principal, pode-se citar o custo dos métodos empregados (Packer et al., 2011), sendo necessário a busca por métodos alternativos de fácil aplicação e de baixo custo.

O objetivo deste estudo foi utilizar a sonda uretral flexível como método alternativo para a aferição da pressão intracraniana em coelhos com trauma cranioencefálico induzido por cateter *Fogarty 4 Fr* (balão epidural) e comparar os dados obtidos com o método convencional de cateter de ventriculostomia.

Material e Métodos

Foram utilizados 12 coelhos, machos, da raça Nova Zelândia, entre 3,3-4,0 kg de peso vivo, provenientes do Biotério Central da Instituição. Os animais permaneceram alojados em gaiolas individuais com água e ração comercial *ad libitum* por um período de 10 dias antes do início do experimento. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição sob o número 045/2014.

Os coelhos foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos experimentais, com seis indivíduos cada: Grupo 1 – G1: Avaliação contínua da PIC pelo método do cateter de ventriculostomia (Kit Kompacto, Ventura, Brasil) e Grupo 2 – G2: Avaliação contínua da PIC pelo método intraventricular por sonda uretral flexível (Mark Med, Brasil). Ambos os dispositivos foram acoplados a um monitor multiparamétrico.

Para a realização da craniotomia e acesso ao ventrículo lateral do encéfalo, foi realizada tricotomia da face externa das orelhas direita e esquerda e do crânio (ossos frontal e parietal). Como medicação pré-anestésica (MPA) foi administrado midazolam ($1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, intramuscular) associado à morfina ($2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, intramuscular) 10 minutos antes de acessar a veia marginal da orelha esquerda. Em seguida, os coelhos foram submetidos à anestesia geral por meio da vaporização de isofluorano na máscara facial, intubados com máscara laríngea e mantidos em anestesia geral inalatória com o mesmo agente anestésico, em vaporizador calibrado na concentração de 1,5 CAM (Concentração Alveolar Mínima).

A artéria auricular direita foi acessada com cateter 22G acoplado a transdutor e monitor multiparamétrico para mensuração da pressão arterial média (PAM). A temperatura

corporal foi monitorada utilizando uma probe retal e mantida entre 38 a 39°C durante todo o procedimento operatório.

Todos os animais foram posicionados em decúbito esternal. Antes da intervenção cirúrgica, foram mensuradas a pressão arterial média (PAM), a frequência cardíaca (FC), a frequência respiratória (FR) e a temperatura retal (TR), três vezes com intervalo de cinco minutos (denominados de C0, C5 e C10). Foram colhidos 0,3 ml de sangue arterial para hemogasometria, com início antes da craniotomia e a cada 15 minutos até o término, totalizando oito avaliações.

Para a realização do procedimento cirúrgico foi realizada a antisepsia com álcool-iodo-álcool e uma incisão longitudinal da pele, subcutâneo e periósteo, sobre a linha média do crânio de, aproximadamente, 5,0 cm. Utilizando-se um elevador de periósteo, iniciou-se o deslocamento do mesmo na região parietal esquerda e direita. Com um motor de suspensão elétrico de baixa rotação acoplado a uma broca sulcada de 3,0 mm de diâmetro, dois orifícios no crânio foram criados sobre o osso parietal, situadas a 2,5 mm em posição lateral direita e esquerda da sutura sagital e 5 mm caudal à sutura coronária (Fig. 1A). Através do orifício direito foi introduzido o cateter de ventriculostomia (G1) ou a sonda uretral flexível número seis (G2), em uma profundidade de 6 mm, compatível com a entrada no interior do ventrículo lateral direito. A confirmação do posicionamento do dispositivo dentro do ventrículo ocorreu ao se visualizar o LCE fluindo pelo cateter ou sonda uretral (Fig. 1B). Para evitar extravasamento de LCE e fixar o cateter ou sonda uretral, foi selado com resina acrílica autopolimerizável o orifício da craniotomia. Com o cateter de ventriculostomia (G1) ou da sonda uretral flexível (G2) inseridos, e antes de introduzir o balão epidural, foram mensuradas novamente a PAM, FC, FR, TPC, TR, três vezes com intervalo de cinco minutos (denominados de Cr0, Cr5 e Cr10). Em seguida, as aferições foram anotadas, juntamente com os valores da PIC basal em todos os coelhos dos dois grupos.

Para a realização do modelo experimental de TCE por balão epidural, o cateter de *Fogarty 4F* (ED- alas Lifesciences LLC Irvine, EUA) foi introduzido no interior do orifício da região parietal esquerda (Fig. 1C), posicionado no espaço epidural (entre o osso do crânio e a dura-máter) e realizado o selamento hermético com resina acrílica autopolimerizável (Fig. 1D). Na sequência, o balão do cateter de *Fogarty 4Fr* foi preenchido com 0,3 ml de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) durante 40 minutos para mensuração dos valores da pressão intracraniana (PIC), da PAM, da FC, da FR, do TPC, do CO₂ e da TR a cada cinco minutos. A PPC foi calculada através da fórmula: $PPC = PAM - PIC$ (Dewey e Fletcher, 2015).

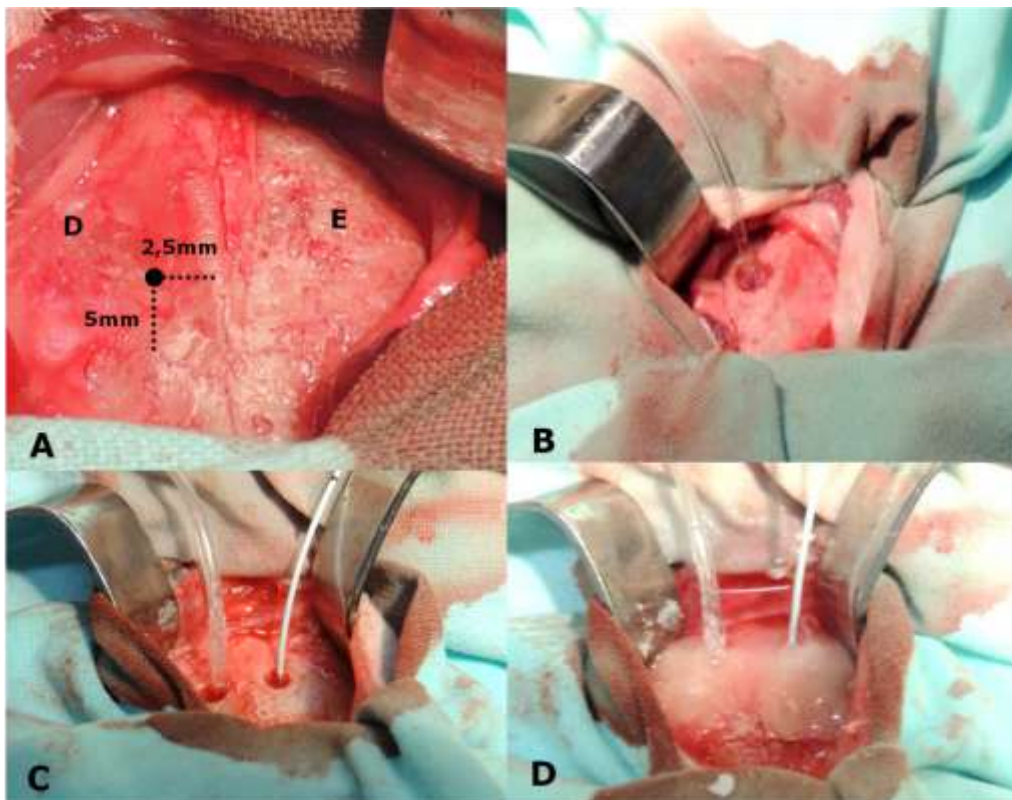


Figura 1. Implantação da sonda uretral flexível intraventricular para aferir a PIC e confecção do modelo experimental de TCE em coelhos. A) Mensurações na região parietal direita para a realização da craniotomia; B) LCE no interior da sonda uretral flexível, confirmando a localização da sonda uretral no ventrículo lateral direito. C) sonda uretral flexível inserida na craniotomia direita e o cateter de *Fogarty 4 FR* na esquerda D) Oclusão das craniotomias e fixação dos cateteres com resina acrílica autopolimerizável.

Decorridos 40 minutos, o balão foi preenchido com mais 0,3 ml, totalizando 0,6ml de NaCl 0,9%, que permaneceu inflado pelo mesmo período de tempo, finalizando 80 minutos de mensuração, ou seja, 40 minutos com balão epidural preenchido com 0,3 ml e 40 minutos com 0,6 ml de NaCl 0,9%. Ao término das avaliações, os animais foram submetidos à eutanásia por meio de sobredose anestésica com isoflurano, seguida da administração de cloreto de potássio (KCl à 10%) até a interrupção dos batimentos cardíacos. O cateter/sonda uretral flexível e o cateter de *Fogarty 4 Fr* foram removidos e os locais de inserção inspecionados em busca de hematomas.

Foi realizada análise estatística pelo modelo de regressão linear clássico, aplicando-se o teste t de Student para verificar a significância dos coeficientes ($p < 0.05$) para comparar os métodos de aferição da PIC.

Resultados e Discussão

Neste estudo, o modelo experimental de TCE por redução de complacência, utilizando um cateter de *Fogarty 4 Fr* na região epidural foi de fácil execução, de baixo custo e permitiu elevar a pressão intracraniana. Este mesmo método foi realizado com êxito por Douzinas et al. (1999) e Çagavi et al. (2005), utilizando cateter de *Fogarty* e por Abe et al. (1984); Mizumoto et al. (2005), utilizando sonda de Foley.

Dois coelhos foram excluídos das análises dos dados deste estudo (G1 e G2), pois foram a óbito antes do término das mensurações. A PIC máxima observada antes do óbito foi 86 mmHg no G1 e 78 mmHg no G2, o que correspondeu sete vezes o valor da PIC normal em coelhos (5 a 13 mmHg) (Çagavi et al., 2005). Nestes animais, foi realizado a craniotomia descompressiva e verificado deslocamento do cerebelo através do forame magno, caracterizando herniação foraminal. Para Freeman e Platt (2011), este tipo de herniação é frequentemente fatal, pois causa parada respiratória por compressão dos centros respiratórios na medula oblonga.

As três principais complicações associadas à inserção de cateteres intraventriculares são: hemorragia intracraniana, infecção e obstrução (Li et al., 2010). Binz et al. (2009) observaram complicações hemorrágicas associadas a cateteres intraventriculares em 5,7% dos pacientes avaliados, porém esta foi clinicamente significativa em menos de 1%. O hematoma subdural é outra possível complicação (Lang et al. 2012). O presente estudo, não foram observadas complicações associadas à inserção (hemorragia, hematoma e obstrução) em ambos os grupos. No estudo de Çagavi et al. (2005), que também mensurou a PIC intraventricular em coelhos, não foi observada a presença de hematomas.

Os valores de PaCO₂ considerados normais para coelhos variam entre 20 e 46 mmHg (Barzago et al., 1992). Neste estudo, todos os animais apresentaram hipercapnia em todos os tempos avaliados, inclusive na avaliação da PaCO₂ basal (Fig. 2B). A hipercapnia observada na mensuração basal, antes de realizar a craniotomia e o modelo experimental de TCE, pode estar relacionando ao tempo entre a indução anestésica utilizando a máscara facial até a introdução da máscara laríngea, a ausência de ventilação mecânica e aos fármacos administrados. A morfina é um μ agonista, que produz analgesia, euforia e uma importante depressão respiratória em coelhos (Donnelly, 2014). Vários estudos mostram que os benzodiazepínicos, como o midazolam, causam média a moderada hipercapnia em coelhos e humanos. (Forster et al., 1980; Chang et al., 2009). Porém, no estudo de Schroeder & Smith (2011), que avaliaram a taxa respiratória e análises de gases em coelhos medicados com opióides (buprenorfina, butorfanol), midazolam, e a associação do midazolam aos opióides

isoladamente, não foi evidenciada hipercapnia. Neste estudo, não houve diferença estatística entre os tempos avaliados e nem entre os grupos. Mesmo não havendo diferença estatística entre os tempos, houve uma tendência de aumento crescente dos valores da PaCO₂, após iniciar o modelo experimental de TCE.

A PaO₂ demonstra o balanço entre a quantidade de oxigênio fornecida pela ventilação e o quanto é transferido dos alvéolos para os capilares (Amaral *et al.*, 1992). O valor estimado da PaO₂ em coelhos respirando ar ambiente é 90 mmHg (Barzago *et al.*, 1992). Neste estudo, todos os coelhos apresentaram valores superiores ao preconizado como normal para a espécie. Não houve diferença estatística entre os grupos e entre os tempos, exceto na última avaliação (35 minutos de avaliação, após preencher o balonete com 0,6 ml de solução salina) no grupo que mensurou a PIC com cateter de ventriculostomia.

O valor médio do pH de sangue arterial em coelhos não anestesiados varia entre 7,2 - 7,5 (Donnelly e Warren, 2014). No estudo de Benato *et al.* (2011), o valor médio estimado do pH em coelhos anestesiado foi de 7,33 ±0,07, sendo utilizado fentanil, midazolam e isoflurano. Neste estudo, o valor estimado do pH não apresentou diferença entre os grupos, sendo que o pH manteve-se dentro do intervalo de normalidade antes e após craniotomia e até 15 minutos após preencher o balonete com 0,3 ml de solução salina. Porém, após este período de avaliação, foi evidenciado acidose em ambos os grupos até a finalização das mensurações.

Os valores do bicarbonato (HCO₃) estavam dentro do intervalo de normalidade (22,37 a 35,08) nos dois grupos avaliados e não houve diferença significativa entre os tempos. Portanto, o tipo de acidose observado nos coelhos deste estudo, após os 15 minutos de avaliação do preenchimento do balonete com 0,3 ml de solução salina foi a respiratória, pois foi observado hipercapnia nos coelhos de ambos os grupos e normalidade nos valores do bicarbonato.

A autorregulação da PIC é a ocorrência de mecanismos para manter constantes os componentes da cavidade craniana (parênquima encefálico, LCE e sangue) e controlar o FSC quando a PAM estiver entre 50-150 mmHg (Dewey e Fletcher, 2015). Outro mecanismo para a autorregulação da PIC é o química (Carlotti *et al.*, 1998), que se baseia na capacidade de resposta direta da vasculatura cerebral quando houver variação na pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂). Os níveis elevados de PaCO₂ causam vasodilatação cerebral, enquanto que a diminuição dos níveis de PaCO₂ causam vasoconstrição cerebral (Dewey e Fletcher, 2015). Neste estudo, provavelmente ocorreram mecanismos de

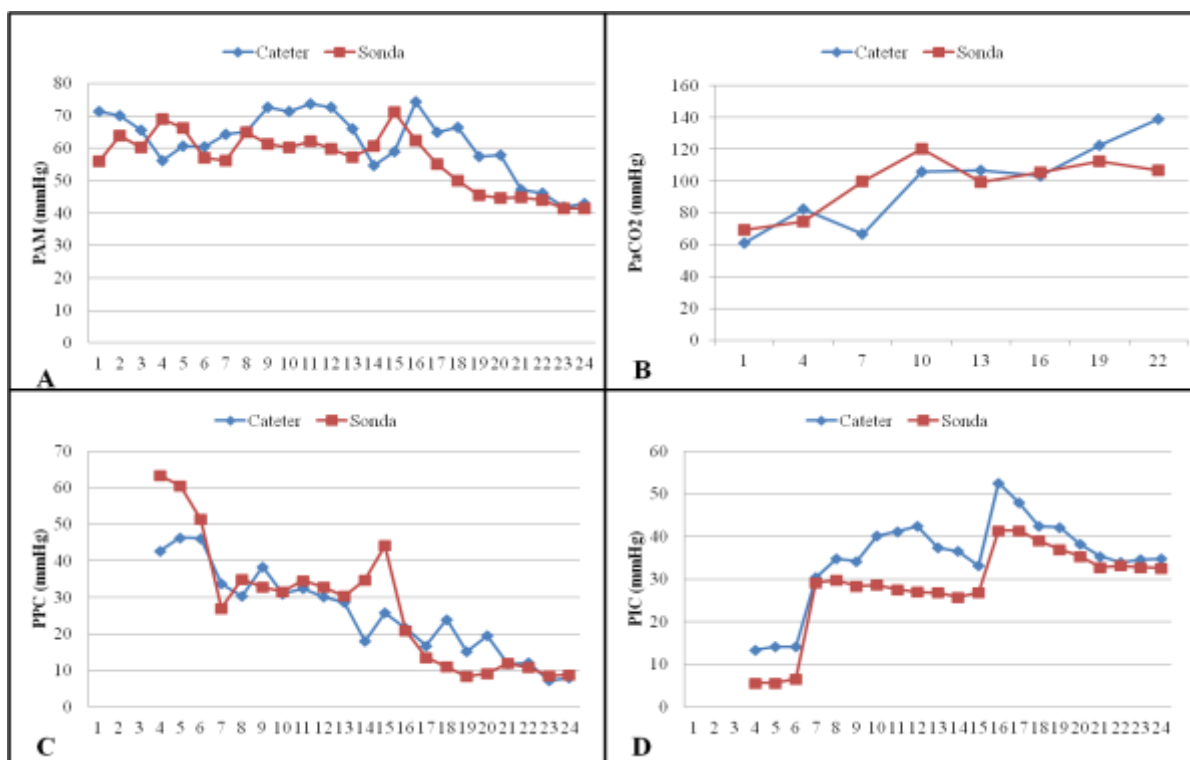


Figura 2. Mensurações da PAM dos grupos cateter de ventriculostomia e sonda uretral (A), do PaCO₂ (B), da PPC (C) e da PIC (D) em coelhos submetidos ao modelo experimental de TCE, utilizando o cateter de Fogarty 4 Fr. Nota-se que a PIC registrada com a sonda uretral flexível foi menor e acompanhou as variações da pressão registradas em todos os momentos pelo cateter de ventriculostomia.

autorregulação (pressão e química), pois a PAM variou dentro dos valores limites para a sua realização (41,4 e 73 mmHg), bem como os valores da PaCO₂ que permaneceram altos durante o preenchimento do balonete com 0,3 e 0,6 ml ao comparar com o tempo antes da craniotomia, condição para a ativação da autorregulação química (Fig. 2).

Quanto a PAM, houve diferença estatística entre os tempos e entre os métodos de mensuração nos tempos ($p < 0,01$). Após o preenchimento do balonete com 0,3ml de NaCl, a PAM aumentou em ambos os grupos, porém os valores em G1 foram maiores que em G2. Após preencher o balonete com 0,6ml, a PAM aumentou nos dois grupos e os valores do G1 continuaram superiores ao G2. Após 5 minutos de avaliação, a PAM voltou a diminuir até que os valores do G1 e G2 se igualaram. É interessante observar que, mesmo com o aumento da PIC no momento do preenchimento do balonete com 0,3 ml, a PAM aumentou somente com 5 minutos de compressão, persistindo a elevação até o vigésimo quinto minuto (Fig. 2A). A provável explicação da não elevação da PAM nos primeiros 5 minutos se deve a Doutrina de Monroe-Kellie, cujo deslocamento do LCE no sentido caudal em direção ao canal central da medula espinhal, bem como a redução na produção, podem auxiliar na manutenção da pressão intracraniana nos momentos iniciais de aumento da PIC (Freeman e Platt, 2011).

A pressão de perfusão cerebral (PPC) em coelhos varia de 85 a 117 mmHg (Çagavi et al., 2005). Neste estudo, foi verificado um valor médio de 29,84 mmHg no G1 e 33,69 mmHg no G2 quando o balonete foi preenchido com 0,3 ml e, 15,15 mmHg no G1 e 11,49 mmHg no G2 com 0,6 ml de NaCl 0,9%. Este resultado demonstrou que o aumento da pressão intracraniana no decorrer do tempo (Fig.3) provocou a redução da PPC, provavelmente pela diminuição do FSC (Fig. 3). Este fato indica que mesmo com os prováveis mecanismos autorregulatórios da PIC presentes, a pressão de perfusão cerebral se manteve baixa e não evitou uma possível isquemia do tecido encefálico (Çagavi et al.,2005).

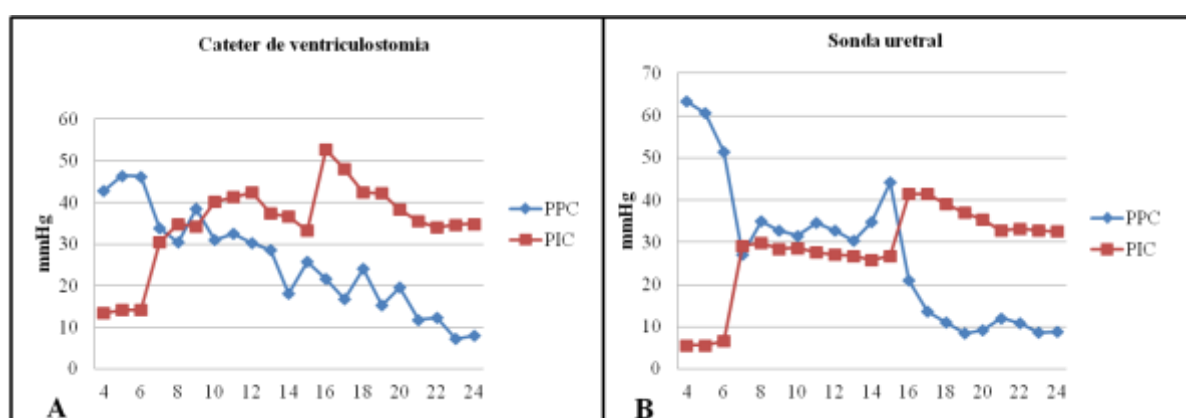


Figura 3. Relação da pressão de perfusão cerebral (PPC) e da pressão intracraniana (PIC) nos grupos cateter de ventriculostomia (A) e sonda uretral flexível (B) em coelhos submetidos ao modelo experimental de TCE, utilizando o cateter de *Fogarty 4 Fr*. Nota-se a diminuição da PPC, conforme o aumento da PIC no grupo com cateter de ventriculostomia após o início do preenchimento do balão com 0,3 ml de NaCl 0,9%.

As médias estimadas dos valores basais da PIC, ou seja, imediatamente após a craniotomia e decorridos 5 e 10 minutos antes do preenchimento do balão epidural apresentaram diferença significativa ($p < 0,01$) entre os grupos (G1: 13,93 mmHg e em G2: 5,93 mmHg), porém não houve variação entre os tempos em ambos os grupos (Fig. 1). No estudo de Çagavi et al. (2005) também foi utilizado o cateter intraventricular em coelhos e foi obtido o valor médio da PIC basal intraventricular de 12,7 mmHg.

Ao preencher o balonete do cateter de *Fogarty 4 Fr* com 0,3 ml de solução salina, a PIC em ambos os grupos aumentou significativamente comparado aos valores da PIC basal (Fig. 2D). O valor médio estimado da PIC nos 40 minutos de avaliação foi de 36,71 mmHg no G1 e 27,77 mmHg no G2. Em todo o tempo de avaliação, os valores estimados da PIC mensurados pelo cateter foram significativamente ($p < 0,01$) superiores aos da sonda uretral flexível. Quando o balonete foi preenchido com 0,6 ml com NaCl, os valores da PIC foram significativamente maiores do que os valores da PIC basal e quando comparado a

preenchimento com 0,3 ml ($p < 0,05$) (Fig 2D). O valor médio da PIC nos 40 minutos finais de avaliação foi de 39,68 mmHg no G1 e 36,68 mmHg e foi estatisticamente superior ($p < 0,05$) aos valores da sonda uretral flexível até 15 minutos de avaliação, não diferindo à partir dos 20 minutos.

Tanto o cateter de ventriculostomia como a sonda uretral flexível são materiais cilíndricos com diâmetro internos similares e com dois orifícios drenantes que se situavam dentro do ventrículo lateral do encéfalo dos coelhos para aferição da PIC. O princípio de mensuração da PIC pelo método intraventricular ocorre pelo deslocamento da coluna líquida e do grau de deformação da parede do cateter que contribui para o deslocamento do LCE e resulta na leitura de um valor que é registrado pelo monitor multiparamétrico (Srinivasan et al., 2014). Acredita-se que a maneira de aferição da PIC com a utilização da sonda uretral flexível seja a mesma do cateter de ventriculostomia. Por outro lado, a diferença no comprimento entre os cateteres pode ter influenciado na mensuração da PIC e nas variações dos valores obtidos entre eles. Assim, recomenda-se novas pesquisas para comprovação dessa hipótese acima mencionada.

Mesmo havendo diferença nos valores da PIC entre as duas formas de mensurações, cabe salientar que a variação dos valores ocorreu em ambos os métodos, obtendo-se, com isso, uma relação linear aparente. Assim, foi possível determinar, com o auxílio do teste de regressão, uma diferença da PIC aferida com o cateter de ventriculostomia em relação à sonda uretral flexível, obtendo-se a fórmula: $PIC_{\text{cateter ventriculostomia}} = 11,43297 + 0,83634 \times PIC_{\text{sonda}}$, cuja precisão é em torno de 54,87%. Outra fórmula obtida com precisão de 86,13%, nos testes estatísticos foi $PIC = 0,001241 + 0,01661.Sonda^2 + FR.(-9,023 + 0,01741.FR) + FC.(-4,882 + 0,002305.FC + 0,01115.Sonda + 0,00002452.FR) + Oximetria.(-1,102 - 0,02606.Sonda + 0,1666.Horas + 0,06586.FR + 0,03754.FC - 0,01395.CO2) + CO2.(0,003611.CO2 - 0,009116.Sonda + 0,02059.Horas + 0,01034.FR + 0,002975.FC) + Horas.(-7,155 - 0,1777.Horas + 0,05662.FR - 0,01978.FC)$, porém com mais limitações em se aplicar por depender de outras variáveis.

Com os resultados obtidos neste estudo, há possibilidade da utilização da sonda uretral flexível em coelhos, como alternativa ao cateter de ventriculostomia disponível comercialmente, cujo custo é extremamente elevado (R\$1300,00) quando comparado ao método empregando a sonda uretral flexível (R\$0,89). Porém, mesmo não fornecendo os valores exatos da PIC ao comparar com o cateter de ventriculostomia e da necessidade de aplicação de uma fórmula de correção, a relevância deste estudo foi observar que a sonda uretral flexível foi capaz de mensurar as oscilações da PIC durante a monitoração do paciente,

considerada etapa essencial na determinação da evolução do quadro clínico e na resposta terapêutica empregada.

Conclusões

Conclui-se que a sonda uretral flexível é de fácil aplicação, baixo custo e pode ser considerado um material alternativo para a mensuração da PIC intraventricular em coelhos. Porém, os valores mensurados são inferiores aos encontrados pelo cateter de ventriculostomia, necessitando da aplicação de uma fórmula de correção.

Referências

ABE, T.; BLACK, P.M.; FOLEY, L. Changes in parenchymal and ventricular pressure with experimental epidural compression, *Surg. Neurol.*, v.22, p.477–480, 1984.

AMARAL, J.L.G.; FERREIRA, A.C.P.; FERREZ, D.; GERETTO, P. Monitorização da respiração: oximetria e capnografia. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v.42, p.51-58, 1992.

BARZAGO, M.M.; BORTOLOTTI, A.; OMARINI, D. et al. Monitoring of blood gas parameters and acid-base balance of pregnant and non-pregnant rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in routine experimental conditions. *Lab. Anim.*, v.26, p.73-79, 1992.

BENATO, L.; CHESNEL, M.; EATWELL, K.; MEREDITH, A. Arterial blood gas parameters in pet rabbits anaesthetized using a combination of fentanyl-fluanisonemidazolam-iso-fluorane. *J Small Anim Pract*, n 54, p.343–346, 2013.

BRATTON, S.L. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, v.24, n.1, p.:S37–S44, 2007.

BINZ, D.D.; TOUSSAINT, L.G.; FRIEDMAN, J.A. Hemorrhagic complications of ventriculostomy placement: a meta-analysis. *Neurocrit Care*, v.10, n.2, p.253–256, 2009.

ÇAGAVI, F. et al. Dispersion of cerebral temperature, cerebral perfusion and intracranial pressure in rabbits placed with epidural balloons. *Brain Res Bull*, v.64, p.481–485, 2005.

CARLOTTI JR, C.G.; COLLI, B.O.; DIAS, L.A.A. Hipertensão Intracraniana. In: *Simpósio de medicina intensiva: II tópicos selecionados*. Medicina, Ribeirão Preto. v.31, p.552-562, 1998.

CHANG, C.; UCHIYAMA, A.M.A.L.; MAHIMO, T.; FUJINO, Y. A comparison of the effects of respiratory carbon dioxide response, arterial blood pressure, and heart rate of dexmedetomidine, propofol, and midazolam in sevoflurane-anesthetized rabbits. *Anesth Analg.*, v.109, p.84–89, 2009.

CLUBB, R.J.; MAXWELL, R.E.; CHOU, S.N. Experimental brain injury in the dog. The pharmacological effects of pentobarbital and sodium nitroprusside. *J Neurosurg*, v.52, p.189-196, 1980.

Dewey, C.W.; Fletcher, D.J. Head-Trauma Management. In: DEWEY, C.W.; DA COSTA, R.C. (Eds). *Practical guide to canine and feline neurology*. JohnWiley & Sons, Inc.: Ames, 2015. p.237-248.

DONNELLY, T.M.; WARREN, K.S. *Textbook of rabbit medicine*. Elsevier Ltd.: London, 2014. p.187-248.

DOUZINAS, E.E.; KOSTOPOULOS, V.; KYPRIADES, E. et al., Brain eigen frequency shifting as a sensitive index of cerebral compliance in an experimental model of epidural hematoma in the rabbit: preliminary study. *Crit. Care. Med.*, v.27, p.978–984, 1999.

FORSTER, A.; GARDAZ, J.P.; SUTER, P.M.; GEMPERLE, M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiol*, v.53, p. 494-497, 1980.

FREEMAN, A.C.; PLATT, S.R. Head trauma. In: PLATT, S.R.; GAROSI, L.S. (Eds). *Small Animal Neurological Emergencies*. London: Manson, 2011. p.323-382.

GIUGNO, K. M. et al. Tratamento da hipertensão intracraniana. *J Pediat*, v.79, n.4, p.287-96, 2003.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Nervous regulation of the circulation, and rapid control of arterial pressure, In: GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Textbook of Medical Physiology*, 11th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2006. p. 212–213.

LANG, S.S.; KOFKE, W.A.; STIEFEL, M.F. Monitoring and intraoperative management of elevated intracranial pressure and decompressive craniectomy. *Anesthesiol Clin*, v.30, n.2, 289–310, 2012.

LEECH, P.; MILLER, J.D. Intracranial volume-pressure relationship during experimental brain compression in primates. 1. Pressure responses to changes in ventricular volume. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry*, v.37, p.1093-1098, 1974.

LI, L.M. et al. Review article: the surgical approach to the management of increased intracranial pressure after traumatic brain injury. *Anesth Analg*, v.111, n.3, p.736–748, 2010.

LORENZ, M.D.; COATES, J.R.; KENT, M. Stupor or coma. In: *Handbook of veterinary neurology*. 5^a ed. United States of America: Elsevier; 2011. p.346-383.

MANIKER, A.H. et al. Hemorrhagic complications of external ventricular drainage. *Neurosurgery*, v.59, n.4, p.419–424, 2006.

MIZUMOTO, N.; TANGO, H.K.; PAGNOCCA, M.L. Efeitos da Hipertensão Arterial Induzida sobre a Complacência e Pressão de Perfusão Encefálica em Hipertensão Intracraniana Experimental: Comparação entre Lesão Encefálica Criogênica e Balão Subdural. *Rev Bras de Anesthesiol*, v.55, n.3, p. 289-298, 2005.

PACKER, R.A.; SIMMONS, J.P.; DAVIS, N.M.; CONSTABLE, P.D. Evaluation of an acute focal epidural mass model to characterize the intracranial pressure-volume relationship in healthy Beagles. *Am J Vet Res*, v.72, n.1, p.103-8, 2011.

PLATT, S.R.; OLBY, N.J. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology* (3rd ed.). India: Replika Press, 2004.

ROUX, P.L. Physiological Monitoring of the Severe Traumatic Brain Injury patient in the Intensive Care Unit. *Cur Neurol Neurosci Rep*, v.13, n.331, p. 1-16 2013.

SCHROEDER, C.A.; SMITH, L.J. Respiratory rates and arterial blood gas tensions in healthy rabbits given buprenorphine, butorphanol, midazolam, or their combinations. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, v.50, n.2, p.205-2011, 2011.

SMITH, M. Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. *Anesth Analg*, v.106, p.240–248, 2008.

SRINIVASAN, V.M. et al. The history of external ventricular drainage. *Neurosurg*, v.120, p.228–236, 2014.

6 DISCUSSÃO

Devido à alta prevalência de epilepsia e traumatismo cranioencefálico (TCE) em cães atendidos pelo serviço de neurologia do HVU da UFSM, optou-se por realizar estudos mais detalhados sobre estes temas. No primeiro estudo, buscou-se informação a respeito dos casos de epilepsia em cães atendidos no serviço de neurologia do Hospital Veterinário Universitário (UFSM) e observou-se que cães de raça pura foram os que mais apresentaram epilepsia, sendo poodle, pinscher, yorkshire terrier e boxer as raças mais acometidas. Já nas raças consideradas puras, o Poodle foi o mais acometido de epilepsia primária e secundária,

Quanto ao sexo, na epilepsia primária houve um predomínio de machos na epilepsia idiopática e de fêmeas, na epilepsia provável sintomática e na secundária. Este dado corrobora com Pákozdy *et al.* (2008), que verificaram um predomínio de machos na epilepsia primária e de fêmeas na secundária.

A maioria dos cães com epilepsia tinha de um a cinco anos de idade, este dado está de acordo com Thomas (2003) e Thomas (2010). No entanto, também foi observada a ocorrência em cães com menos de um ano de idade e acima de cinco. É relatada a ocorrência em cães com menos de um ano de idade, principalmente quando apresentam histórico familiar de epilepsia (PODELL *et al.*, 1995; OLIVER *et al.*, 1997; KNOWLES, 1998).

Neste estudo, a epilepsia primária foi a mais observada, seguida da sintomática e da provável sintomática, respectivamente. Este dado corrobora com os de Croft (1965) e Jaggy & Bernardini (1998), que relatam que a epilepsia idiopática apresenta maior incidência.

Em relação aos estágios das crises epiléticas, o pré-ictus foi relatado apenas nos animais com epilepsia idiopática, sendo a procura pelo dono o sinal mais observado. Muitos cães por não serem constantemente vigiados pelos tutores, muitas vezes este evento pode não ser identificado pelos mesmos. O pós-ictus foi observado mais nos cães com epilepsia idiopática e o andar compulsivo e a procura pelo tutor foram os sinais mais relatados.

Foram observadas crises epiléticas generalizadas em 68,2% dos casos, crise com generalização secundária em 13,6%, crise parcial simples em 9,1% e crise epilética parcial complexa em 9,1%. As crises epiléticas parciais são mais relatadas nos cães com epilepsia sintomática (BERENDT & GRAM, 1999) e crises epiléticas generalizadas na epilepsia primária (JAGGY & BERNARDINI, 1998; PÁKOZDY *et al.*, 2008). Porém este dado não foi observado neste estudo, em que a crise epilética generalizada predominou nas três formas de epilepsia. Os resultados encontrados nesse estudo permitiram demonstrar que, embora a crise epilética generalizada ocorra com maior frequência na epilepsia primária (PARENT 1988,

SHELL 1993, DE LAHUNTA & GLASS 2008), as parciais também podem ocorrer, conforme mencionaram Jaggy & Bernardini (1998) e Thomas (2003).

Dentre os tipos de crise epiléptica generalizada, a crise epiléptica tônico-clônica foi a mais comum nos três tipos de epilepsia, com predomínio na epilepsia primária. Este dado é semelhante aos achados de Jaggy & Bernardini (1998) e Thomas (2003). Foi verificado que as crises epilépticas ocorrem mais no período da noite, principalmente na epilepsia primária, fato este também observado por Podell *et al.* (1995), Jaggy & Bernardini (1998), Lengweiler & Jaggy (1999) e Thomas (2003, 2010).

Todos os cães (14/66) com epilepsia sintomática apresentaram alterações no exame neurológico no período interictal, demonstrando a importância do exame neurológico em cães atendidos com crises epilépticas, por auxiliar na diferenciação da epilepsia primária e secundária (THOMAS 2003). As deficiências neurológicas também podem ser observadas em cães com epilepsia primária na fase de pós-ictus, necessitando de reavaliações no período interictal. Nos cães que foi classificada a epilepsia em secundária, o diagnóstico foi confirmado na necropsia, sendo que na maioria dos casos foi diagnosticado meningoencefalite pelo vírus da cinomose, seguido de neoplasma, trauma crânioencefálico e doença inflamatória não infecciosa. Estes achados não corroboram com Pákozdy *et al.* (2008), que relataram o neoplasma como a principal causa de epilepsia sintomática.

Foi observado que 15,7% dos cães apresentaram histórico familiar de epilepsia primária em parentes de primeiro grau (pai e irmão), sendo o poodle a raça com maior incidência. Portanto, recomenda-se a exclusão de cães com epilepsia primária em programas de reprodução para evitar a transmissão da doença, já que diversas raças têm sido reportadas por apresentar bases genéticas para epilepsia (CUNNINGHAM & FAMBACK, 1988).

Como a epilepsia idiopática foi a mais relatada no primeiro artigo, optou-se por realizar um levantamento de dados para obter informações a respeito do medicamento antiepiléptico utilizado, dose e frequência de administração, tempo de tratamento, quantidades de crises epilépticas antes e após a instituição do tratamento, exames complementares e dos efeitos adversos.

Foi observado, no segundo artigo, que a média de idade para o início das crises epilépticas foi de 3,4 anos, sendo similar ao encontrado por outros autores, que variou de três a cinco anos de idades (SAITO *et al.*, 2001, PLATT & HAAG, 2002, MONTEIRO *et al.*, 2012).

Segundo Hülsmeier *et al.* (2010), cães refratários ao tratamento apresentam um número significativo de crises epilépticas antes do início do tratamento. Neste estudo, a média

de crises epilépticas antes do início do tratamento foi 25,7 (1 a 90 crises). Porém, no estudo de Packer *et al.* (2014), o número de crises antes do tratamento não foi significativamente diferente entre os cães com resultados favoráveis ou desfavoráveis ao tratamento realizado.

Pacientes tratados precocemente podem ter um melhor controle das crises comparados aos que tiveram múltiplas crises epilépticas antes de iniciarem o tratamento (BLUMENFELD *et al.*, 2008; THOMAS & DEWEY, 2015). Neste estudo, a média de tempo do início dos sinais clínicos e o diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática foram de 71 dias, havendo uma grande variação de dias, um a 370 dias. No estudo de Packer *et al.* (2014) a média de dias até o diagnóstico de cães com epilepsia idiopática foi de 150 dias (38 a 360 dias).

A monoterapia com o fenobarbital foi predominante no controle das crises epilépticas deste estudo. Este dado está de acordo com estudos que afirmaram que 70 a 80% dos pacientes caninos tem as crises epilépticas controladas com monoterapia (FENNER & HASS, 1989). Ainda que o controle das crises é adequado em 60 a 80%, em cães que são medicados fenobarbital apenas (SCHWARTZ-BOOTHER *et al.*, 2012; PODELL, 2013; TIPOLD *et al.*, 2015).

Aproximadamente 20 a 50% dos cães com epilepsia idiopática e tratados com fenobarbital (monoterapia) apresentam ineficácia ao tratamento, mesmo apresentando concentração sérica dentro do intervalo de referência para a espécie, por tornar refratário a essa medicação ou apresentando severos efeitos colaterais (PODELL & FENNER, 1993). Neste estudo, a politerapia foi instituída em três (14,28%) cães, sendo necessária a utilização de dois fármacos em dois cães (associação do fenobarbital ao brometo de potássio) e um cão com três fármacos (fenobarbital, brometo de potássio e gabapentina).

A dose média do fenobarbital foi de 4,6 mg.kg⁻¹ com administração a cada 12 horas. A maioria dos cães tinha a dose no intervalo de 3,1 a 6 mg.kg⁻¹. Tipold *et al.* (2015) obtiveram média das doses inferiores a este estudo (2,7 mg.kg⁻¹), sendo que 73,9% dos cães estava sendo administrado 2 mg.kg⁻¹ e 9,1% com doses acima de 6 mg.kg⁻¹.

A avaliação da concentração sérica é fundamental, pois não há meios de determinar os níveis da concentração sérica, com base na dose administrada (MONTEIRO *et al.*, 2009). A concentração sérica do fenobarbital teve média de 26,41 µg.ml⁻¹, sendo que a maioria dos cães apresentou a concentração do fenobarbital sérica dentro do intervalo terapêutico preconizado (25 a 40 µg.ml⁻¹). Neste estudo, foi observada uma alta correlação positiva entre a dose e a concentração sérica de fenobarbital (r = 0,77). Embora exista uma alta correlação, observa-se grandes variações da concentração sérica em relação à dose e estas podem ser decorrentes das alterações nas concentrações séricas do fenobarbital livre e do ligado à proteína

(CORNFORD *et al.*, 1985). Portanto, é fundamental acompanhar os níveis séricos nos pacientes tratados com fenobarbital.

Foi observada neste estudo, uma redução significativa das crises epiléticas após a instituição do tratamento. Porém, dois cães não apresentaram um controle adequado, um estava sendo medicado com fenobarbital e o outro com fenobarbital associado ao brometo de potássio. A concentração sérica de ambos estava dentro do intervalo terapêutico. Relata-se a ocorrência de refratariedade em 25 a 30% dos cães com epilepsia aos fármacos convencionais (MUÑANA *et al.*, 2013; THOMAS & DEWEY, 2015). Devido a alta prevalência de refratariedade, novos fármacos tem sido desenvolvidos com melhor eficiência, mais específicos e com menores efeitos colaterais (MUÑANA *et al.*, 2013).

Foi observado, neste estudo, que 19% (4/21) dos cães apresentaram remissão das crises epiléticas. Este dado está de acordo com outro estudo, no qual determinou que a remissão das crises epiléticas ocorre apenas em 15 a 24% (BERENT *et al.*, 2007).

O uso prolongado do fenobarbital causa aumento das enzimas hepáticas, da ALT e principalmente da FA, sendo atribuído pela indução enzimática e ao baixo grau de lesão hepática (BRUNCH, 1998; THOMAS & DEWEY, 2015). Porém o aumento da enzima AST é controverso (MÜLLER, 2000). Neste estudo, foi observado aumento da FA em 23,81% dos cães, ALT em 14,29% e não foi observado aumento nos níveis da AST. Este dado está de acordo com estudos, que relatam a FA ser a principal enzima a apresentar valores aumentados em pacientes tratados com fenobarbital (TIPOLD *et al.*, 2015; THOMAS & DEWEY, 2015). Destes, apenas em um paciente foi observado, no exame ultrassonográfico, lesões hepáticas nodulares, porém sem sinais clínicos de hepatopatia. Portanto, o aumento dos valores de ALT e FA não está relacionado com a presença de lesão hepática.

Segundo Tettenborn *et al.* (1973) e Müller *et al.* (2000), cães tratados com fenobarbital não induzem enzimaticamente a AST, dado este também observado neste estudo. Para Abdeldaker e Hauger (1986), a AST pode ter um importante auxílio no diagnóstico de lesão hepática em cães tratados com fenobarbital.

Foi observado diminuição da proteína total em 42,86% e hipoalbuminemia em 9,5%. Não foi observada diferença significativa entre as doses, as concentrações séricas e os tempos de tratamento. Este dado em desacordo com Müller *et al.* (2000) e Andric *et al.* (2010), no qual os autores afirmaram que altas doses de fenobarbital interferem na síntese da albumina e consequente lesão hepática.

Todos os fármacos antiepiléticos apresentam efeitos colaterais, em maior ou menor gravidade (THOMSON, 2014). O fenobarbital apresenta como efeitos adversos mais severos

a hepatotoxicidade, dermatite necrótica superficial e anormalidades hematológicas (HABOCK & PAKOZDY 2012; PODELL, 2013). Neste estudo, foi observado em 19,04% dos cães afecções secundárias à administração crônica aos fármacos antiepilépticos, sendo relatado a ocorrência de hipotireidismo e a hepatotoxicidade.

A administração de fenobarbital pode diminuir a concentração sérica do T₄ livre e total em cães, esse achado não significa que o animal apresenta hipotireoidismo (SANDERS, 2015). Os cães deste estudo com diagnóstico de hipotireoidismo, apresentaram diminuição do T₄ livre (por diálise), aumento do TSH e sinais clínicos compatíveis com a suspeita. O diagnóstico de hipotireoidismo foi confirmado ao observar a remissão dos sinais clínicos após ser instituído o tratamento com a reposição de levotiroxina.

No terceiro artigo, foi utilizado o modelo experimental de TCE por redução de complacência, utilizando um cateter de *Fogarty 4 Fr* na região epidural. Este modelo foi de fácil execução, baixo custo e permitiu elevar a pressão intracraniana. Segundo Leech & Miller (1974), a principal vantagem do modelo experimental de TCE consiste em aumentar a PIC de modo controlável, permitindo manter a intensidade em valor e tempo desejados, o que facilita o estudo da PIC, da complacência e da perfusão encefálica.

Foi observado hipercapnia em todos os coelhos e nos tempos avaliados, inclusive na avaliação da PaCO₂ basal. A hipercapnia observada na mensuração basal, antes de realizar a craniotomia e o modelo experimental de TCE, pode estar relacionando ao tempo entre a indução anestésica utilizando a máscara facial até a introdução da máscara laríngea, a ausência de ventilação mecânica e aos fármacos administrados. Não houve diferença estatística entre os tempos avaliados e nem entre os grupos. Mesmo não havendo diferença estatística entre os tempos, houve uma tendência de aumento crescente dos valores da PaCO₂, após iniciar o modelo experimental de TCE.

Neste estudo, todos os coelhos apresentaram valores da PO₂ superiores ao preconizado como normal para a espécie. Não houve diferença estatística entre os grupos e entre os tempos, exceto na última avaliação (35 minutos de avaliação, após preencher o balonete com 0,6ml de solução salina) no grupo que mensurou a PIC com cateter de ventriculostomia.

No estudo de Benato *et al.* (2011), foi observado que o valor médio estimado do pH em coelhos anestesiado era de 7,33 ±0,07, sendo utilizado fentanil, midazolam e isoflurano. Neste estudo, o valor estimado do pH não apresentou diferença entre os grupos, sendo que o pH manteve-se dentro do intervalo de normalidade nas avaliações C, Cr e até 15 minutos de avaliação após preencher o balonete com 0,3 ml de solução salina. Porém, após este período

de avaliação, foi evidenciado acidose em ambos os grupos até a finalização das mensurações. A acidose foi do tipo respiratória, já que valores do bicarbonato HCO_3 estavam dentro do intervalo de normalidade.

É denominada de autorregulação da PIC, os mecanismos realizados para manter constantes os componentes da cavidade craniana, para controlar o FSC constante quando a PAM do paciente estiver entre de 50-150 mmHg (DEWEY & FLETCHER, 2015). Outro mecanismo para a autorregulação da PIC é a química (CARLOTTI *et al.*, 1998), que baseia na capacidade de resposta direta da vasculatura cerebral para a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2) (DEWEY & FLETCHER, 2015). Neste estudo, os mecanismos de autorregulação (pressão e química) provavelmente aconteceram, pois a PAM variou dentro dos valores limites para a sua realização, assim como os valores da PaCO_2 permaneceram altos durante o preenchimento do balonete com 0,3 e 0,6 ml.

A PAM aumentou após 10 minutos de compressão, em ambos os grupos, após o preenchimento do balonete com 0,3 ml de NaCl, sendo que os valores em G1 foram maiores que em G2. A provável explicação da não elevação da PAM nos primeiros 5 minutos se deve a doutrina de Monroe & Kelly, cujo deslocamento do LCE no sentido caudal em direção ao canal central da medula espinhal, bem como a sua redução na produção, podem auxiliar na manutenção da pressão intracraniana (FREEMAN & PLATT, 2011). Quando se preencheu o balonete com 0,6 ml, a PAM aumentou nos dois grupos e os valores do G1 continuaram superiores ao G2 durante os 5 primeiros minutos, quando a PAM voltou a diminuir até que os valores do G1 e G2 se igualaram.

A pressão de perfusão cerebral (PPC) em coelhos varia de 85 a 117 mmHg (ÇAGAVI *et al.*, 2005). Neste estudo, foi verificado um valor médio de 27,91 mmHg no G1 e 33,91 mmHg no G2 quando o balonete foi preenchido com 0,3 ml e, 18,31 mmHg no G1 e 12,2 mmHg no G2 com 0,6 ml de NaCl 0,9%. Este fato indica que mesmo com os prováveis mecanismos autorregulatórios da PIC presentes, a pressão de perfusão cerebral se manteve baixa e não evitou uma possível isquemia do tecido encefálico (ÇAGAVI *et al.*, 2005).

A PIC acima dos valores normais pode desencadear uma resposta isquêmica encefálica, também denominada de reflexo de *Cushing*. Neste estudo, não foi observado reflexo de *Cushing* nos coelhos avaliados de ambos os grupo e pode ser explicada provavelmente pela eficiência da autorregulação.

As médias estimadas dos valores basais da PIC apresentaram diferença significativa ($p < 0,01$) entre os grupos (G1: 13,93 mmHg e em G2: 5,93 mmHg), porém não houve variação entre os tempos em ambos os grupos. Ao precher o balonete do cateter de *Fogarty 4*

Fr com 0,3 ml de solução salina, a PIC em ambos os grupos aumentaram significativamente comparado aos valores da PIC basal. Em todo o tempo de avaliação, os valores estimados da PIC mensurados pelo cateter foram significativamente superiores aos da sonda uretral flexível. Quando o balonete foi preenchido com 0,6 ml com NaCl, os valores da PIC foram significativamente superiores do que os valores da PIC basal e quando comparado a preenchimento com 0,3 ml. Os valores estimados da PIC aferida pelo cateter de ventriculostomia foi estatisticamente superior aos valores da sonda uretral flexível até 15 minutos de avaliação, não diferindo a partir dos 20 minutos. Acredita-se que a maneira de aferição da PIC com a utilização da sonda uretral flexível seja a mesma do cateter, porém, devido a composição do material da sonda ser mais rígida que o cateter de ventriculostomia, o grau de deformação não acontece com a mesma variação de pressão do LCE. Isso provavelmente influenciou na mensuração da PIC com valores inferiores ao do cateter de ventriculostomia.

Foi possível determinar, com base em análises estatísticas, uma diferença da PIC aferida com o cateter de ventriculostomia em relação à sonda uretral flexível, obtendo-se a fórmula: $PIC_{\text{cateter ventriculostomia}} = 11,43297 + 0,83634 \times PIC_{\text{sonda}}$, cuja precisão é em torno de 54,87%. Outra fórmula obtida com precisão de 86,13%, nos testes estatísticos foi: $PIC = 0,001241 + 0,01661.Sonda^2 + FR.(-9,023 + 0,01741.FR) + FC.(-4,882 + 0,002305.FC + 0,01115.Sonda + 0,00002452.FR) + Oximetria.(-1,102 - 0,02606.Sonda + 0,1666.Horas + 0,06586.FR + 0,03754.FC - 0,01395.CO2) + CO2.(0,003611.CO2 - 0,009116.Sonda + 0,02059.Horas + 0,01034.FR + 0,002975.FC) + Horas.(-7,155 - 0,1777.Horas + 0,05662.FR - 0,01978.FC)$, porém com mais limitações em se aplicar por depender de outras variáveis.

Mesmo não fornecendo os valores exatos da PIC ao comparar com o cateter de ventriculostomia, a sonda uretral flexível foi capaz de mensurar as variações da PIC, podendo auxiliar o clínico na evolução do quadro e na resposta terapêutica. Para isso, outros estudos devem ser realizados como experimentação em outras espécies para poder concluir que o método pode ser uma alternativa viável na mensuração da PIC em decorrência do trauma crânioencefálico.

7 CONCLUSÕES

Por meio dos estudos realizados com base registros de cães atendidos pelo Serviço de Neurologia do Hospital Veterinário Universitário da UFSM, pode-se concluir em relação à epilepsia que cães sem raça definida foram os mais acometidos; a faixa etária predominou entre um e cinco anos; a epilepsia primária foi a mais frequente, a crise epiléptica

generalizada tônico-clônica foi a mais observada; a procura pelo dono no período pré-ictal e o andar compulsivo no período pós-ictal foram as manifestações mais encontradas e a ocorrência das crises epiléticas foi maior no período noturno.

Em relação à epilepsia idiopática, a média de idade para o início das crises epiléticas foi 3,4 anos; a média de número de crises epiléticas antes do início do tratamento foi 25,7 crises; o tempo médio do início dos sinais clínicos foi de 71 dias; a maioria dos cães teve um adequado controle das crises com a instituição da monoterapia com fenobarbital; a dose de fenobarbital variou de 1,4 a 12 mg.kg⁻¹, com administração a cada 12 horas; a concentração sérica do fenobarbital teve média de 26,41 µg.ml⁻¹; o fenobarbital e o brometo de potássio são os fármacos antiepiléticos mais utilizados em cães com epilepsia idiopática; a monoterapia com fenobarbital pode controlar as crises epiléticas na maioria dos casos; houve alterações nos exames bioquímicos pela administração a longo prazo do fenobarbital, porém com efeitos adversos não significativos.

Quanto ao estudo experimental em coelhos, a sonda uretral flexível é de fácil aplicação, baixo custo e pode ser considerado um material alternativo para a mensuração da PIC intraventricular em coelhos. Porém, os valores mensurados são inferiores aos encontrados pelo cateter de ventriculostomia, necessitando da aplicação de fórmula de correção.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, T.; BLACK, P.M.; FOLEY, L. Changes in parenchymal and ventricular pressure with experimental epidural compression, **Surgical Neurology**, v.22, p.477–480, 1984.

ADAMO, P.F., CRAWFORD, J.T., STEPIEN, R. Subdural hematoma of the brainstem in a dog: magnetic resonance findings and treatment. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.41, p.400-405, 2005.

ADEODATO, A.G.; NETO, O.P.; RABELO, R.C. Traumatismo Crânio-Encefálico. In: RABELO, R.C.; CROWE JR, D. (ED) **Fundamentos de Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais. Condutas no Paciente Crítico**. 2005. p.344-349.

AIELLO, G. *et al.* Epilepsia em cães: 66 casos (2005-2010). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 4, p. 347-351, 2012.

ARIES, M.J. *et al.* Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. **Critical Care Medicine**, v.40, n.8, p.2456–2463, 2012.

ARROL, L. *et al.* Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. **Veterinary Record**, v.170, p.335, 2012.

BAGLEY, R.S. Intracranial pressure in dogs and cats. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.18, p.605-621, 1996.

BAGLEY, R.S. *et al.* Effect of craniectomy/durotomy alone and in combination with hyperventilation, diuretics, and corticosteroids on intracranial pressure in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.57, n.1, p.116-119, 1996.

BATEMAN, S.W.; PARENT, J.M. Clinical findings, treatment, and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizures: 156 cases (1990–1995). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.215, p.1463–1468, 1999.

BEAUMONT, A. *et al.* Secondary insults worsen blood brain barrier dysfunction assessed by MRI in cerebral contusion. **Acta Neurochirurgica**, v.81, p.217–219, 2002.

BEHRENS, A. *et al.* Transcranial Doppler pulsatility index: not an accurate method to assess intracranial pressure. **Neurosurgery**, v.66, p.1050–1057, 2010.

BERG, A.T. *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, v.51, p.676–685, 2010.

BERENDT, M.; GRAM, L. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.13, n.1, 14-20, 1999.

BERENDT, M.; GREDAL, H.; ALVING, J. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. **Epilepsy Research**, v.61, p.167–173, 2004.

BERSAN, E. *et al.* Phenobarbitone-induced haematological abnormalities in idiopathic epileptic dogs: prevalence, risk factors, clinical presentation and outcome. **Veterinary Record**, v.75, n.10, p.247, 2014.

BIELFEFT, S.W.; REDMAN, H.C.; MCCLELLAN, R.O. Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred Beagle dog colony. **American Journal of Veterinary Research**, v.32, p.2039–2048, 1971.

BINZ, D.D.; TOUSSAINT, L.G.; FRIEDMAN, J.A. Hemorrhagic complications of ventriculostomy placement: a meta-analysis. **Neurocritical Care**, v.10, n.2, p.253–256, 2009.

BLUMENFELD, H. *et al.* Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. **Epilepsia**, v.49, p.400–409, 2008.

BOOTHE, D.M.; DEWEY, C.; CARPENTER, D.M. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.240, p.1073-1083, 2012.

BRANDI, G. *et al.* Transcranial color-coded duplex sonography allows to assess cerebral perfusion pressure noninvasively following severe traumatic brain injury. **Acta Neurochirurgica**, v.152, p.965–972, 2010.

BRATTON, S.L. *et al.* Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. **Journal of Neurotrauma**, v.24, n.1, p.:S37–S44, 2007.

BREMMER, R. *et al.* The course of intracranial pressure in traumatic brain injury: relation with outcome and CT-characteristics. **Neurocritical Care**, v.12, p.362 –368, 2010.

BROWN, S.A.; HALL, E.D. Role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of shock and trauma, with focus on central nervous system injuries. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.22, n.12, p.1849–1859, 1992.

BROWN, S.A.; HENIK, R.A. Hipertensão sistêmica. In: TILLEY, L.P.; GOODWIN, J.K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3ªed. São Paulo: Roca, 2002. Cap.16, p. 313 – 319.

BULLOCK R. *et al.* Guidelines for the management of severe head injury. **Journal of Neurotrauma**, v.13, p.639–734, 1996.

CAGAVI, F. *et al.* Dispersion of cerebral temperature, cerebral perfusion and intracranial pressure in rabbits placed with epidural balloons. **Brain Research Bulletin**, v.64, 481–485, 2005.

CARLOTTI JR, C.G.; COLLI, B.O.; DIAS, L.A.A. Hipertensão Intracraniana. **Medicina, Ribeirão Preto**. v.31, p.552-562, 1998.

CERNAK, I. Animal Models of Head Trauma. **The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics**, v.2, p.410–422, 2005.

CHANDLER, K. Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? **Veterinary Journal**, v.172, p. 207-217, 2006.

CHANDLER, K.; VOLK, H. Seizures: Intracranial or extracranial disease? *In Pract*, v.30, p.366-373, 2008.

CHAVES, R. O. *et al.* Doenças neurológicas em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Santa Maria, RS: 1.184 casos (2006-2013). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 10, p. 996-1001, 2014.

CHEN, M. *et al.* 72-kDa heat shock protein and mRNA expression after controlled cortical impact injury with hypoxemia in rats. **Journal of Neurotrauma**, v.15, p.171–181, 1998.

CHESNUT, R.M. Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives. **New Horizons**, v.3, p.366–375, 1995.

CHESNUT, R.M. The management of severe traumatic brain injury. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v.15, p.581–604, 1997.

CHUNG, J.Y. *et al.* Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs. **New Zealand Veterinary Journal**; v.60, p.357–359, 2012.

CLUBB, R.J.; MAXWELL, R.E.; CHOU, S.N. Experimental brain injury in the dog. The pharmacological effects of pentobarbital and sodium nitroprusside. **Journal of Neurosurgery**, v.52, p.189-196, 1980.

CONNING, D.M.; LITCHFIELD, M.H. Increase of serum alkaline phosphatase activity due to enzyme, “induction” in the liver of beagle dogs. **The Journal of Pathology**, v.103, n.2:XII, 1971.

COOK, A.K. *et al.* Renal tubular acidosis associated with zonisamide therapy in a dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, p.1454–1457, 2011.

CHRISMAN, C.L. Seizure Disorders. *In Neurology for the Small Animal Practitioner* 2003. p 98-114.

COX, S.K.; WHITON, A.M.; BOWMAN, H.L. Determination of bromide in canine plasma using ion chromatography. **Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**; v.870, p.255–258, 2008.

DAHLQVIST, M.B. *et al.* Brain herniation in a patient with apparently normal intracranial pressure: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v.4, p.297, 2010.

DASIC, D. *et al.* External ventricular drain infection: the effect of a strict protocol on infection rates and a review of the literature. **British Journal of Neurosurgery**, v.20, n.5, p.296–300, 2006.

DE LAHUNTA, A. **Veterinary neuroanatomy and clinical neurology**. 2 ed. Philadelphia: Saunders, 1983.

DEWEY, C. *et al.* Acute traumatic intracranial hemorrhage in dogs and cats. **Veterinary and Comparative Orthopedics and Traumatology**, v.6, p.153–158, 1993.

DEWEY, C.W. Encephalopathies: Disorders of the Brain. In: In: DEWEY, C.W.; DA COSTA, R.C. (Eds). **Practical guide to canine and feline neurology**. JohnWiley & Sons, Inc.: Ames, 2015. p.141.

DEWEY, C. W. **A Practical Guide to Canine and Feline Neurology**. Iowa: Iowa State Press, 2003.

DEWEY, C.W. Emergency management of the head trauma patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.30, p.207–225, 2000.

DEWEY, C.W.; BUDSBERG, S.C.; OLIVER, J.E. Principles of head trauma management in dogs and cats - Part I. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.14, p.199-207, 1992.

DEWEY, C.W.; THOMAS, W.B. Seizures and Narcolepsy. In DEWEY, C.W. **A Practical Guide to Canine and Feline Neurology**, 2nd Ed, 2008. p.237-253.

DEY, M. *et al.* External ventricular drainage for intraventricular hemorrhage. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v.12, n.1, p.24–33, 2012.

- DOUZINAS, E.E. *et al.* Brain eigen frequency shifting as a sensitive index of cerebral compliance in an experimental model of epidural hematoma in the rabbit: preliminary study. **Critical Care Medicine**, v.27, n.5, p.978-984, 1999.
- EKENSTEDT, K.J.; OBERBAUER, A.M. Inherited Epilepsy in Dogs. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.28, p.51–58, 2013.
- ENGEL, J. Report of the ILAE classification core group. **Epilepsia**, v.47, p.1558–1568, 2006.
- ENRIONE, M.A. Current concepts in the acute management of severe pediatric head trauma. **Clinical Pediatric Emergency Medicine**, v.1, n.2, p.28-40, 2001.
- FARAHVAR, A.; HUANG, J.H.; PAPADAKOS, P.J. Intracranial monitoring in traumatic brain injury. **Current Opinion in Anesthesiology**, v.24, n.2, p.209–213, 2011.
- FLETCHER, D.J.; DEWEY, C.W. Traumatic brain injury. In: BONAGURA, J.D., TWEDT, D.C. **Current veterinary therapy XIV**. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2009. p.33–37.
- FIGHERA, R.A. *et al.* Aspectos patológicos de 155 casos fatais de cães atropelados por veículos automotivos. **Ciência Rural**, v.38, n.5, p.1375-1380, 2008.
- FLETCHER, E.J.; SYRING, R.S. Traumatic brain injury, In: Silverstein DC, Hopper K. **Small Animal Critical Care Medicine**. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009. pp. 658–662.
- FOSTER, E.S.; CARRILLO, J.M.; PATNAIK, A. Clinical signs of tumors affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.2, p.71–74, 1988.
- FREEMAN, A.C.; PLATT, S.R. Head trauma. In: PLATT, S.R.; GAROSI, L.S. **Small Animal Neurological Emergencies**. London: Manson, 2011. In press.
- FREY, H.H.; KAMPMANN, E.; NIELSEN, C.K. Study on combined treatment with Phenobarbital and diphenylhydantoin. **Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenh)**, v.26, p.284-292, 1968.
- FRYER, K.J. *et al.* Incidence of Postoperative Seizures with and Without Levetiracetam Pretreatment in Dogs Undergoing Portosystemic Shunt Attenuation. **Journal of Veterinary Internal Medicine/American College of Veterinary Internal Medicine**, v.25, n.6, p.1379–1384, 2011.

- GANDINI, G. *et al.* Cerebrum In: Jaggy, André (Ed). **Small Animal Neurology**. Schlütersche, 2010, p.427-465.
- GASKILL, C.L. *et al.* Changes in serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentrations in epileptic dogs receiving phenobarbital for one year. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.23, p.243–249, 2000.
- GIEGER, T.L. *et al.* Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration, **Journal of the Veterinary Internal Medicine**, v.14, p.277–281, 2000.
- GIGANTE, P. *et al.* External ventricular drainage following aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage. **British Journal of Neurosurgery**, v.24, n.6, p.625–32, 2010.
- GIUGNO, K. M. *et al.* Tratamento da hipertensão intracraniana. **Jornal de Pediatria**. v.79, n.4, p.287-96, 2003.
- GREDAL, H.; BERENDT, M.; LEIFSSON, P.S: Progressive myoclonus epilepsy in a beagle. **Journal of Small Animal Practice**, v.44, p.511–514, 2003.
- GRUENENFELDER, F. Seizures and Sleep Disorders, In MORGAN, R.V. (ed): **Handbook of Small Animal Practice**, 5th edition, 2008. p.222-230.
- GULLOV, C.H. *et al.* Epilepsy in the Petit Basset Griffon Vendeen: prevalence, semiology, and clinical phenotype. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, p.1372–1378, 2011.
- GUTIERREZ-GONZALEZ, R.; BOTO, G.R. Do antibiotic-impregnated catheters prevent infection in CSF diversion procedures? Review of the literature. **Journal of Infection**, v.61, n.1, p.9–20, 2010.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Nervous regulation of the circulation, and rapid control of arterial pressure, In: GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Textbook of Medical Physiology**, 11th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2006. p. 212–213.
- HALL, E. D. *et al.* Peroxynitrite-mediated protein nitration and lipid peroxidation in a mouse model of traumatic brain injury. **Journal of Neurotrauma**. v.21, n.1, p.9-23, 2004.
- HALEY, A; PLATT, S.R. Status Epilepticus. In: PLATT, S.R.; GAROSI, L. **Small Animal Neurological Emergencies**. Manson Publishing Ltd: Londres, 2012, p.417-432.

- HALLMAN, M.R.; JOFFE, A.M. ICU Management of Traumatic Brain Injury. **Current Anesthesiology Reports**, v.3, p.89–97, 2013.
- HERMANN, H.; SPIEGELBERG, A. Brain pressure monitor. **Neurosurgery**. v.33, p.1111–1112, 1993.
- HETEM, D.J. *et al.* Relationship between bacterial colonization of external cerebrospinal fluid drains and secondary meningitis: a retrospective analysis of an 8-year period. **Journal of Neurosurgery**, v.113, p.1309–1313, 2010.
- HEYNOLD, Y. *et al.* Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. **Journal of Small Animal Practice**, v.38, n. 1, p.7–14, 1997.
- HUANG, S. *et al.* Clinical outcome of severe head injury using three different ICP and CPP protocol-driven therapies. **Journal of Clinical Neuroscience**, v.13, p.818-822, 2005.
- HUNT, J.P. *et al.* Kinematics of Trauma. In MOORE, E.E., FALICIANO, D.V.; MATTOX, K.L. **Trauma** 5th ed. McGraw-Hill Medical, 2004. pp. 148-149.
- HUTCHINSON, P.J. *et al.* A new cranial access device for cerebral monitoring. **British Journal of Neurosurgery**, v.14, p.46–48, 2000.
- ISHIGE, N. *et al.* The effects of hypovolemic hypotension on high-energy phosphate metabolism of traumatized brain in rats. **Journal of Neurosurgery**, v.68, p.129–136, 1988.
- JACOBS, G.; CALVERT, C.; KAUFMAN, A. Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.212, p.681–694, 1998.
- JAGGY A.; BERNARDINI M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long term study of. clinical and electroencephalographic findings. **Journal of Small Animal Practice**, v.39, p.23-29, 1998.
- JAGGY, A. *et al.* Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador Retrievers. **Journal of Small Animal Practice**, v.39, p.275–280, 1998.
- JIAN, Z. *et al.* Lafora's disease in an epileptic basset hound, **New Zealand Veterinary Journal**, v.38, p.75–79, 1990.

JOHNSON, J.A.; MURTAUGH, R.J. Craniocerebral trauma. In: BONAGURA, J.D. **Kirk's Current Veterinary Therapy XIII**. Philadelphia: WB Saunders, 2000. p. 178–186.

JOHNSTON, I.H.; ROWAN, J.O. Raised intracranial pressure and cerebral blood flow: Venous outflow tract pressures and vascular resistances in experimental intracranial hypertension. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v.37, p.392-402, 1974.

KATHMANN, I. *et al.* Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese Mountain dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.40, p. 319–325, 1999.

KITAGAWA, M. *et al.* Traumatic intracerebral hematoma in a dog: MR images and clinical findings. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.67, n.8, p.843-846, 2005.

KLUGER, E.K. *et al.* Serum triglyceride concentration in dogs with epilepsy treated with Phenobarbital or with phenobarbital and bromide, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.233, p.1270–1277, 2008.

KUBE SA, VERNAU KM, LECOUTEUR RA. Dyskinesia associated with oral Phenobarbital administration in a dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, p.1238–1240, 2006

LANG, S.S.; KOFKE, W.A.; STIEFEL, M.F. Monitoring and intraoperative management of elevated intracranial pressure and decompressive craniectomy. **Anesthesiology Clinics**, v.30, n.2, 289–310, 2012.

LANGFITT, T.W.; WEINSTEIN, J.D., KASSELL, N.F. Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. **Neurology**, v.15, p.622-641, 1965.

LAVINIO, A.; MENON, D. K. Intracranial pressure: why we monitor it, how to monitor it, what to do with the number and What's the future? **Current Opinion in Anesthesiology**. v. 24, p.117–123, 2011.

LEE, K.R.; HOFF, J.T. Intracranial pressure. In: YOUMANS, J.R. **Neurology Surgery**. 4th ed. W.B. Saunders: Philadelphia, 1996. v.1, p 491-518.

LEECH, P.; MILLER, J.D. Intracranial volume-pressure relationship during experimental brain compression in primates. 1. Pressure responses to changes in ventricular volume. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v.37, p.1093-1098, 1974.

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

LI, L.M. *et al.* Review article: the surgical approach to the management of increased intracranial pressure after traumatic brain injury. **Anesthesia and Analgesia**, v.111, n.3, p.736–748, 2010.

LICHT, B.G. *et al.* Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.231, n.10, p.1520–1582, 2007.

LIGHTHALL, J.W.; ANDERSON, T.E. In: SALZMAN, S.K.; FADEN, A.I. **The neurobiology of central nervous system trauma**, New York/Oxford: Oxford University Press, 1994. p.3–12.

LITCHFIELD, M.H.; CONNING, D.M. Drug induced alkaline phosphatase activity in the liver of the beagle dog. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.22, p.329, 1972.

LITCHFIELD MH, CONNING DM. Effect of phenobarbitone on plasma and hepatic alkaline phosphatase activity in the dog. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**; v.272, p.358–362, 1972.

LORENZ, M.D.; COATES, J.R.; KENT, M. Seizures, Narcolepsy and Cataplexy. In. **Handbook of Veterinary Neurology**. 5th ed. St.Louis:Elsevier/Saunders, 2011. p.384-400.

LORENZ, M.D.; KORNEGAY, J.N. **Handbook of Veterinary Neurology**. 4th ed. Saunders, 2004.

LORENZ, M.D.; COATES, J.R.; KENT, M. Stupor or coma. In: **Handbook of veterinary neurology**. 5^a ed. United States of America: Elsevier; 2011. p.346-383.

MANIKER, A.H. *et al.* Hemorrhagic complications of external ventricular drainage. **Neurosurgery**, v.59, n.4, p.419–424, 2006.

MANLEY, G. *et al.* Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. **Archives of Surgery**, v.136, p.1118–1123, 2001.

MARCH, P.A. Seizures: classification, etiologies, and pathophysiology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v.13, p.119–131, 1998.

MARCH, P.A.; PODELL, M.; SAMS, R.A.. Pharmacokinetics and Toxicity of Bromide Following High-Dose Oral Potassium Bromide Administration in Healthy Beagles. ***Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics***, v.25, n.6, p.425–432, 2002.

MARIK, P.E.; VARON, J.; TRASK, T. Management of Head Trauma. ***CHEST Journal***, v.122, n.2, p.699-711, 2002.

MARIANI, C.L. Terminology and Classification of Seizures and Epilepsy in Veterinary Patients. ***Topics in Companion Animal Medicine***, v.28, p.34–41, 2013.

MARMAROU, A.; BARZO, P.; FATOUROS, P. Traumatic brain swelling in head injured patients: brain edema or vascular engorgement? ***Acta Neurochirurgica Supplement (Wien)***, v.70, p.68-70, 1997.

MARMAROU, A.; TABADDOR, K. Intracranial pressure: physiology and pathophysiology. In: COOPER, P.R. ***Head injury***. 3th ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1993. p. 159-176.

MCMICHAEL, M.; MOORE, R.M. Ischemia-reperfusion injury pathophysiology, part I. ***Journal of Veterinary Emergency and Critical Care***, v.14, n.4, p.231–241, 2004.

MILLER, J.; PIPER, I.; STATHAM, P. ICP monitoring indications and techniques. In: Narayan R, editor. ***Neurotrauma***. Nova York: McGraw-Hill; 1995. p. 429-444.

MIZUMOTO, N.; TANGO, H.K.; PAGNOCCA, M.L. Efeitos da Hipertensão Arterial Induzida sobre a Complacência e Pressão de Perfusão Encefálica em Hipertensão Intracraniana Experimental: Comparação entre Lesão Encefálica Criogênica e Balão Subdural. ***Revista Brasileira de Anestesiologia***, v.55, n.3, p. 289-298, 2005.

MONTEIRO, R. *et al.* Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. ***Journal of Small Animal Practice***, v.53, p.526–533, 2012.

MOORE, A. Clinical and diagnostic approach to the patient with seizures. ***Topics in Companion Animal Medicine***, v. 28, p.46–50, 2013.

MORITA T. *et al.* Oligodendroglial vacuolar degeneration in the bilateral motor cortices and astrocytosis in epileptic beagle dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, n.61, p.107-111, 1999.

MORTON, D.J.; HONHOLD, N. Effectiveness of a therapeutic drug monitoring service as an aid to the control of canine seizures. **Veterinary Record**, v.122, p.346–9, 1988.

MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A. Hipertensão arterial. In: BELENERIAN, G.C.; MUCHA, C.J.; CAMACHO, A.A. **Afeções cardiovasculares em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2003. Cap.27, p. 212 – 216.

MÜLLER, P.B. *et al.* Effects of long-term phenobarbital treatment on the thyroid and adrenal axis and adrenal function tests in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.14, p.157–164, 2000

MUÑANA, K.R. *et al.* Association between ABCB1 genotype and seizure outcome in collies with epilepsy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.26, p.1358–1364, 2012a.

MUÑANA, K.R. *et al.* Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.26, p.341–348, 2012b.

MUÑANA, K.R. Update Seizure Management in Small Animal Practice. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.43, p.1127–1147, 2013.

O'CONNORA, W.T.; SMYTH, A.; GILCHRIST, M.D. Animal models of traumatic brain injury: A critical evaluation. **Pharmacology & Therapeutics**. v.130, p.106–113, 2011.

OLBY, N. Seizure management: diagnostic and therapeutic principles. In: Proceedings of the North American Veterinary Conference. Orlando, Florida. 2005. <Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/ASE/230>> Acessado em: 15 de dezembro de 2015.

PAKOZDY, A. *et al.* Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. **Acta Veterinaria Hungarica**, v.56, p.471–483, 2008.

PAKOZDY, A *et al.* Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.12, p.910–916, 2010.

PAPICH MG, DAVIS LE. Drugs and the liver. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.15, p.77–95, 1985.

PARENT, J.M.; QUESNEL, A. D. Seizures in cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, p.811–825, 1996

PARK, P. *et al.* Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. **Neurosurgery**, v.55, n.3, p.594–599, 2004.

PELLEGRINO, F.C.; PACHECO, E.L.; VAZZOLER, M.L.. Caracterización de los trastornos neurológicos en los perros: 1652 casos (marzo 2008-junio 2010). Parte I. **Revista Argentina de Neurología Veterinaria**, v.2, n.1, p.78-96, 2011.

PENDERIS, J. Pathophysiology of epileptic seizures. **In Practice**, v.36, p. 3-9, 2014.

PETER, B. *et al.* Effects of Long-Term Phenobarbital Treatment on the Liver in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.14, p.165–171, 2000.

PLATT, S.R. *et al.* Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. **Veterinary Record**, v.159, p.881–884, 2006.

PLATT S.R. Coma scales, In: Silverstein DC, Hopper K. eds. **Small Animal Critical Care Medicine**. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009. pp. 411–413.

PLATT, S.R. Seizure. In: PLATT, S.R.; GAROSI, L. **Small Animal Neurological Emergencies**. Manson Publishing Ltd: Londres, 2012. p.155-172.

PLATT, S.R. *et al.* Magnetic resonance imaging evaluation of head trauma in 32 dogs; associations with modified Glasgow coma score and patient outcome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, n.5, p.1145, 2007.

PLATT, S.R.; OLBY, N.J. **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology** (3rd ed.). India: Replika Press, 2004.

PLATT, S.R.; RADAELLI, S.T.; MCDONNELL, J.J. The prognostic value of the modified Glasgow coma scale in head trauma in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.15, n.6, p.581–584, 2001.

- PODELL, M. Seizures. In: PLATT, S.R.; OLBY, N.J. (Eds.) **BSAVA manual of canine and feline neurology**, 6th ed. Dorset: British Small Animal Veterinary Association, 2004. p. 97-112.
- PODELL, M. Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Topics in Companion An Med*, v.28, p.59-66, 2013.
- PODELL, M.; FENNER, W. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n.7, p. 318–327, 1993.
- PODELL, M.; FENNER, W.R.; POWERS, J.D. Seizure classification in dogs from an on-referral based population. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.206, p.1721–1728, 1995.
- POLAND, D.C.W *et al.* Distinct glycoforms of human α 1-acid glycoprotein have comparable synthesis rates: a [¹³C] valine-labelling study in healthy humans. **Glycoconjugate Journal**, n.20, p.99-105, 2004.
- QUESNEL, A.D. *et al.* Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.210, p.65–71, 1997.
- QUESNEL, A.D. Seizures. In ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (eds). **Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat**. 6th edition. Missouri: Elsevier Saunders, 2005. p.164-170.
- RAJAJEE, V. *et al.* Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. **Neurocritical Care**, v.15, p.506–515, 2011.
- RASLAN, A.; BHARDWAJ, A. Medical management of cerebral edema. **Neurosurgery Focus**, v.22, n.5, p.1-11, 2007.
- RAVIS, W.R.; PEDERSOLI, W.M.; WIKE, J.S. Pharmacokinetics of Phenobarbital in dogs given multiple doses. **American Journal of Veterinary Research**, v.50, p.1343–1347, 1989.
- REDDING, R.W: Electroencephalography. In OLIVER, J.E.; HOERLEIN, B.F.; MAYHEW, I.G. (eds). **Veterinary neurology**. WB Saunders: Philadelphia 1987.
- ROBERTSON, C.S. *et al.* Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. **Critical Care Medicine**, v.27, n.10, p.2086–2095, 1999.

ROPPER, A.H., BROWN, R.H. **Adam's and Victor's Principles of Neurology** (8th ed.). McGraw-Hill Medical, 2005.

ROSSMEISL, J.H.; INZANA, K.D: Clinical signs, risk factors, and outcomes associated with bromide toxicosis (bromism) in dogs with idiopathic epilepsy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 234, p.1425–1431, 2009.

ROSS, N.; EYNON, C.A. Intracranial pressure monitoring. **Current Anaesthesia & Critical Care**, v.16, p.255–261, 2005.

ROUX, P.L. Physiological Monitoring of the Severe Traumatic Brain Injury patient in the Intensive Care Unit. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v.13, n.331, p. 1-16 2013.

RUSBRIDGE, C. Diagnosis and Control of epilepsy in the cat. **In Pract**; v.27, p.208-214, 2005.

SAFAR, P. Resuscitation of the ischemia brain. In: ALBIN, M.S. **Textbook of neuroscience perspectives**. New York: Mc Graw Hill, 1997. p.557-593.

SAITO, M. *et al.* Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990–1996). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.219, n.5, p.618–23, 2001.

SANDE, A.; WEST, C. Traumatic brain injury: a review of pathophysiology and management. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.20, n.2, p.177–190, 2010.

SANDERS, S. Seizures in dogs and cats. In: **Antiseizure medications**. , John Wiley & Sons, Inc.: Ames, 2015. p.166-220.

SCHACHTER, S.C. Currently available antiepileptic drugs. **Neurotherapeutics**, v.4, p.4–11, 2007.

SCHWARTZ, M.; MUNÃANA, K.R.; OLBY, N.J. Possible drug-induced hepatopathy in a dog receiving zonisamide monotherapy for treatment of cryptogenic epilepsy. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v.73, p.1505–1508, 2011.

SCHWARTZ-PORSCHKE, D.; JÜRGENS, U: Efficacy of potassium bromide against canine epilepsy unresponsive to other treatments, **Tierärztliche Praxis**, v.19, p.395–401, 1991.

SCHWARTZ-PORSCHKE, D.; LOSCHER, W.; FREY, H.H. Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.8, p.113–119, 1985.

SEIM III, H.B.S. Cirurgia do encefalo. In: FOSSUM, T.W. **Cirurgia de pequenos animais**. 3ª ed. São Paulo: Elsevier; 2007. p.1379-1397.

SEPPALA, E.H. *et al.* LGI2 truncation causes remitting focal epilepsy in dogs. **PLoS Genet**, n.7, v.7, 1002194, 2011.

SHIMBLES, S. *et al.* Clinical comparison of tympanic membrane displacement with invasive intracranial pressure measurements. **Physiological Measurement**, v.26, p.1085–1092, 2005.

SIMPSON, S.; SYRING, R.; OTTO, C. Severe blunt trauma in dogs: 235 cases (1997-2003). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.19, n.6, p.588–602, 2009.

SINCLAIR, A.J. *et al.* Rating papilloedema: an evaluation of the Frisen classification in idiopathic intracranial hypertension. **Journal of Neurology** v.259, p.1406–1412, 2012.

SMITH, M. Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. **Anesthesia & Analgesia**, v.106, p.240–248, 2008.

SMITH, M.O. *et al.* Neurologic abnormalities as the predominant signs of neoplasia of the nasal cavity in dogs and cats: seven cases (1973-1986). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.195, p.242–245, 1989.

SOLDATOS, T. *et al.* Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. **Critical Care**, v.12, p.R67, 2008.

SRENK, P.; JAGGY, A. Interictal electroencephalographic findings in a family of Golden Retrievers with idiopathic epilepsy. **Journal of Small Animal Practice**, v.37, p.317–321, 1996.

STERN, S.A. *et al.* Effect of initially limited resuscitation in a combined model of fluid-percussion brain injury and severe uncontrolled hemorrhagic shock. **Journal of Neurosurgery**, v.93, p.305–314, 2000.

STIEFEL, M.F. *et al.* Conventional neuro-critical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. **Journal of Neurosurgery**, v.105, p.568–575, 2006.

STREETER, E.M. *et al.* Evaluation of vehicular trauma in dog: 239 cases (January – December 2001). **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v.235, p.405–408, 2009.

SURGES, R.; VOLYNSKI, K.E.; WALKER, M.C. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v.1, p.13–24, 2008.

SYRING, R.S.; OTTO, C.M.; DROBATZ, K.J. Hyperglycemia in dogs and cats with head trauma: 122 cases (1997–1999). **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v.218, n.7, p.1124–1129, 2001.

TANAKA, T.; NAQUET, R. Kindling effect and sleep organization in cats. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v.39, n.5, p.449–454, 1975

THOMAS, W.B. Seizures and narcolepsy. In DEWEY, C.W. (ed) **A Practical Guide to Canine and Feline Neurology**, 2003. p. 193.

THOMAS, W.B. Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.40, n.1, p.161–179, 2010.

THOMAS, W.B.; DEWEY, C.W. Seizures and Narcolepsy. In: DEWEY, C.W.; DA COSTA, R.C. (Eds). **Practical guide to canine and feline neurology**. JohnWiley & Sons, Inc.: Ames, 2015. p.249-268.

TIMOFEEV, I. *et al.* Ventriculostomy for control of raised ICP in acute traumatic brain injury. **Acta Neurochirurgica Supplement**, v.102, p.99–104, 2008.

TREPANIER, L.A: Use of bromide as an anticonvulsant for dogs with epilepsy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.207, p.163–166, 1995.

TREPANIER, L.A. *et al.* Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992–1996), **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.213, p.1449–1453, 1998.

TSANG, K.; WHITFIELD, P. Traumatic brain injury: review of current management strategies. **British Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v.50, p.298–308, 2012.

UNTERBERG, A.W. *et al.* Characterisation of brain edema following “controlled cortical impact injury” in rats. **Acta Neurochirurgica**, v.70, n.106-108, 1997.

VALADÃO, C.A.A.; PACCHINI, C.E. Efeitos cardiorrespiratórios da tiletamina-zolazepam em cães hipovolêmicos. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 53, n. 1, p. 44-51, 2001.

VALADKA, A. B. Injury to the Cranium. In: MOORE, E.E., FELICIANO, D. V., MATTOX, K. L. **Trauma**, 5th ed. McGraw-Hill Medical. 2004. pp. 385-405

VANICKÝ, I. *et al.* A Simple and Reproducible Model of Spinal Cord Injury induced by Epidural Balloon Inflation in the Rat. **Journal of Neurotrauma**, v.8, n.12, p.1399-1407, 2001.

VESPA, P. What is the optimal threshold for cerebral perfusion pressure following traumatic brain injury? **Neurosurgical Focus**, v.15, n.6, p.E4, 2003.

VON KLOPMANN, T.; RAMBECK, B.; TIPOLD, A.. Prospective Study of Zonisamide Therapy for Refractory Idiopathic Epilepsy in Dogs. **The Journal of Small Animal Practice**, v.48, n.3, p.134–138, 2007.

WEBB, A.A. *et al.* Lafora disease as a cause of visually exacerbated myoclonic attacks in a dog. **Canadian Veterinary Journal**, v.50, p.963–967, 2009.

WINDSOR, R.C.; OLBY, N.J. Congenital portosystemic shunts in five mature dogs with neurological signs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.43, p.322–331, 2007.

XENOULIS, P.G.; SUCHODOLSKI, J.S.; RUAUX, C.G.; STEINER, J.M. Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in Miniature Schnauzers. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.46, n.4, p.229–234, 2010.

XENOULIS, P.G.; LEVINSKI, M.D.; SUCHODOLSKI, J.S.; STEINER, J.M. Serum triglyceride concentrations in miniature schnauzers with and without a history of probable pancreatitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p.20–25, 2011.

ZAUNER, A. *et al.* Cerebral metabolism after fluid-percussion injury and hypoxia in a feline model. **Journal of Neurosurgery**, v.97, p.643–649, 2002.

ZIMMERMAN, R. *et al.* Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, p.970–976, 2009.

ANEXOS

A- Análise estatística: PAM

	GL	p-valor
Tratamentos	1	0,15
Erro a	124	--
Tempo	23	<0,01
Trat x Tempo	23	<0,01
Erro b	68	--

Tempo	Cateter	Sonda	p-valor
1	71,2	56,0	<0,01
2	70,0	63,8	0,11
3	65,6	60,2	0,17
4	56,2	69,0	<0,01
5	60,6	66,2	0,15
6	60,4	57,0	0,39
7	64,2	56,2	0,04
8	65,2	64,8	0,92
9	72,6	61,2	<0,01
10	71,2	60,2	<0,01
11	73,6	62,2	<0,01
12	72,6	59,8	<0,01
13	66,0	57,2	0,02
14	54,6	60,6	0,12
15	59,0	71,0	<0,01
16	74,2	62,4	<0,01
17	64,8	55,0	<0,01
18	66,4	50,0	<0,01
19	57,4	45,4	<0,01
20	57,8	44,6	<0,01
21	47,2	44,8	0,54
22	46,2	44,0	0,57
23	41,8	41,4	0,92
24	42,8	41,4	0,72

B- Análise estatística: PPC

	GL	p-valor
Tratamentos	1	0,79
Erro a	124	--
Tempo	20	<0,01
Trat x Tempo	20	<0,01
Erro b	44	--

Tempo	Cateter	Sonda	p-valor
4	48,8	63,8	<0,01
5	47,6	60,	<0,01
6	48,4	49,8	0,75
7	32,0	27,0	0,25
8	29,0	35,0	0,17
9	33,6	32,8	0,85
10	32,6	31,6	0,82
11	29,0	34,6	0,20
12	29,0	32,8	0,38
13	24,2	30,4	0,16
14	17,2	34,8	<0,01
15	26,2	46,2	<0,01
16	28,2	20,4	0,07
17	24,0	13,0	0,01
18	31,2	10,2	<0,01
19	23,8	10,4	<0,01
20	19,6	11,2	0,06
21	11,0	14,0	0,49
22	10,8	12,8	0,65
23	7,0	9,0	0,65
24	9,2	8,8	0,93

C- Análise estatística: FR

	GL	p-valor
Tratamentos	1	0,07
Erro a	71	--
Tempo	23	<0,01
Trat x Tempo	23	<0,01
Erro b	121	--

Tempo	Cateter	Sonda	p-valor
1	24,8	7,0	<0,01
2	21,2	20,0	0,66
3	22,6	15,2	<0,01
4	11,8	19,6	<0,01
5	14,0	16,0	0,47
6	20,2	12,4	<0,01
7	17,4	14,2	0,25
8	23,4	9,4	<0,01
9	16,0	12,6	0,22
10	15,2	15,6	0,88
11	13,2	9,0	0,13
12	10,6	14,8	0,13
13	14,0	10,6	0,22
14	15,8	19,8	0,15
15	23,8	18,6	0,06
16	24,6	25,2	0,83
17	17,8	16,4	0,61
18	20,8	11,8	<0,01
19	28,4	9,6	<0,01
20	19,6	16,2	0,22
21	14,0	12,2	0,51
22	12,0	8,0	0,15
23	19,8	7,8	<0,01
24	27,4	8,4	<0,01

D- Análise estatística: FC

	GL	p-valor
Tratamentos	1	<0,01
Erro a	135	--
Tempo	23	<0,01
Trat x Tempo	23	<0,01
Erro b	57	--

Tempo	Cateter	Sonda	p-valor
1	254,8	223,6	<0,01
2	272,0	227,6	<0,01
3	266,2	212,4	<0,01
4	241,4	249,4	0,13
5	262,6	247,4	<0,01
6	264,8	256,2	0,10
7	268,6	237,0	<0,01
8	245,2	248,0	0,59
9	235,0	253,4	<0,01
10	237,4	253,8	<0,01
11	239,4	233,0	0,22
12	233,8	216,2	<0,01
13	229,8	246,2	<0,01
14	238,6	239,8	0,82
15	234,8	229,0	0,27
16	238,6	236,2	0,65
17	237,2	240,8	0,49
18	247,2	223,4	<0,01
19	248,6	213,4	<0,01
20	252,8	215,6	<0,01
21	244,0	210,4	<0,01
22	233,6	209,6	<0,01
23	239,6	214,0	<0,01
24	240,4	209,6	<0,01

E- Análise estatística: Oximetria

	GL	p-valor
Tratamentos	1	0,51
Erro a	45	--
Tempo	23	<0,01
Trat x Tempo	23	<0,01
Erro b	146	--

Tempo	Cateter	Sonda	p-valor
1	96,2	96,8	0,71
2	94,2	96,0	0,27
3	93,4	97,0	0,03
4	94,2	93,8	0,81
5	91,6	92,4	0,62
6	97,0	92,8	0,01
7	94,4	92,4	0,22
8	95,8	93,4	0,15
9	95,4	95,2	0,90
10	94,6	94,6	1,00
11	94,2	93,6	0,71
12	94,6	90,0	0,01
13	93,4	90,4	0,07
14	95,2	90,4	<0,01
15	92,4	90,4	0,22
16	94,2	88,6	<0,01
17	96,8	86,8	<0,01
18	95,6	90,2	<0,01
19	95,0	92,6	0,15
20	95,4	92,6	0,09
21	91,8	93,6	0,27
22	88,0	93,2	<0,01
23	87,4	91,2	0,02
24	85,8	92,2	<0,01

F - Análise estatística: pH

	GL	p-valor
Tratamentos	1	<0,01
Tempo	7	0,02
Trat x Tempo	7	0,99
Resíduo	64	--

Tempo	Cateter	Sonda
1	7,3	7,2
4	7,3	7,2
7	7,3	7,2
10	7,1	7,1
13	7,1	7,1
16	7,1	7,0
19	7,1	7,0
22	7,0	7,0

G- Análise estatística: PO₂

	GL	p-valor
Tratamentos	1	0,47
Tempo	7	0,17
Trat x Tempo	7	0,37
Resíduo	64	--

Tempo	Cateter	Sonda
1	337,6	237,7
4	281,9	253,5
7	280,1	301,7
10	258,1	251,7
13	283,2	214,5
16	265,1	213,5
19	265,8	225,1
22	152,0	206,9

H- Análise estatística: PCO₂

	GL	p-valor
Tratamentos	1	0,98
Tempo	7	0,12
Trat x Tempo	7	0,91
Resíduo	64	--

Tempo	Cateter	Sonda
1	60,9	69,5
4	82,4	74,7
7	66,5	99,7
10	106,0	120,5
13	106,8	99,6
16	103,4	105,7
19	122,3	112,6
22	139,1	106,9

I- Análise estatística: HCO₃

	GL	p-valor
Tratamentos	1	<0,01
Tempo	7	0,76
Trat x Tempo	7	0,97
Resíduo	64	--

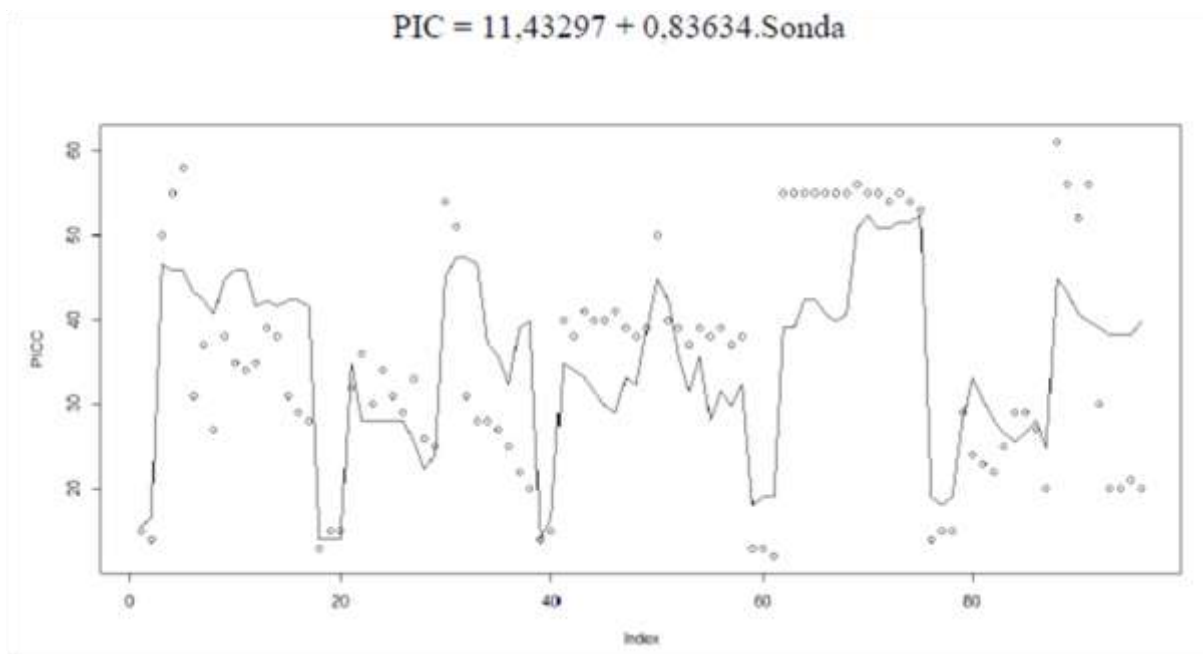
Tempo	Cateter	Sonda
1	27,6	22,4
4	33,2	26,8
7	31,3	28,8
10	35,0	28,8
13	34,3	23,9
16	35,2	24,7
19	35,1	27,0
22	33,4	27,0

J- Análise estatística: BE

	GL	p-valor
Tratamentos	1	<0,01
Tempo	7	0,65
Trat x Tempo	7	0,90
Resíduo	64	--

Tempo	Cateter	Sonda
1	-0,4	-6,7
4	3,4	-2,9
7	3,4	-2,1
10	3,6	-3,1
13	3,2	-7,2
16	4,1	-6,4
19	2,4	-4,6
22	-0,7	-4,7

K – Análise estatística: Relação da mensuração da PIC aferida pelo cateter de ventriculostomia e pela sonda uretral flexível.



L – Análise estatística: Relação da mensuração da PIC aferida pelo cateter de ventriculostomia e pela sonda uretral flexível.

$$\begin{aligned} \text{PIC} = & 0,001241 + 0,01661.\text{Sonda}^2 + \text{FR} \cdot (-9,023 + 0,01741.\text{FR}) + \text{FC} \cdot (-4,882 + 0,002305.\text{FC} + 0,01115.\text{Sonda} + \\ & 0,00002452.\text{FR}) + \text{Oximetria} \cdot (-1,102 - 0,02606.\text{Sonda} + 0,1666.\text{Horas} + 0,06586.\text{FR} + 0,03754.\text{FC} - 0,01395.\text{CO2}) + \\ & \text{CO2} \cdot (0,003611.\text{CO2} - 0,009116.\text{Sonda} + 0,02059.\text{Horas} + 0,01034.\text{FR} + 0,002975.\text{FC}) + \text{Horas} \cdot (-7,155 - 0,1777.\text{Horas} \\ & + 0,05662.\text{FR} - 0,01978.\text{FC}) \end{aligned}$$

