

Tratamento da epilepsia em cães – revisão

Pharmacological treatment of canine epilepsy – review

Tratamiento de la epilepsia en perros – revisión

Clínica Veterinária, Ano XXVI, n. 151, p. 50-y, 2021

DOI: 10.46958/rcv.2021.XXVI.n.151.p.50-y



Maria Paula R. C. Coelho
MV, CRMV-MG: 14.692,
mestre, aluna de doutorado
EV/UFGM
mprajao@gmail.com



Eliane Gonçalves de Melo
MV, CRMV-MG: 4.251
dra. profa.
EV/UFGM
elianemeloet@gmail.com



Talita Lopes Serra
MV, CRMV-MG: 14. 015
mestre, aluna de doutorado
EV/UFGM
talitalvet@gmail.com



Andrine Cristiane S. Souza
MV, CRMV-MG: 22. 464
aluna de mestrado
EV/UFGM
andrine.souzavet@gmail.com

Resumo: A epilepsia é condição prevalente em cães, caracterizada pela recorrência de quadros convulsivos. O atendimento adequado desses pacientes requer o esclarecimento da etiologia dos eventos relatados, tentando estabelecer a causa das crises epiléticas, realizar uma avaliação clínica detalhada do paciente desde o começo do tratamento, estabelecer o fármaco a utilizar, realizar o correto monitoramento do paciente e manter-se alinhado com os tutores na condução da terapia. A prescrição de fármacos impróprios para a espécie ou o emprego de baixas doses são possíveis causas de falhas no tratamento. O presente artigo revisa fatores relacionados à utilização de fenobarbital, brometo de potássio e levetiracetam – fármacos disponíveis no Brasil com maior evidência de segurança e eficácia no tratamento da epilepsia canina.

Unitermos: neurologia, convulsões, terapêutica, anticonvulsivantes

Abstract: Epilepsy is relatively common in dogs and is characterized by recurring seizures. In order to treat such cases effectively, the veterinarian must first clarify the etiology of the reported episodic events, investigate the cause of the seizures, carry out a detailed clinical evaluation of the patient from the start of the treatment, decide on the drug to be used, monitor the patient appropriately, and ensure that the dog's owners understand and collaborate with the treatment. Reasons for treatment failures include the prescription of drugs unsuitable for use in dogs or the use of low doses. This article reviews factors related to the use of phenobarbital, potassium bromide and levetiracetam – drugs available in Brazil for which there is stronger evidence of safety and effectiveness in the treatment of canine epilepsy.

Keywords: neurology, seizures, therapy, anticonvulsants

Resumen: La epilepsia es una enfermedad relativamente prevalente en perros, que se caracteriza por la presencia de cuadros convulsivos recurrentes. Estos pacientes requieren de una adecuada atención, siendo necesaria la determinación de la etiología de dichos eventos, investigar la posible causa determinante de las crisis y realizar un examen clínico detallado desde el inicio del tratamiento. También se debe establecer el fármaco a ser utilizado, realizar el monitoreo y evolución del paciente, y mantener una buena comunicación con los tutores en la instauración del tratamiento. Dentro de las posibles fallas en la terapia se encuentra la indicación de fármacos inapropiados para la especie, o bien el uso de dosis bajas. El presente artículo revisa diferentes factores relacionados con el uso de fenobarbital, bromuro de potasio y levetiracetam – fármacos con mayor evidencia de seguridad y eficiencia en el tratamiento de la epilepsia canina, y que se encuentran disponibles en Brasil.

Palabras clave: neurología, convulsiones, terapéutica, anticonvulsivantes

Introdução

A epilepsia é um conjunto de desordens crônicas cerebrais caracterizadas por predisposição a apresentar crises epiléticas espontâneas e recorrentes ¹. Trata-se do distúrbio neurológico crônico mais frequente em cães ², com incidência estimada de 0,75% na espécie ³. Considera-se epilético o paciente que tenha apresentado pelo menos duas crises epiléticas não reativas a intervalos de no mínimo 24 horas – descartados os fatores desencadeantes de origem tóxica ou metabólica ⁴⁻⁶. A epilepsia canina pode ser classificada em idiopática ou estrutural quanto à sua origem etiológica. Na epilepsia idiopática, as alterações genéticas são consideradas as prováveis causas da doença quando se tem confirmação por análises genéticas, histórico familiar ou incidência racial superior a 2%, o que foi relatado para labrador, dálmata, beagle, dachshund, pastor-belga, pastor-alemão, boxer, bernese-montanhês, poodle, border collie e pastor-australiano, entre outras ⁷. Além disso, ainda que não haja indício de herança genética, pode-se estabelecer diagnóstico de epilepsia idiopática de origem desconhecida após a exclusão de possíveis causas estruturais, metabólicas ou tóxicas ⁶, inclusive em animais sem raça definida ⁸⁻⁹. Já a epilepsia estrutural, de menor prevalência em cães ¹⁰, é aquela em que a presença de lesão cerebral principalmente de origem degenerativa, anômala (malformações), infecciosa, inflamatória, neoplásica, traumática ou vascular confirmada por exames complementares é responsável por gerar crises epiléticas recorrentes e déficits neurológicos ⁴.

As crises epiléticas se manifestam em decorrência de alteração na atividade elétrica cerebral por excitação anormal e/ou ativação sincronizada de neurônios. Nas crises epiléticas focais, os neurônios acometidos se localizam em um foco específico limitado em um dos hemisférios cerebrais, enquanto nas crises epiléticas generalizadas o estímulo epilético é difusamente distribuído pelo parênquima cerebral em ambos os hemisférios ¹. Há

ainda crises de início focal que evoluem para generalização, o que parece ser a apresentação mais comum em cães ⁴. As crises epiléticas eram classificadas como simples, quando havia manutenção da consciência durante os episódios, e complexas, quando os animais se mostravam irresponsivos. Essa distinção não é mais indicada na medicina veterinária ⁴. Assim como na medicina humana ¹², o termo convulsão (que se refere a um tipo específico de crise epilética em que há manifestação motora tônico-clônica) tem caído em desuso na medicina veterinária ^{4,11}.

De maneira geral, os eventos podem se manifestar como sinais paroxísticos e estereotipados de duração de segundos a poucos minutos, demonstrando sinais motores, autonômicos ou comportamentais, focais ou generalizados, que podem ser precedidos por sinais pré-ictais e seguidos por sinais pós-ictais ^{4,13-15}. Além disso, podem se apresentar como status epilepticus (crise de duração superior a 5 minutos ou ocorrência de duas crises em 24 horas sem que haja recuperação total do nível de consciência) ou crises epiléticas em cluster (ocorrência de pelo menos duas crises em 24 horas). Síncope, distúrbios do sono REM, narcolepsia/cataplexia, fraqueza neuromuscular, colapso metabólico, alteração vestibular, desordem do movimento, tremor, dor e alterações comportamentais também podem se apresentar como eventos episódicos e, por isso, são considerados diferenciais ou imitadores de crises epiléticas em cães ¹⁶.

Quanto ao diagnóstico, o primeiro passo na abordagem de cão com histórico de alteração transitória deve ser tentar determinar se o evento teve ou não origem epilética, o que nem sempre é tarefa simples (especialmente para as crises focais). A observação de descargas epileptiformes no eletroencefalograma é considerada o padrão-ouro no diagnóstico de crises epiléticas na medicina humana ¹⁷ e veterinária ¹⁸. Há, no entanto, dificuldades práticas na realização e na interpretação desse exame em cães, além de uma apa-

rente menor sensibilidade na detecção dos marcadores eletrográficos de crises epiléticas^{18,19}. Assim, o diagnóstico acaba sendo clínico, baseado na filmagem dos episódios ou, na impossibilidade do registro, na descrição detalhada dos eventos pelos tutores⁴. A identificação de uma crise epilética pode ser de difícil realização na prática clínica mesmo entre médicos-veterinários especializados em neurologia²⁰.

Tratamento farmacológico das epilepsias caninas

A ocorrência de uma única crise epilética não quer dizer que o paciente seja epilético ou que seja necessário iniciar um tratamento²¹. A decisão de quando instituir a terapia e de que fármaco utilizar deve ser tomada de maneira individualizada, levando-se em conta a intensidade e a frequência dos episódios, além de raça, idade, histórico de crises em cluster ou status epilepticus, possível etiologia da epilepsia ou das crises epiléticas, saúde geral e comorbidades, eficácia e efeitos adversos dos fármacos, experiência do médico-veterinário e características do tutor, como estilo de vida, condição financeira e preferência pessoal²². As recomendações gerais para o início de tratamento em cães com histórico de crises epiléticas estão sumarizadas na **figura 1**.

Indicações para início de terapia
• Ter apresentado no mínimo duas crises epiléticas não reativas em um período de 3 meses;
• apresentar piora progressiva na frequência ou na intensidade das crises epiléticas;
• ter histórico de status epilepticus ou crises em cluster;
• ter histórico de alterações pós-ictais severas ou de duração superior a 24 horas;
• ter diagnóstico de doença estrutural cerebral (recente ou antigo);
• pertencer a raça relacionada a epilepsias de difícil controle (border collie, pastor-alemão, bull terrier, entre outras).

Figura 1 – Indicações para início de terapia em cães com histórico de crise epilética^{22,23}

A terapia pode ser subdividida em: tratamento emergencial do status epilepticus ou das crises epiléticas em cluster, manejo de crises epiléticas reativas e tratamento crônico das epilepsias²². Uma parcela importante de médicos-veterinários considera o tratamento crônico das epilepsias caninas um desafio na prática clínica, relatando não se sentir confiante para diagnosticar e tratar a condição²⁴. A terapia visa principalmente reduzir a frequência e a intensidade de crises epiléticas com o mínimo de efeitos colaterais possível. Dá-se sobretudo por meio da utilização de fármacos antiepiléticos²³ – cuja denominação correta seria medicamentos anticrise, pois têm em sua maioria o objetivo de suprimir crises epiléticas sem tratar os mecanismos que contribuem para a epileptogênese. O tratamento geralmente tem início em monoterapia, por seu custo inferior, melhor adesão do tutor, menos efeitos colaterais e menor potencial para interações medicamentosas²². A escolha do fármaco a ser empregado como primeira linha deve ser individualizada e embasada cientificamente, e levar em conta fatores relacionados ao animal (tipo e frequência de crises epiléticas, possível etiologia da epilepsia, presença de comorbidades e utilização crônica de outros medicamentos), ao tutor (preferência pessoal, estilo de vida, situação financeira, nível de instrução, habilidade de suportar efeitos colaterais e adesão ao tratamento) e ao fármaco (legislação, disponibilidade, segurança, tolerabilidade, mecanismo de ação, eficácia, metabolismo, farmacocinética, interações, formulação, valor e frequência de administração)^{22,23}.

Uma vez instituído, o tratamento antiepilético é frequentemente mantido por toda a vida do cão, uma vez que se trata de terapia sintomática e não curativa²². Casos específicos de animais que apresentam crises epiléticas reativas intensas ou histórico de trauma cranioencefálico podem requerer tratamentos sintomáticos agudos ou preventivos por período de tempo determinado^{25,26}. Há ainda descrição de síndrome epilética “benigna” juvenil auto-

limitante na raça canina lagotto romagnolo ²⁷.

A descontinuação gradual da terapia pode ser sugerida para cães que estejam livres de crises há no mínimo um a dois anos, com risco de recorrência dos episódios. Avaliou-se a suspensão do tratamento antiepiléptico em 11 cães com epilepsia presumida idiopática tratados com fenobarbital, brometo de potássio, zonisamida ou imepitoína (10 deles em monoterapia e um em politerapia) e livres de crises epiléticas por três meses a cinco anos. Desse, 4 (36,4%) permaneceram livres de crises epiléticas por sete anos, e 7 (63,6%) apresentaram recorrência dos episódios, sendo que dois desses (25,6%) foram submetidos a eutanásia, pois não foi possível controlar as crises com a nova terapia instituída ²⁸. Além disso, o desenvolvimento de efeitos colaterais graves pode determinar a necessidade de suspensão ou alteração do tratamento ²².

A meta do tratamento crônico das epilepsias seria erradicar os episódios, o que, no entanto, é alcançado em menos de um terço dos pacientes humanos ²⁹ e caninos ^{15,30-32}. Já o objetivo secundário é mais realista e pode ser alcançado na maioria dos casos, caracterizando-se por redução superior a 50% na frequência e na severidade das crises epiléticas e prevenção da ocorrência de status epilepticus ou crises epiléticas em cluster ²². Caso seja possível e a situação permita, deve-se buscar tratar também comorbidades relacionadas, como déficit cognitivo e disfunção de memória recentemente identificados em cães com epilepsia ³³. Há ainda uma parcela de cães denominados farmacorresistentes ou refratários ao tratamento que apresentam redução da frequência dos episódios inferior a 50% mesmo quando tratados com dois fármacos antiepiléticos escolhidos e empregados adequadamente (fármacos seguros e eficazes para a espécie, administrados com intervalo correto, em nível terapêutico adequado) ^{15,34}.

Fatores individuais genéticos e/ou clínicos podem influenciar a responsividade ao tratamento dos cães com epilepsia. As raças collie e pastor podem exibir resposta reduzida ao fe-

nobarbital relacionada a diversas condições, entre elas mutação do gene ABCB1 (MDR1) que codifica a glicoproteína P ³⁵. Acreditava-se que iniciar o tratamento logo após a primeira crise epilética aumentava as chances de sucesso terapêutico ³⁶. Sabe-se atualmente que outros fatores clínicos (que não a precocidade de instituição da terapia) estão relacionados ao índice de controle de crises epiléticas. Histórico de apresentação de crises focais, status epilepticus, crises em cluster e alta frequência de crises indicam a presença de epilepsias com maior chance de farmacorresistência em cães e outras espécies ^{29,31,37-40}. Acredita-se que aproximadamente um a cada três cães com epilepsia idiopática tratados com os fármacos de primeira escolha (fenobarbital e brometo de potássio) possam ser considerados farmacorresistentes ^{34,41,42}.

Não se deve, no entanto, atribuir farmacorresistência àqueles animais com falha no tratamento. A baixa adesão dos tutores à terapia prescrita parece ser causa comum de insucesso terapêutico. Assim, promover sua conscientização pode ser determinante no desfecho do tratamento ²². Os tutores devem entender, por exemplo, que é comum a ocorrência de efeitos colaterais, principalmente nos primeiros dias, que a suspensão dos fármacos sem indicação profissional pode resultar na recorrência de crises epiléticas de difícil controle e que a permanência de crises epiléticas esporádicas não é necessariamente sinônimo de ineficácia da terapia. Além disso, são causas de pseudofarmacorresistência a não identificação e a consequente falta de tratamento de causa primária para as crises epiléticas ³⁸, a utilização de fármacos impróprios para a espécie ou em esquemas terapêuticos inadequados e em ausência de monitorização por meio de checagem de nível sérico das drogas ^{34,43}.

Fenobarbital

Fenobarbital é um medicamento barbitúrico com propriedades hipnótica e sedativa cujo efeito antiepilético foi descrito pela primeira

vez em 1912⁴⁴. Logo se revelou mais eficaz e menos tóxico que os brometos, único fármaco antiepilético disponível à época, tendo-se rapidamente tornado a nova medicação de escolha no tratamento das epilepsias em seres humanos⁴⁵. Seu principal mecanismo de ação parece se dar por meio do aumento do tempo de abertura de canais de cloreto em receptores Gaba-A (ácido gama-aminobutírico-A) na membrana pós-sináptica em neurônios do sistema nervoso central. Além disso, pode aumentar a afinidade do Gaba por seus receptores e reduzir a excitação mediada por glutamato por meio da inibição de canais de cálcio dependentes de voltagem em terminais pré-sinápticos⁴⁶. É considerado medicamento antiepilético de primeira geração, sendo o fármaco com histórico mais longo de utilização para tratamento das epilepsias na medicina veterinária⁴⁷.

Encontra-se disponível no Brasil para prescrição médico-veterinária em apresentações comerciais para uso oral (comprimidos e solução) e injetável (aplicações intramuscular e endovenosa). Após administração oral em cães, o ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico apresenta absorção dentro de duas horas, que pode ser comprometida quando acompanhado de alimento. Demonstra boa biodisponibilidade (aproximadamente 90%) e máxima concentração plasmática entre três a cinco horas²². Aproximadamente 45% do fármaco parece se ligar a proteínas plasmáticas. A maior parte do medicamento é metabolizada pelo fígado, sendo até 25% eliminados por via renal em sua forma não metabolizada⁴⁷. O fármaco é potente indutor da síntese e da atividade de enzimas hepáticas, incluindo fosfatase alcalina, glicuronil e glutathione transferases e componentes do citocromo P450 hepático, particularmente das isoformas CYP1A, CYP2B, CYP2C, CYP3A^{48,49}. Sua meia-vida de eliminação em cães adultos é de 37 a 73 horas após múltiplas administrações orais⁵⁰.

A dose recomendada para início de terapia antiepilética em cães é de 2,5 a 3 mg/kg por via oral a cada 12 horas⁵¹. Sua estabilização

farmacocinética é atingida duas a três semanas após o início de terapia (ou a alteração de dose), quando se deve realizar a mensuração de seus níveis séricos. Até então, seu efeito terapêutico pode ser limitado. Após a mensuração plasmática, a dose de manutenção do fármaco deve ser ajustada para cada paciente de acordo com o nível sérico, o controle de crises e os efeitos colaterais (hepatotoxicidade, obnubilação, ataxia, polifagia, poliúria/polidipsia). O intervalo de referência de nível plasmático de fenobarbital tradicionalmente citado na literatura para cães é de 15-20 a 35 µg/mL^{52,53}. O consenso mais recente em epilepsia canina sugere que se busque nível sérico entre 25 e 35 µg/mL para o controle adequado das crises epiléticas²³. Além disso, os episódios de cães tratados em associação ao brometo de potássio podem ser controlados com níveis séricos de fenobarbital inferiores a 23 µg/mL⁵⁴.

A relevância do horário da coleta de sangue para avaliação de nível sérico é controversa. Teoricamente, a partir do momento em que se alcança a estabilização farmacocinética, os níveis plasmáticos do fármaco devem apresentar flutuações diárias mínimas. Porém, em cães que recebem doses acima de 5 mg/kg de fenobarbital a cada 12 horas esses valores parecem variar bastante, recomendando-se a realização de coleta de sangue sempre em horário fixo⁵⁵. Além disso, alguns cães em terapias crônicas podem apresentar redução progressiva da meia-vida do fármaco, principalmente por conta de autoindução de seu metabolismo hepático⁵⁶. Nesses pacientes, a mensuração dos níveis séricos de pico e vale por meio de coletas de sangue quatro e doze horas após a administração pode permitir essa constatação⁵⁷. Relata-se a utilização de doses de 2,7 a 5,5 mg/kg de fenobarbital a cada 8 horas em cães que recebem tratamentos crônicos com indício laboratorial de redução de sua meia-vida plasmática, melhor importante dos efeitos colaterais e redução da frequência de crises epiléticas⁴⁹.

Em cães com histórico de crises epiléticas

em cluster, status epilepticus ou crises epilépticas frequentes pode-se iniciar a terapia empregando doses mais elevadas do fármaco, visando atingir mais precocemente a estabilização sérica e conseguindo assim efeito terapêutico mais rápido no controle de crises (terapia de ataque). Uma opção descrita na literatura consiste na administração de 15-20 mg/kg de fenobarbital por via endovenosa, intramuscular ou oral, dividida em múltiplas doses de 3-5 mg/kg em 24-48 horas. A terapia deve permanecer em dose de manutenção, com coleta de sangue para mensuração dos níveis séricos após quatro dias ⁵¹.

A indução da atividade microsomal dos hepatócitos implica risco aumentado de desenvolvimento de lesão hepática e possibilidade de aumento da velocidade de metabolização de xenobióticos e compostos endógenos ⁵⁸. Assim, a principal contraindicação da terapia com fenobarbital se dá em animais com disfunções hepáticas ²². A hepatotoxicidade reversível é relatada em cães que recebem doses altas da droga por longos períodos (níveis séricos superiores a 40 µg/mL por 39 meses) ⁵⁹. Para acompanhamento, sugere-se monitorar a bioquímica sérica hepática e os níveis séricos do fenobarbital a cada três a seis meses ²³.

O fármaco pode apresentar interação farmacológica com diversas substâncias, entre as quais alguns medicamentos empregados também na prevenção de crises epilépticas em cães, como benzodiazepínicos e levetiracetam, que têm suas concentrações plasmáticas reduzidas quando associados ao fenobarbital ²³. Por outro lado, substâncias que inibem a atividade das enzimas do citocromo P450 hepático, como omeprazol, trimetoprim, silimarina e fitocanabinoides, têm potencial para reduzir o metabolismo do fenobarbital e gerar toxicidade, pelo aumento de seus níveis séricos ²².

O fármaco geralmente é bem tolerado quando empregado dentro do nível terapêutico de referência. Nas primeiras semanas de tratamento, o cão pode apresentar sinais

temporários de obnubilação, ataxia, polifagia, polidipsia/poliúria, excitação, agitação e agressividade ⁶⁰. Hepatotoxicidade, anemia/trombocitopenia/neutropenia, dermatite necrolítica superficial, pancreatite, hipoalbuminemia e discinesias são alterações relatadas como idiossincráticas, com resolução após a descontinuação da droga. A utilização do fenobarbital em cães está frequentemente relacionada a elevação das enzimas hepáticas, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e redução dos hormônios tireoidianos não necessariamente relacionados a condições patológicas ²².

Dentre os fármacos disponíveis no Brasil, o fenobarbital é indicado como primeira escolha no tratamento de cães com epilepsia, devido a seu perfil farmacocinético, que permite duas administrações diárias, segurança, baixo custo e robusta evidência científica de sua eficácia no controle das crises epilépticas na espécie ^{22,23,61}. Quando empregado em monoterapia, o fármaco parece reduzir a frequência de crises epilépticas em 60 a 93% dos cães quando seus níveis séricos se encontram entre 25 e 35 µg/mL ²². Refere-se redução global de 50% na frequência de crises epilépticas (objetivo secundário da terapia ou sucesso terapêutico parcial) em 82%, supressão absoluta de crises (objetivo primário) em 31% e ausência de resposta em 15% em revisão de oito trabalhos científicos envolvendo 311 cães com epilepsia tratados com fenobarbital ⁴⁷. Quando comparado com a droga de segunda linha, o brometo de potássio, o fenobarbital em monoterapia demonstrou maior eficácia no controle de crises epilépticas, com menos efeitos colaterais ⁶².

São considerados resistentes ao tratamento com fenobarbital os cães que continuam a apresentar crises epilépticas excessivas (o que é um conceito um tanto subjetivo) ou redução da frequência de crises inferior a 50% após no mínimo duas a três semanas de terapia, com níveis séricos do fármaco no limite superior (30 a 35 µg/mL) ^{63,64}. Nesses pacientes, a recomendação geral é de manter a

terapia com fenobarbital e iniciar tratamento com segundo fármaco de escolha em associação (frequentemente brometo de potássio). Nos cães que apresentem efeitos colaterais graves, como hepatotoxicidade, deve-se avaliar a descontinuação do fármaco, se possível gradualmente, em paralelo à adição de novo medicamento. Nesses casos, sugere-se a redução de 50% da dose do fenobarbital por semana ²².

Brometo de potássio

O brometo de potássio foi o primeiro fármaco com propriedade antiepiléptica relatada, em 1857 ⁶⁵, permanecendo como única opção terapêutica em pessoas com epilepsia até o advento do fenobarbital. É considerado, assim, um medicamento antiepiléptico de primeira geração. O primeiro relato de seu emprego em cães data de 1907 ⁶⁶, porém o fármaco parece ter-se popularizado na medicina veterinária somente na década de 1980 ⁴⁷. Acredita-se que o fármaco aja de maneira sinérgica ao fenobarbital, favorecendo o influxo de cloreto mediado por Gaba em canais iônicos pós-sinápticos ⁶⁷.

O brometo pode ser administrado em cães como sal de potássio ou de sódio, sendo o brometo de potássio a forma mais comumente utilizada ⁶⁸. Não há formulação comercial disponível no Brasil, sendo necessária prescrição médica veterinária de manipulação do brometo de potássio (em geral em soluções ou cápsulas) para emprego por via enteral. Os sais de brometo apresentam boa biodisponibilidade (46%) e pico de absorção (independentemente do estado prandial) no intestino delgado uma hora e meia após a administração de solução oral ⁶⁹. O brometo de potássio não se liga a proteínas plasmáticas, apresentando livre difusão através das membranas orgânicas. Distribui-se no espaço extracelular, atingindo equilíbrio com íons cloreto na maioria dos tecidos do organismo ⁷⁰. O fármaco não é metabolizado pelo fígado, sendo uma boa alternativa terapêutica em cães hepatopatas. Apresenta meia-vida de eliminação longa, de

25 a 46 dias após a administração por via oral, o que permite o emprego de uma ou duas doses diárias em cães. É excretado inalterado principalmente na urina, com reabsorção glomerular em competição com íons cloreto ⁶⁸.

Variações na ingestão diária de sal advindas de mudanças na dieta, ingestão de água do mar, administração endovenosa de solução de cloreto de sódio ou de formulações terapêuticas contendo cloreto podem influenciar a terapia, por alterar a reabsorção glomerular do fármaco. Quando há redução da ingestão de sal, ocorre elevação dos níveis séricos de brometo de potássio, enquanto o incremento dessa ingestão determina redução de seus níveis séricos ⁶⁷. Os cães tratados com brometo de potássio devem, portanto, ser mantidos em dieta fixa. Havendo necessidade de alteração, o regime de alimentação deve ser modificado de maneira gradual (progressivamente em um período de cinco dias), com acompanhamento de nível sérico do brometo caso haja suspeita de toxicidade (efeitos colaterais) ou de redução de sua concentração plasmática (ocorrência de crise epiléptica) ⁶⁸.

A dose de manutenção recomendada é de 40 mg/kg/dia quando em monoterapia e 30 mg/kg/dia quando utilizado como terapia de associação, dividida em uma ou duas administrações diárias. Por exibir meia-vida longa, o fármaco leva, em média, três meses após o início da terapia ou a alteração da dose para atingir o estado de equilíbrio farmacocinético. O horário da coleta de sangue para avaliação de seus níveis séricos não é relevante ²³. Em cães que apresentem crises epilépticas frequentes ou efeitos colaterais importantes que tornem necessária a descontinuação do fenobarbital, pode-se empregar dose de carga do brometo de potássio. A administração de 625 mg/kg do fármaco por via oral ou retal, divididos em no mínimo oito doses em 48 horas, ou de 125 mg/kg/dia pelas mesmas vias de administração, divididos em três ou quatro doses diárias por cinco dias consecutivos, são alguns protocolos sugeridos na literatura. Nesses casos, a coleta de sangue para men-

suração dos níveis plasmáticos pode ser realizada após um mês ⁶⁸.

Os níveis séricos para o brometo de potássio são de 1.000 mg/L a 2.000 mg/L quando administrado em associação ao fenobarbital e 2.000 mg/L a 3.000 mg/L quando em monoterapia. Assim como para o fenobarbital, a dosagem do brometo de potássio em cães com epilepsia deve ser ajustada de acordo com o controle de crises epiléticas, efeitos colaterais e nível sérico ⁷¹. A menor dosagem e o nível plasmático do fármaco associados a redução mínima de 50% nas crises epiléticas devem ser identificados e empregados caso a caso ⁶⁸.

O uso do brometo de potássio é contraindicado em cães nefropatas ou que apresentem hipoadrenocorticismismo ⁶⁸. Caso não se possam utilizar outros fármacos antiepiléticos, o emprego do fármaco em pacientes com disfunção renal deve ser iniciado com metade da dose de manutenção e acompanhamento de perto de efeitos colaterais e de sua mensuração plasmática ⁶⁷. Por não apresentar metabolismo hepático e não se ligar a proteínas plasmáticas, o brometo de potássio apresenta pouco potencial para interação farmacológica com outros fármacos. Diuréticos de alça, como a furosemida, podem aumentar a excreção do medicamento e reduzir seus níveis plasmáticos, o que não parece ocorrer com os diuréticos osmóticos ⁶⁸. O emprego de halotano na anestesia de cães e pessoas que fazem uso do brometo de potássio pode estar relacionado a aumento discreto no nível plasmático do fármaco, sugerindo que se preconize a utilização de outros agentes anestésicos nesses pacientes ⁷².

Quanto aos efeitos adversos da terapia, a utilização de dose de ataque está frequentemente relacionada à ocorrência de sinais importantes, sendo por isso indicada a internação dos animais. Letargia, ataxia, parapsia, polidipsia/poliúria e polifagia são sinais relacionados à dose, que podem ser potencializados pela associação ao fenobarbital e apresentam resolução pelo menos parcial

após a estabilização farmacocinética do fármaco ⁶⁸. Efeitos adversos gastrintestinais como náuseas, vômitos e diarreia podem ser minimizados pela administração do fármaco junto a alimento, divisão da posologia diária em duas doses e manipulação de soluções com concentração máxima de 200-250 mg/mL ^{47,73}. As reações idiossincráticas em cães com epilepsia que fazem uso do brometo de potássio incluem alterações comportamentais como agressividade, irritabilidade e hiperatividade, pancreatite (especialmente em cães tratados em associação ao fenobarbital) e lesões dermatológicas associadas a prurido e paniculite. Há ainda a possibilidade de desenvolvimento de sinais clínicos graves, como depressão de nível de consciência, alterações comportamentais, midríase bilateral irresponsiva à luz, alterações comportamentais, cegueira bilateral, anisocoria e neuromiopatas em terapias crônicas com níveis séricos elevados ⁴⁷. Nesses casos indica-se a redução da dose ou a descontinuação da terapia com brometo de potássio e o favorecimento de sua excreção pelo emprego de cloreto de sódio endovenoso e/ou diuréticos de alça ⁷⁴. A utilização do fármaco em cães está relacionada à pseudo-hipercloremia ⁷⁵.

Trata-se de medicamento relativamente barato, seguro e eficaz no controle de crises epiléticas em cães ⁶⁸. É recomendado preferencialmente em adição ao fenobarbital em cães com epilepsia quando este se encontra dentro dos níveis séricos adequados e ainda assim não se atingiu o controle de crises desejável ^{23,47,62}. Essa associação está relacionada a redução em no mínimo 50% dos episódios em até 70% dos cães com epilepsia ⁴². Nesses animais deve-se a princípio manter a mesma dosagem de fenobarbital, pelo menos até que se atinja a estabilização sérica do brometo de potássio ⁵⁴. Subsequentemente, pode-se reduzir 10 a 25% da dosagem de fenobarbital a cada 4 a 6 semanas ⁶⁸. O brometo é considerado, ainda, primeira escolha de monoterapia dentre os fármacos disponíveis no Brasil para tratamento de cães com epilep-

sia com contraindicação de utilização do fenobarbital ^{54,61,67}. Seu emprego em monoterapia em 23 cães foi relacionado à erradicação das crises epiléticas em pouco mais de 50% dos animais e ao controle parcial (redução de mais de 50% dos episódios) em mais de 60% deles ⁶².

Levetiracetam

O levetiracetam é um fármaco com propriedades relatadas de controle de crises epiléticas ⁷⁶, antinocicepção ⁷⁷ e neuroproteção ⁷⁸. Foi licenciado para uso clínico na medicina humana como antiepiléptico no ano 2000, sendo apontado como o medicamento criado na atualidade que provavelmente mais contribuiu para o tratamento das epilepsias em seres humanos ⁷⁹. É considerado fármaco antiepiléptico novo, de terceira geração. Trata-se de molécula bastante distinta em relação aos medicamentos antigos, com mecanismo de ação antiepiléptica igualmente diferenciado, principalmente pela redução da liberação de neurotransmissores por meio de ligação à proteína 2A da vesícula sináptica ⁸⁰. Além disso, parece modular os níveis de cálcio intracelular, favorecer a neurotransmissão gabaérgica, antagonizar a hypersincronização neuronal, reduzir o espriamento de atividade elétrica excitatória de descargas epiléticas e exercer atividade antiepileptogênica ^{76,81-83}.

O fármaco apresenta perfil farmacológico favorável em cães, que o aproxima da definição de medicamento antiepiléptico ideal ⁸⁴. O levetiracetam é rápida e completamente absorvido após administração parenteral ou enteral mesmo sendo administrado junto a alimento, e tem biodisponibilidade elevada (> 95%) ⁸⁵, baixa ligação a proteínas plasmáticas (< 10%), rápida passagem pela barreira hematoencefálica, cinética linear ⁸⁶, metabolismo hepático mínimo ²³, rápido pico plasmático (em média quinze minutos a uma hora após a administração oral) ⁷⁶ e elevado índice terapêutico ⁴⁷. O levetiracetam é primariamente excretado na urina por filtração glomerular ⁸⁶, sendo a maior parte inalterada, e a fração res-

tante, metabolizada por hidrólise enzimática na corrente sanguínea, no fígado e em outros tecidos ⁸⁷. Apresenta meia-vida de eliminação curta em cães (três a seis horas), o que torna necessária a administração do fármaco pelo menos a cada oito horas na espécie, mas, por outro lado, a estabilização sérica e o início do efeito terapêutico são rápidos. Assim, constitui ferramenta especialmente interessante para aqueles animais com crises epiléticas agudas de difícil controle (status epilepticus ou crises em cluster) ²³.

O levetiracetam é geralmente bem tolerado e seguro no tratamento de cães com epilepsia ²³. Em cães nefropatas, deve-se considerar a utilização de doses inferiores ^{76,88}. A droga apresenta pouco potencial para interação com outras substâncias, por demonstrar baixa ligação a proteínas plasmáticas e metabolismo hepático mínimo. Por não interferir com os sistemas envolvidos na metabolização de outros fármacos antiepilépticos, não parece alterar suas concentrações plasmáticas ⁸⁹. No entanto, a administração concomitante com fármacos indutores do sistema microssomal hepático como o fenobarbital parece reduzir a meia-vida do levetiracetam, podendo ser necessário aumentar a dose ou reduzir o intervalo de administração ^{90,91}. A ocorrência de efeitos adversos em cães tratados com o fármaco parece rara e reversível com a redução da dose ou a descontinuação da terapia. Os sinais mais comumente relatados são obnubilamento, ataxia, redução de apetite e vômito ⁸⁹, de pouca gravidade mesmo quando da utilização do fármaco em sobredoses ⁴⁷. Em pacientes humanos tratados com levetiracetam – especialmente crianças – há relatos de manifestação de agressividade ⁹². Já em cães, acredita-se que o medicamento possa intensificar alterações comportamentais prévias ou mesmo induzir a manifestação desses sinais, que parecem ser, em sua maioria, reversíveis e tendem a ocorrer até duas semanas após o início da terapia ⁹³. Não há relato de alterações em exames complementares hematológicos, bioquímicos ou urinários relacionadas

ao uso de levetiracetam em cães, nem de interferência nos níveis plasmáticos de fenobarbital e brometo de potássio ⁸⁹.

No Brasil, é considerado fármaco de valor elevado na opinião da maioria dos tutores de cães com epilepsia. Assim, o custo representa grande limitação para seu emprego clínico na espécie no país. Encontra-se disponível em formulação comercial em comprimidos de 250 mg e 750 mg, além de xarope de 100 mg/mL para administração por via oral ou retal. As formulações injetáveis e os comprimidos de liberação prolongada não são comercializadas no país, o que limita sua utilização em condições emergenciais e torna frequentemente necessária a administração de pelo menos três doses diárias do medicamento.

O fármaco é indicado para o tratamento de cães com epilepsias em esquema de pulsoterapia ou em uso contínuo em associação ao fenobarbital e/ou ao brometo de potássio ^{23,61,94}. Alguns cães podem desenvolver tolerância ao fármaco quando empregado em terapias crônicas ³⁹. Estudo retrospectivo com 52 cães tratados continuamente ou em pulsoterapia não observou diferença no controle de crises epiléticas, mas apontou a presença de efeitos colaterais (ataxia, obnubilação, polifagia e polidipsia) mais frequentes com a utilização do esquema de pulsoterapia ⁹⁵. Ainda assim, a redução de custos com o tratamento e a menor propensão ao desenvolvimento de tolerância podem embasar a recomendação de emprego do fármaco em pulsoterapia ⁷⁶. Assim, em cães com histórico consistente de crises em cluster sugere-se a utilização do medicamento em pulsoterapia, ou seja, somente após observação de crise epilética ou identificação pelo tutor de sinais pré-ictais conhecidos no animal ⁹⁴.

Quando empregado continuamente, sugere-se a utilização de dose de manutenção de 20 mg/kg por via oral a cada 6 ou 8 horas ²³. Para utilização de pulsoterapia, sugere-se administração de dose inicial de 60 mg/kg por via oral, seguida, após 8 horas, de administrações de 20 mg/kg pela mesma via a cada

8 horas até que o animal permaneça 48 horas sem apresentar crises epiléticas ²³. Refere-se ainda resposta satisfatória no controle de crises epiléticas em cães com crises em cluster com a utilização de 40 mg/kg de levetiracetam por via retal ⁹⁶. O acompanhamento do nível sérico do fármaco não parece ser necessário na rotina clínica, não havendo ainda nível plasmático de referência estabelecido para cães ²³. Ainda assim, sugere-se que tal avaliação possa futuramente permitir a individualização do tratamento, correlacionando níveis séricos do levetiracetam com resposta clínica no controle de crises para cada cão ⁷⁶.

Quando comparado ao brometo de potássio em monoterapia, o levetiracetam apresentou efeito inferior no controle de crises epiléticas em cães ⁶². Outros estudos referem redução de no mínimo 50% na frequência de crises epiléticas em aproximadamente 50% dos cães com epilepsias estruturais com a utilização do fármaco em monoterapia ^{38,97}. Em um deles, o levetiracetam demonstrou, inclusive, efeito superior ao fenobarbital utilizado em monoterapia ³⁸. Como medicamento de adição, o levetiracetam parece exercer efeito antiepilético sinérgico a outros fármacos (provavelmente por seu mecanismo de ação diferenciado) sem potencializar efeitos colaterais ^{76,98}. Estudos que avaliaram sua associação a fenobarbital e/ou brometo de potássio demonstram tratar-se de estratégia interessante no controle de crises epiléticas em cães ^{39,89,99}. Há baixo nível de evidência para recomendação do levetiracetam em uso contínuo como monoterapia e moderado nível de evidência para recomendação de seu emprego como terapia de associação ⁶¹.

Outros fármacos

A imepitoína tem sido mais recentemente sugerida como primeira escolha para tratamento de cães com epilepsia em monoterapia, em detrimento do fenobarbital, por apresentar eficácia praticamente semelhante e maior tolerabilidade ¹⁰⁰. No entanto, o fármaco não se encontra disponível no Brasil. Apesar

de existirem trabalhos relacionados ao estudo de outros fármacos, ainda não há nível de evidência científica suficiente sobre a eficácia e/ou segurança do uso em cães dos seguintes fármacos (como monoterapia ou fármaco de associação): primidona, zonisamida, gabapentina, valproato de sódio, pregabalina, felbamato, topiramato, lacosamida, rufinamida⁶¹, vigabatrina, lamotrigina, tiagabina, oxcarbazepina^{101,102} e canabidiol^{103,104}.

A longa história do tratamento da epilepsia na medicina humana gerou bastante conhecimento prático. Observou-se de maneira consistente que a utilização de esquemas de tratamento com mais de três medicamentos em associação tem pouca possibilidade de trazer benefício ao controle de crises epiléticas, além de reduzir consideravelmente a adesão ao tratamento prescrito e aumentar o potencial para interação farmacológica e efeitos colaterais¹⁰⁵. Dessa forma, as maiores chances de auxílio no controle de crises epiléticas em pacientes humanos (e provavelmente também em cães) repousam sobre as três primeiras drogas empregadas, que devem ser adequadamente escolhidas.

Considerações finais

Dada a alta prevalência da epilepsia canina, o clínico de pequenos animais deve estar atualizado para manejar adequadamente esses casos na rotina.

A recorrência de crises epiléticas sem a identificação de causa-base de origem metabólica ou tóxica determina o diagnóstico de epilepsia, que pode se dar na presença de uma lesão cerebral estrutural identificável (epilepsias estruturais) ou não (epilepsias idiopáticas).

A utilização de fármacos antiepiléticos é, atualmente, a base do tratamento das epilepsias em cães. A indicação do início da terapia deve ser avaliada de maneira individual. O fenobarbital é o medicamento de primeira escolha em cães com epilepsia. Deve-se associá-lo ao brometo de potássio em animais que apresentem níveis séricos ideais de fenobar-

bital e, ainda assim, controle insuficiente das crises epiléticas. O brometo pode ser utilizado também como monoterapia em cães com contraindicação de utilização do fenobarbital. O levetiracetam é indicado como terapia de associação ao fenobarbital e/ou ao brometo de potássio, preferencialmente em pulsoterapia.

Grande parte dos animais continuará apresentando crises epiléticas mesmo se tratados adequadamente. A redução da frequência de crises epiléticas em no mínimo 50% é o objetivo buscado na maioria dos casos em cães. Deve-se sempre preconizar o correto manejo e o monitoramento dos cães com epilepsia por meio de emprego adequado de doses, intervalos de administração e acompanhamento de níveis séricos. Os tratamentos geralmente são mantidos por um longo período ou por toda a vida do animal. A redução gradual dos fármacos pode ser avaliada em cães com remissão das crises epiléticas ou que apresentem efeitos colaterais graves.

Referências

- 01-CHANDLER, K. Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? **The Veterinary Journal**, v. 172, n. 2, p. 207-217, 2006. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.07.001.
- 02-GALLUCCI, A. ; GAGLIARDO, T. ; MENCHETTI, M. ; BIANCHI, E. ; BUCCI, D. ; GANDINI, G. Long-term efficacy of imepitoin in the treatment of naive dogs affected by idiopathic epilepsy. **The Veterinary Record**, v. 181, n. 6, p. 144, 2017. doi: 10.1136/vr.104187.
- 03-HESKE, L. ; NØDTVEDT, A. ; HULTIN JÄDERLUND, K. H. ; BERENDT, M. ; EGENVALL, A. A cohort study of epilepsy among 665.000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. **The Veterinary Journal**, v. 202, n. 3, p. 471-476, 2014. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.09.023.
- 04-BERENDT, M. ; FARQUHAR, R. G. ; MANDIGERS, P. J. J. ; PAKOZDY, A. ; BHATTI, S. F. M. ; DE RISIO, L. ; FISCHER, A. ; LONG, S. ; MATIASSEK, K. ; MUÑANA, K. ; PATTERSON, E. E. ; PENDERIS, J. ; PLATT, S. ; PODELL, M. ; POTSCHKA, H. ; PUMAROLA, M. B. ; RUSBRIDGE, C. ; STEIN, V. M. ; TIPOLD, A. ; VOLK, H. A. International veterinary epilepsy

- task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 182, p. 1-11, 2015. doi: 10.1186/s12917-015-0461-2.
- 05-FISHER, R. S. ; CROSS, J. H. ; D'SOUZA, C. ; FRENCH, J. A. ; HAUT, S. R. ; HIGURASHI, N. ; HIRSCH, E. ; JANSEN, F. E. ; LAGAE, L. ; MOSHÉ, S. L. ; PELTOLA, J. ; PEREZ, E. R. ; SCHEFFER, I. E. ; SCHULZE-BONHAGE, A. ; SOMERVILLE, E. ; SPERLING, M. ; YACUBIAN, E. M. ; ZUBERI, S. M. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 531-542, 2017. doi: 10.1111/epi.13671.
- 06-MARIANI, C. L. Terminology and classification of seizures and epilepsy in veterinary patients. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 28, n. 2, p. 34-41, 2013. doi: 10.1053/j.tcam.2013.06.008.
- 07-HÜLSMEYER, V. I. ; FISCHER, A. ; MANDIGERS, P. J. J. ; DE RISIO, L. ; BERENDT, M. ; RUSBRIDGE, C. ; BHATTI, S. F. M. ; PAKOZDY, A. ; PATTERSON, E. E. ; PLATT, S. ; PACKER, R. M. A. ; VOLK, H. A. International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 175, p. 1-28, 2015. doi: 10.1186/s12917-015-0463-0.
- 08-AIELLO, G. ; SANTOS, R. P. ; BECKMANN, D. V. ; ANDRADES, A. O. ; RIPLINGER, A. ; SILVA, A. P. ; MAZZANTI, A. Epilepsia em cães: 66 casos (2005-2010). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 4, p. 347-351, 2012. doi: 10.1590/S0100-736X2012000400012.
- 09-JAGGY, A. ; BERNARDINI, M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 1, p. 23-29, 1998. doi: 10.1111/j.1748-5827.1998.tb03665.x.
- 10-HALL, R. ; LABRUYERE, J. ; VOLK, H. ; CARDY, T. J. Estimation of the prevalence of idiopathic epilepsy and structural epilepsy in a general population of 900 dogs undergoing MRI for epileptic seizures. **The Veterinary Record**, v. 187, n. 10, p. e89, 2020. doi: 10.1136/vr.105647.
- 11-SANDERS, S. Epileptic seizure classification and syndromes. In: _____. **Seizures in dogs and cats**. 1. ed. Ames: Wiley Blackwell Publishing, 2015. p. 46-80. ISBN: 978-1118689745.
- 12-GUILHOTO, L. M. F. F. Revisão terminológica e conceitual para organização de crises e epilepsias: relato da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia, 2005-2009. Novos paradigmas? **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 17, n. 3, p. 100-105, 2011. doi: 10.1590/S1676-26492011000300005.
- 13-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, p. 14-20, 1999. doi: 10.1111/j.1939-1676.1999.tb02159.x.
- 14-BERENDT, M. ; ALVING, J. ; GREDAL, H. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. **Epilepsy Research**, v. 61, n. 1-3, p. 167-173, 2004. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2004.07.009.
- 15-HÜLSMEYER, V. ; ZIMMERMANN, R. ; BRAUER, C. ; SAUTER-LOUIS, C. ; FISCHER, A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 171-178, 2010. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0438.x.
- 16-DE RISIO, L. ; BHATTI, S. ; MUÑANA, K. ; PENDERIS, J. ; STEIN, V. ; TIPOLD, A. ; BERENDT, M. ; FARQUHAR, R. ; FISCHER, A. ; LONG, S. ; MANDIGERS, P. J. J. ; MATIASSEK, K. ; PACKER, R. M. A. ; PAKOZDY, A. ; PATTERSON, N. ; PLATT, S. ; PODELL, M. ; POTSCHKA, H. ; BATTLE, M. P. ; RUSBRIDGE, C. ; VOLK, H. A. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 148, p. 1-11, 2015. doi: 10.1186/s12917-015-0462-1.
- 17-SMITH, S. J. M. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. 2, p. ii2-ii7, 2005. doi: 10.1136/jnnp.2005.069245.
- 18-BRAUER, C. ; KÄSTNER, S. B. R. ; ROHN, K. ; SCHENK, H. C. ; TÜNSMEYER, J. ; TIPOLD, A. Electroencephalographic recordings in dogs suffering from idiopathic and symptomatic epilepsy: diagnostic value of interictal short time EEG protocols supplemented by two activation techniques. **The Veterinary Journal**, v. 193, n. 1, p. 185-192, 2012. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.10.006.
- 19-KURAL, M. A. ; DUEZ, L. ; HANSEN, V. S. ; LARSSON, P. G. ; RAMPP, S. ; SCHULZ, R. ; TANKISI, H. ; WENNERBERG, R. ; BIBBY, B. M. ; SCHERG, M. ; BENICZKY, S. Criteria for defining interictal epileptiform discharges in EEG: a clinical validation study. **Neurology**, v. 94, n. 20, p. e2139-e2147, 2020. doi: 10.1212/WNL.00000000000009439.

- 20-PACKER, R. M. A. ; BERENDT, M. ; BHATTI, S. ; CHARALAMBOUS, M. ; CIZINAUSKAS, S. ; DE RISIO, L. ; FARQUHAR, R. ; HAMPEL, R. ; HILL, M. ; MANDIGERS, P. J. J. ; PAKOZDY, A. ; PRESTON, S. M. ; RUSBRIDGE, C. ; STEIN, V. M. ; TAYLOR-BROWN, F. ; TIPOLD, A. ; VOLK, H. A. Inter-observer agreement of canine and feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-specialists. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 39, p. 1-11, 2015. doi: 10.1186/s12917-015-0356-2.
- 21-KIM, L. G. ; JOHNSON, T. L. ; MARSON, A. G. ; CHADWICK, D. W. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 4, p. 317-322, 2006. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70383-0.
- 22-DE RISIO, L. Principles of anti-epileptic treatment. In: DE RISIO, L. ; PLATT, S. **Canine and feline epilepsy: diagnosis and management**. 1. ed. Boston: CABI, 2014. p. 347-373. ISBN: 978-1780641096.
- 23-BHATTI, S. F. M. ; DE RISIO, L. ; MUÑANA, K. ; PENDERIS, J. ; STEIN, V. M. ; TIPOLD, A. ; BERENDT, M. ; FARQUHAR, R. G. ; FISCHER, A. ; LONG, S. ; LÖSCHER, W. ; MANDIGERS, P. J. J. ; MATIASSEK, K. ; PAKOZDY, A. ; PATTERSON, E. E. ; PLATT, S. ; PODELL, M. ; POTSCHKA, H. ; RUSBRIDGE, C. ; VOLK, H. A. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 176, p. 1-16, 2015. doi: 10.1186/s12917-015-0464-z.
- 24-SANTIFORT, K. M. ; HAMERS, M. ; MANDIGERS, P. Epilepsy in veterinary patients: perspectives of Dutch veterinarians in first-line practice. **The Veterinary Record**, v. 187, n. 6, p. e44, 2020. doi: 10.1136/vr.105806.
- 25-FRIEDENBERG, S. G. ; BUTLER, A. L. ; WEI, L. ; MOORE, S. A. ; COOPER, E. S. Seizures following head trauma in dogs: 259 cases (1999-2009). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 241, n. 11, p. 1479-1483, 2012. doi: 10.2460/javma.241.11.1479.
- 26-ZIMMERMANN, R. ; HÜLSMEYER, V. I. ; SAUTER-LOUIS, C. ; FISCHER, A. Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 5, p. 970-976, 2009. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0368.x.
- 27-JOKINEN, T. S. ; METSÄHONKALA, L. ; BERGAMASCO, L. ; VIITMAA, R. ; SYRJÄ, P. ; LOHI, H. ; SNELLMAN, M. ; JESEREVICS, J. ; CIZINAUSKAS, S. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 464-471, 2007. doi: 10.1892/0891-6640(2007)21[464:bfjeil]2.0.co;2.
- 28-GESELL, F. K. ; HOPPE, S. ; LÖSCHER, W. ; TIPOLD, A. Antiepileptic drug withdrawal in dogs with epilepsy. **Frontiers of Veterinary Science**, v. 2, n. 23, p. 1-4, 2015. doi: 10.3389/fvets.2015.00023.
- 29-KWAN, P. ; BRODIE, M. J. Early Identification of refractory epilepsy. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 5, p. 314-319, 2000. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
- 30-SCHWARTZ-PORSCHKE, D. Seizures. In: BRAUND, K. G. **Clinical syndromes in veterinary neurology**. 2. ed. Missouri: Mosby Year Book Inc., 1994. p. 234-251. ISBN: 978-0801673542.
- 31-ARROL, L. ; PENDERIS, J. ; GAROSI, L. ; CRIPPS, P. ; GUTIERREZ-QUINTANA, R. ; GONÇALVES, R. Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. **The Veterinary Record**, v. 170, n. 13, p. 335, 2012. doi: 10.1136/vr.100316.
- 32-HOBBS, S. L. ; LAW, T. H. ; VOLK, H. A. ; YOUNIS, C. ; CASEY, R. A. ; PACKER, R. M. A. Impact of canine epilepsy on judgement and attention biases. **Scientific Reports**, v. 10, n. 17719, p. 1-11, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-74777-4.
- 33-BERK, B. A. ; PACKER, R. M. A. ; LAW, T. H. ; WESSMANN, A. ; BATHEN-NÖTHEN, A. ; JOKINEN, T. S. ; KNEBEL, A. ; TIPOLD, A. ; PELLIGAND, L. ; VOLK, H. A. Medium-chain triglycerides dietary supplement improves cognitive abilities in canine epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 114, n. 107608, 2021. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107608.
- 34-POTSCHKA, H. ; FISCHER, A. ; LÖSCHER, W. ; PATTERSON, N. ; BHATTI, S. ; BERENDT, M. ; DE RISIO, L. ; FARQUHAR, R. ; LONG, S. ; MANDIGERS, P. ; MATIASSEK, K. ; MUÑANA, K. ; PAKOZDY, A. ; PENDERIS, J. ; PLATT, S. ; PODELL, M. ; RUSBRIDGE, C. ; STEIN, V. ; TIPOLD, A. ; VOLK, H. A. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 177, p. 1-13, 2015. doi: 10.1186/s12917-015-0465-y.
- 35-ALVES, L. ; HÜLSMEYER, V. ; JAGGY, A. ; FISCHER, A. ; LEEB, T. ; DRÖGEMÜLLER, M. Polymorphisms in the ABCB1 gene in phenobarbital responsive and resistant idiopathic epileptic Border Collies. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 3, p. 484-

- 489, 2011. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0718.x.
- 36-HEYNOLD, Y. ; FAISSLER, D. ; STEPHEN, F. ; JAGGY, A. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 38, n. 1, p. 7-14, 1997. doi: 10.1111/j.1748-5827.1997.tb02977.x.
- 37-LÖSCHER, W. ; BRANDT, C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. **Pharmacological Reviews**, v. 62, n. 4, p. 668- 700, 2010. doi: 10.1124/pr.110.003046.
- 38-NORONA, F. E. ; VOLK, H. A. Investigating the efficacy of medical management for canine structural epilepsy. **The Veterinary Record**, v. 187, n. 8, p. e63, 2020. doi: 10.1136/vr.105708.
- 39-VOLK, H. A. ; MATIASEK, L. A. ; FELIU-PASCUAL, A. L. ; PLATT, S. R. ; CHANDLER, K. E. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. **The Veterinary Journal**, v. 176, n. 3, p. 310-319, 2008. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.03.002.
- 40-WEISSL, J. ; HÜLSMEYER, V. ; BRAUER, C. ; TIPOLD, A. ; KOSKINEN, L. L. ; KYÖSTILÄ, K. ; LOHI, H. ; SAUTER-LOUIS, C. ; WOLF, M. ; FISCHER, A. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 1, p. 116-125, 2012. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00853.x.
- 41-PATTERSON, E. E. Canine epilepsy: an underutilized model. **Institute of Laboratory Animal Resources Journal**, v. 55, n. 1, p. 182-186, 2014. doi: 10.1093/ilar/ilu021.
- 42-PODELL, M. ; FENNER, W. R. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 7, n. 5, p. 318-327, 1993. doi: 10.1111/j.1939-1676.1993.tb01025.x.
- 43-ERLEN, A. ; POTSCHKA, H. ; VOLK, H. A. ; SAUTER-LOUIS, C. ; O'NEILL, D. G. Seizures in dogs under primary veterinary care in the United Kingdom: etiology, diagnostic testing, and clinical management. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, v. 6, p. 2525-2535, 2020. doi: 10.1111/jvim.15911.
- 44-HAUPTMANN, A. Luminal bei epilepsie. **Münchener Medizinische Wochenschrift**, v. 59, n. 35, p. 1907-1909, 1912.
- 45-GUERREIRO, M. M. ; GUERREIRO, C. A. M. Fenobarbital. Um fármaco efetivo mais de um século após sua descoberta. In: YACUBIAN, E. M. T. ; CONTRERAS-CAICEDO, G. ; RÍOS-POHL, L. **Tratamento medicamentoso das epilepsias**. 1. ed. São Paulo: Leitura Médica, 2014. p. 59-64. ISBN: 978-85-61125-0.
- 46-NARDOU, R. ; YAMAMOTO, S. ; CHAZAL, B. ; BHAR, A. ; FERRAND, N. ; DULAC, O. ; BEN-ARI, Y. ; KHALILOV, I. Neuronal chloride accumulation and excitatory GABA underlie aggravation of neonatal epileptiform activities by phenobarbital. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 134, n. 4, p. 987-1002, 2011. doi: 10.1093/brain/awr041.
- 47-PODELL, M. ; VOLK, H. A. ; BERENDT, M. ; LÖSCHER, W. ; MUÑANA, K. ; PATTERSON, E. E. ; PLATT, S. R. 2015 ACVIM small animal consensus statement on seizure management in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 2, p. 477-490, 2016. doi: 10.1111/jvim.13841.
- 48-GASKILL, C. L. ; HOFFMANN, W. E. ; CRIBB, A. E. Serum alkaline phosphatase isoenzyme profiles in phenobarbital-treated epileptic dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 33, n. 4, p. 215-222, 2004. doi: 10.1111/j.1939-165x.2004.tb00376.x.
- 49-STABILE, F. ; BARNETT, C. R. ; DE RISIO, L. Phenobarbital administration every eight hours: improvement of seizure management in idiopathic epileptic dogs with decreased phenobarbital elimination half-life. **The Veterinary Record**, v. 180, n. 7, p. 178, 2017. doi: 10.1136/vr.104051.
- 50-RAVIS, W. R. ; NACHREINER, R. F. ; PEDERSOLI, W. M. ; HOUGHTON, N. S. Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs after multiple oral administration. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, n. 7, p. 1283-1286, 1984.
- 51-DE RISIO, L. Phenobarbital. In: DE RISIO, L. ; PLATT, S. **Canine and feline epilepsy: diagnosis and management**. 1. ed. Boston: CABI, 2014. p. 347-373. ISBN: 978-1780641096.
- 52-FARNBACH, G. C. Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital, and primidone in canine epilepsy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 184, n. 9, p. 1117-1120, 1984.
- 53-SCHWARTZ-PORSCH, D. ; LÖSCHER, W. ; FREY, H. H. Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 8, n. 2, p. 113-119, 1985. doi: 10.1111/j.1365-2885.1985.tb00934.x.
- 54-TREPANIER, L. A. ; VAN SCHOICK, A. ; SCHWARK, W. S. ; CARRILLO J. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with

- 69-VAN DYKE, H. B. ; HASTINGS, A. B. Studies of bromide distribution in the blood: II. The distribution of bromides and chlorides in the blood of dogs following the oral administration of sodium bromide. **Journal of Biological Chemistry**, v. 92, p. 27-32, 1931. ISSN: 0021-9258.
- 70-WALLACE, G. B. ; BRODIE, B. B. ; FRIEDMAN, M. ; BRAND, D. The distribution of administered bromide in comparison with chloride and its relation to body fluids. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 65, n. 2, p. 214-219, 1939. ISSN: 1521-0103.
- 71-ROBAINA, D. ; BENTANCUR, V. ; FEIJÓO, G. ; DAMIÁN, J. P. ; SUÁREZ, G. Validation and clinical application of a spectrophotometric technique for the determination of potassium bromide in canine serum for the control of epilepsy. **Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research**, v. 8, n. 6, p. 515-524, 2020. ISSN: 0719-4250.
- 72-PEDERSOLI, W. M. Serum bromide concentrations during and after halothane anesthesia in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 41, n. 1, p. 77-80, 1980. ISSN: 0002-9645.
- 73-BAIRD-HEINZ, H. E. ; VAN SCHOICK, A. L. ; PELSOR, F. R. ; RANIVAND, L. ; HUNGERFORD, L. L. A systematic review of the safety of potassium bromide in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 240, n. 6, p. 705-715, 2012. doi: 10.2460/javma.240.6.705.
- 74-ROSSMEISL Jr., 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, n. 11, p.1425-1431, 2009. doi: 10.2460/javma.234.11.1425.
- 75-WOODY, R. C. ; TURLEY, C. P. ; BREWSTER, M. A. The use of serum electrolyte concentrations determined by automated analyzers to indirectly quantitate serum bromide concentration. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 12, n. 5, p. 490-492, 1990. doi: 10.1097/00007691-199009000-00014.
- 76-DE RISIO, L. Levetiracetam. In: DE RISIO, L. ; PLATT, S. **Canine and feline epilepsy: diagnosis and management**. 1. ed. Boston: CABI, 2014. p.425-438. ISBN: 978-1780641096.
- 77-MICOV, A. ; TOMIC, M. ; POPOVIC, B. ; STEPANOVIC-PETROVIC, R. The antihyperalgesic effect of levetiracetam in an inflammatory model of pain in rats: mechanism of action. **British Journal of Pharmacology**, v. 161, n. 2, p. 384-392, 2010. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00877.x.
- 78-KOMUR, M. ; OKUYAZ, C. ; CELIK, Y. ; RESITOGLU, B. ; POLAT, A. ; BALCI, S. ; TAMER, L. ; ERDOGAN, S. ; BEYDAGI, H. Neuroprotective effect of levetiracetam on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. **Child's Nervous System**, v. 30, n. 6, p. 1001-1009, 2014. doi: 10.1007/s00381-014-2375-x.
- 79-RÍOS-POHL, L. Levetiracetam: perfil farmacocinético próximo ao ideal em um fármaco de amplo espectro. In: YACUBIAN, E. M. T. ; CONTRERAS-CAICEDO, G. ; RÍOS-POHL, L. **Tratamento medicamentoso das epilepsias**. 1. ed. São Paulo: Leitura Médica, 2014. p. 193-206. ISBN: 978-85-61125-0.
- 80-YANG, X. F. ; ROTHMAN, S. M. Levetiracetam has a time - and stimulation-dependent effect on synaptic transmission. **Seizure**, v. 18, n. 9, p. 615-619, 2009. doi: 10.1016/j.seizure.2009.07.004.
- 81-KLITGAARD, H. ; PITKÄNEN, A. Antiepileptogenesis, neuroprotection, and disease modification in the treatment of epilepsy: focus on levetiracetam. **Epileptic Disorders**, v. 5, n. 1, p. S9-S16, 2003.
- 82-LÖSCHER, W. ; HÖNACK, D. ; RUNDFELDT, C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 284, n. 2, p. 474-479, 1998. ISSN: 1521-0103.
- 83-YAN, H. D. ; JI-QUN, C. ; ISHIHARA, K. ; NAGAYAMA, T. ; SERIKAWA, T. ; SASA, M. Separation of antiepileptogenic and antiseizure effects of levetiracetam in the spontaneously epileptic rat (SER). **Epilepsia**, v. 46, n. 8, p. 1170-1177, 2005. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.35204.x.
- 84-PATSALOS, P. N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 85, n. 2, p. 77-85, 2000. doi: 10.1016/s0163-7258(99)00052-2.
- 85-BEASLEY, M. J. ; BOOTHE, D. M. Disposition of extended release levetiracetam in normal healthy dogs after single oral dosing. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 5, p. 1348-1353, 2015. doi: 10.1111/jvim.13588.
- 86-BENEDETTI, M. S. ; COUPEZ, R. ; WHOMSLEY, R. ; NICOLAS, J. M. ; COLLART, P. ; BALTES, E. Comparative pharmacokinetics and metabolism of levetiracetam, a new anti-epileptic agent, in mouse, rat, rabbit and dog. **Xenobiotica**, v. 34, n. 3, p. 281-300, 2004. doi: 10.1080/0049825042000196749.
- 87-PATSALOS, P. N. Clinical pharmacokinetics of

- levetiracetam. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 43, n. 11, p. 707-724, 2004. doi: 10.2165/00003088-200443110-00002.
- 88-GIM, S. Y. **Retrospective study of the use of levetiracetam in epileptic dogs with chronic kidney disease**. 2020. 31 f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) - Seoul National University, Seoul, 2020.
- 89-MUÑANA, K. R. ; THOMAS, W. B. ; INZANA, K. D. ; NETTIFEE-OSBORNE, J. A. ; McLUCAS, K. J. ; OLBY, N. J. ; MARIANI, C. J. ; EARLY, P. J. Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 2, p. 341-348, 2012. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00866.x.
- 90-MOORE, S. A. ; MUÑANA, K. R. ; PAPICH, M. G. ; NETTIFEE-OSBORNE, J. A. The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 34, n. 1, p. 31-34, 2011. doi: 10.1111/j.1365-2885.2010.01188.x.
- 91-MUÑANA, K. R. ; NETTIFEE-OSBORNE, J. A. ; PAPICH, M. G. Effect of chronic administration of phenobarbital, or bromide, on pharmacokinetics of levetiracetam in dogs with epilepsy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 2, p. 614-619, 2015. doi: 10.1111/jvim.12548.
- 92-HANSEN, C. C. ; LJUNG, H. ; BRODTKORB, E. ; REIMERS, A. Mechanisms underlying aggressive behavior induced by antiepileptic drugs: focus on topiramate, levetiracetam, and perampnel. **Behavioural Neurology**, v. 2018, n. 2064027, p. 1-18, 2018. doi: 10.1155/2018/2064027.
- 93-ERATH, J. R. ; NESSLER, J. N. ; RIESE, F. ; HÜNERFAUTH, E. ; ROHN, K. ; TIPOLD, A. Behavioral changes under levetiracetam treatment in dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, n. 169, p. 1-9, 2020. doi: 10.3389/fvets.2020.00169.
- 94-FISCHER, A. Idiopathic epilepsy in dogs: insights into factors that may predict upcoming seizure activity. **The Veterinary Record**, v. 187, n. 4, p. 149-151, 2020. doi: 10.1136/vr.m3252.
- 95-PACKER, R. M. A. ; VOLK H. A. Epilepsy beyond seizures: a review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs. **The Veterinary Record**, v. 177, n. 12, p. 306-315, 2015. doi: 10.1136/vr.103360.
- 96-CAGNOTTI, G. ; ODORE, R. ; BERTONE, I. ; CORONA, C. ; DAPPIANO, E. ; GARDINI, G. ; IULINI, B. ; BELLINO, C. ; D'ANGELO, A. Open-label clinical trial of rectally administered levetiracetam as supplemental treatment in dogs with cluster seizures. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 4, p. 1714-1718, 2019. doi: 10.1111/jvim.15541.
- 97-KELLY, D. ; RAIMONDI, F. ; SHIHAB, N. Levetiracetam monotherapy for treatment of structural epilepsy in dogs: 19 cases (2010-2015). **The Veterinary Record**, v. 181, n. 15, p. 401, 2017. doi: 10.1136/vr.104190.
- 98-KLITGAARD, H. ; MATAGNE, A. Levetiracetam enhances markedly the seizure suppression of other antiepileptic drugs in amygdala-kindled rats. **Epilepsia**, v. 43, n. 7, p. 219, 2002.
- 99-STEINBERG, M. ; FAISSLER, D. Levetiracetam therapy for long term idiopathic epileptic dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 3, p. 410, 2004.
- 100-TIPOLD, A. ; KEEFE, T. J. ; LÖSCHER, W. ; RUNDFELDT, C. ; DE VRIES, F. Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, n. 2, p. 160-168, 2015. doi: 10.1111/jvp.12151.
- 101-LÖSCHER, W. Pharmakologische Grundlagen zur Behandlung der Epilepsie bei Hund und Katze. **Der Praktische Tierarzt**, v. 84, n. 8, p. 574-587, 2003. ISSN: 0032-681X.
- 102-PODELL, M. Antiepileptic drug therapy. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 13, n. 3, p. 185-192, 1998. doi: 10.1016/S1096-2867(98)80040-6.
- 103-McGRATH, S. ; BARTNER, L. R. ; RAO, S. ; PACKER, R. A. ; GUSTAFSON, D. L. Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 254, n. 11, p. 1301-1308, 2019. doi: 10.2460/javma.254.11.1301.
- 104-MOGI, C. ; FUKUYAMA, T. Cannabidiol as a potential anti-epileptic dietary supplement in dogs with suspected epilepsy: three case reports. **Pet Behaviour Science**, v. 7, p. 11-16, 2019. doi: 10.21071/pbs.v0i7.11800.
- 105-KWAN, P. ; BRODIE, M. J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 6, n. 3, p. 397-406, 2006. doi: 10.1586/14737175.6.3.397.