

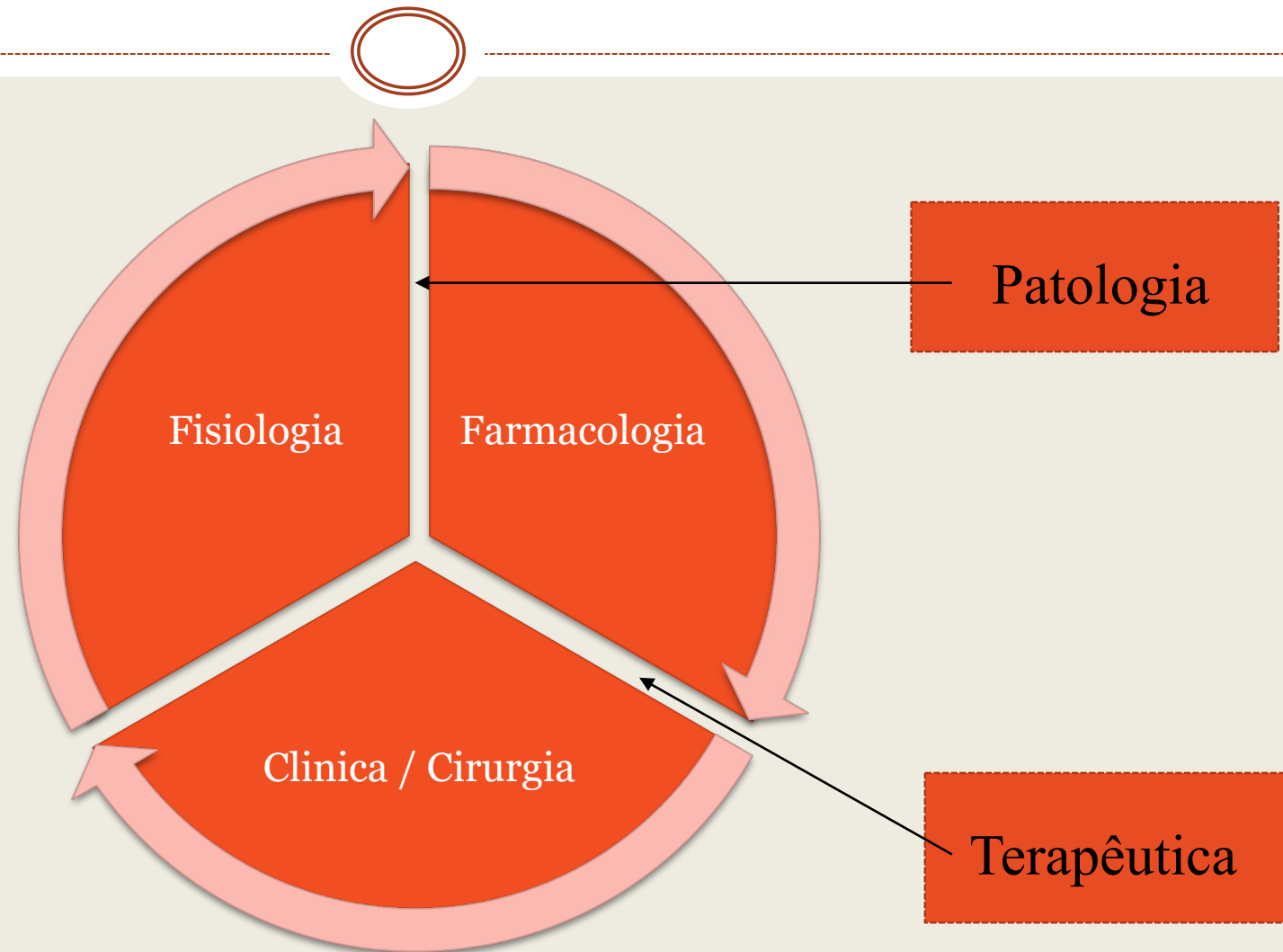
Convulsões e Anticonvulsivantes



LUIZ CARLOS DE SÁ-ROCHA
LABORATÓRIO DE NEUROIMUNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
FMVZ – USP

DISCIPLINA DE FARMACOLOGIA APLICADA À MEDICINA VETERINÁRIA
2023

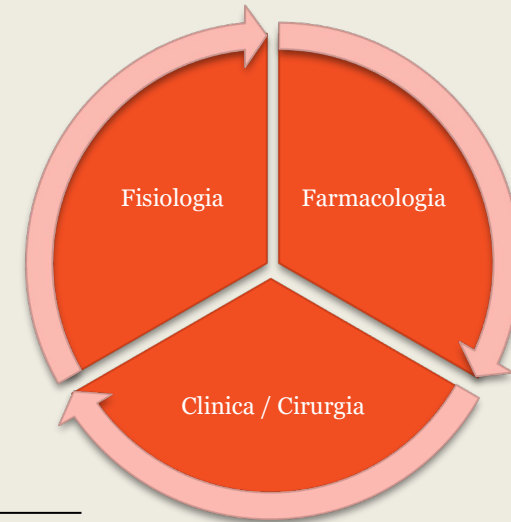
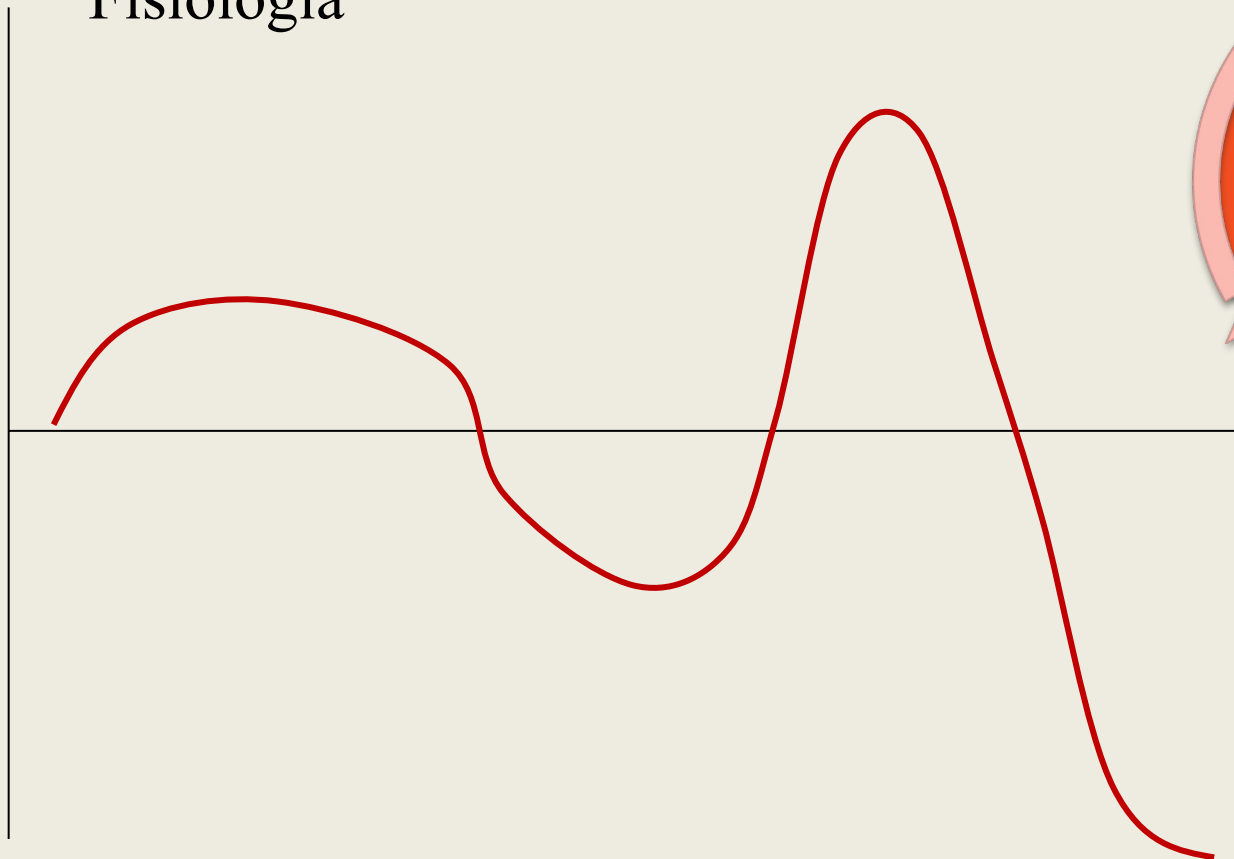
Conceitos / Neurofarmacologia



Conceitos / Neurofarmacologia / Atividade do SNC



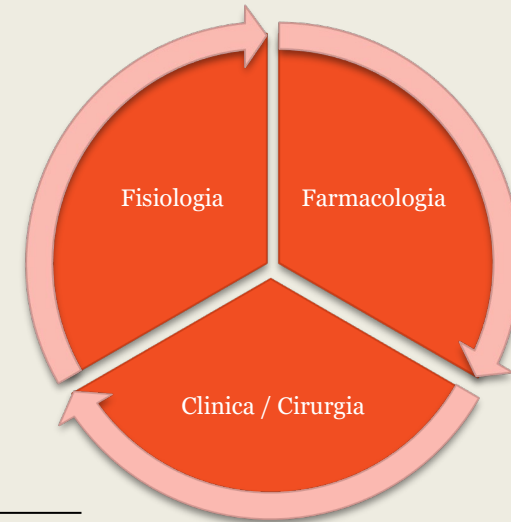
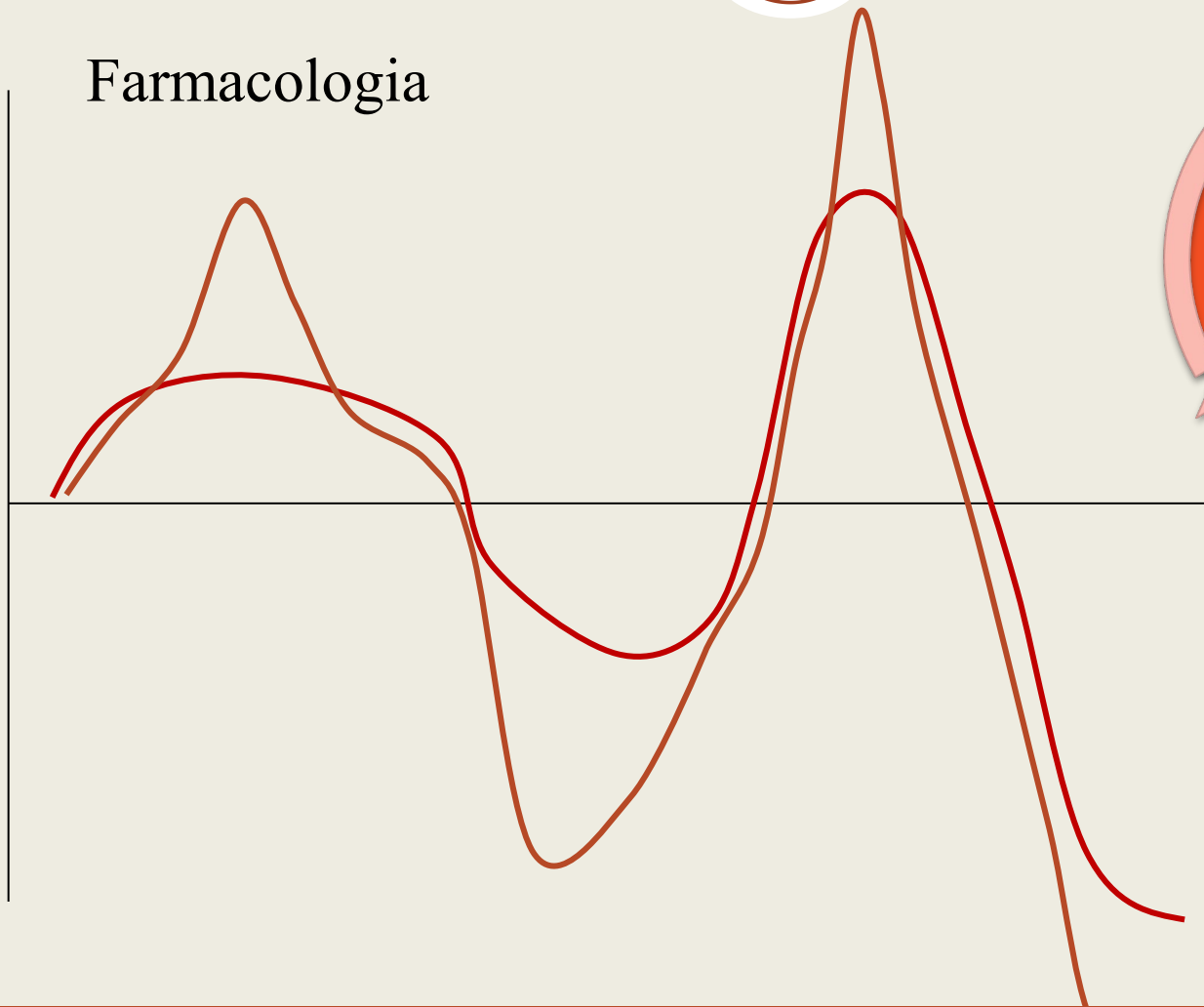
Fisiologia



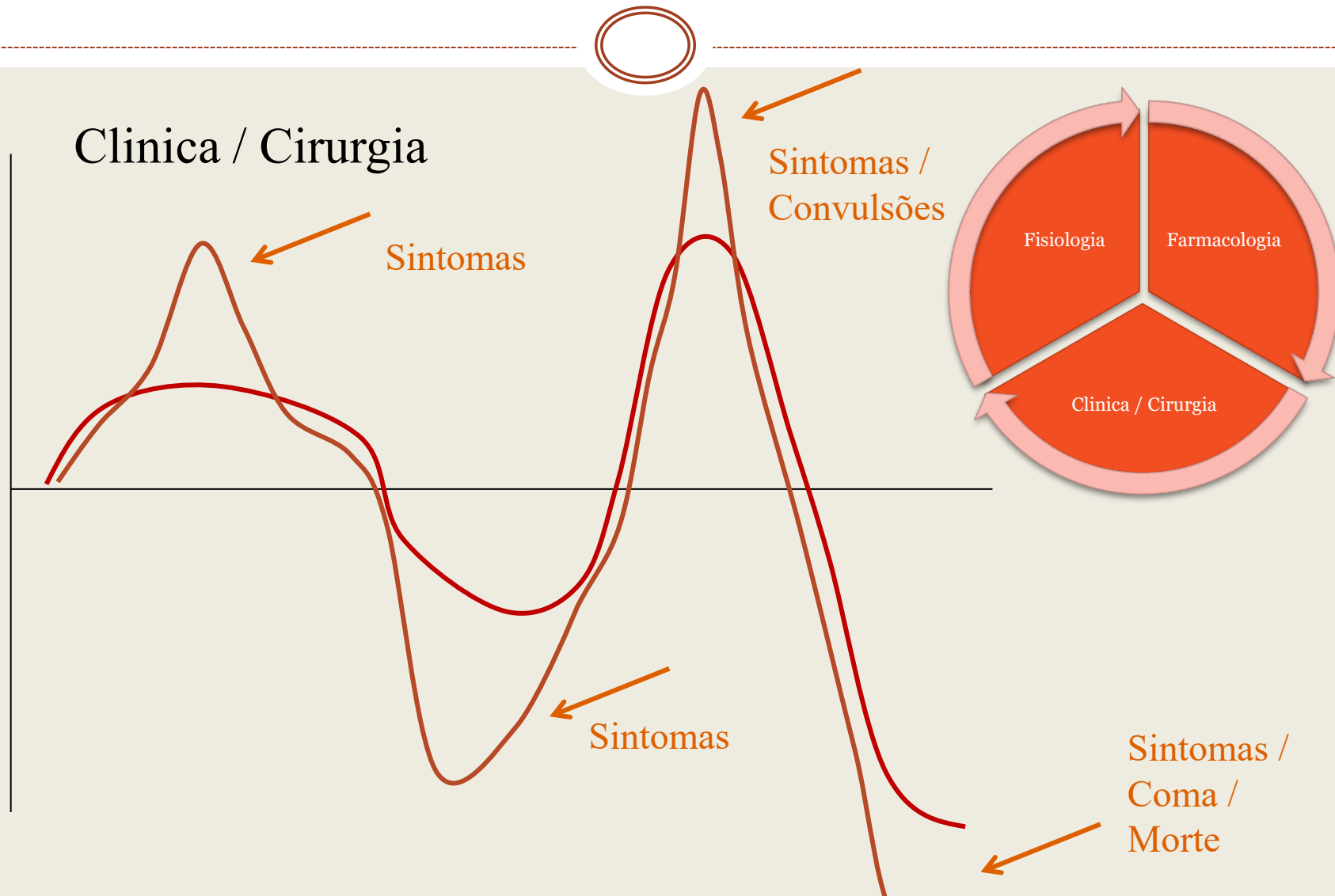
Conceitos / Neurofarmacologia / Atividade do SNC



Farmacologia



Conceitos / Neurofarmacologia / Atividade do SNC



Convulsões e anticonvulsivantes



- **Convulsão** é qualquer evento de estimulação do Sistema Nervoso Central, não específico, súbito, paroxístico, transitório (Matijatko et al., 2007) e com grande potencial desorganizador da função cerebral e medular, podendo levar inclusive a perda de consciência. Cessa espontaneamente porém com tendências a manifestações recorrentes.
- **Epilepsia** é uma doença cerebral crônica que é caracterizada por ataques epiléticos involuntários e recorrentes, com ou sem perda de consciência.

Convulsões e anticonvulsivantes



A manifestação clínica das convulsões se dá por alterações involuntárias no comportamento, atividade motora e manifestação autonômicas como salivação, ptose, defecação e micção involuntárias entre outras.

Tais manifestações decorrem da atividade neuronal anormal do córtex cerebral e outras áreas cerebrais.

Convulsões e anticonvulsivantes



Outras doenças que podem causar convulsões além das epilepsias

- Doenças virais (encefalites)
- Doenças bacterianas (encefalites)
- Doenças parasitárias
- Doenças metabólicas
- Doenças nutricionais
- Intoxicações
- Traumas crânio encefálicos
- Tumores cerebrais
- Outras

Convulsões e anticonvulsivantes



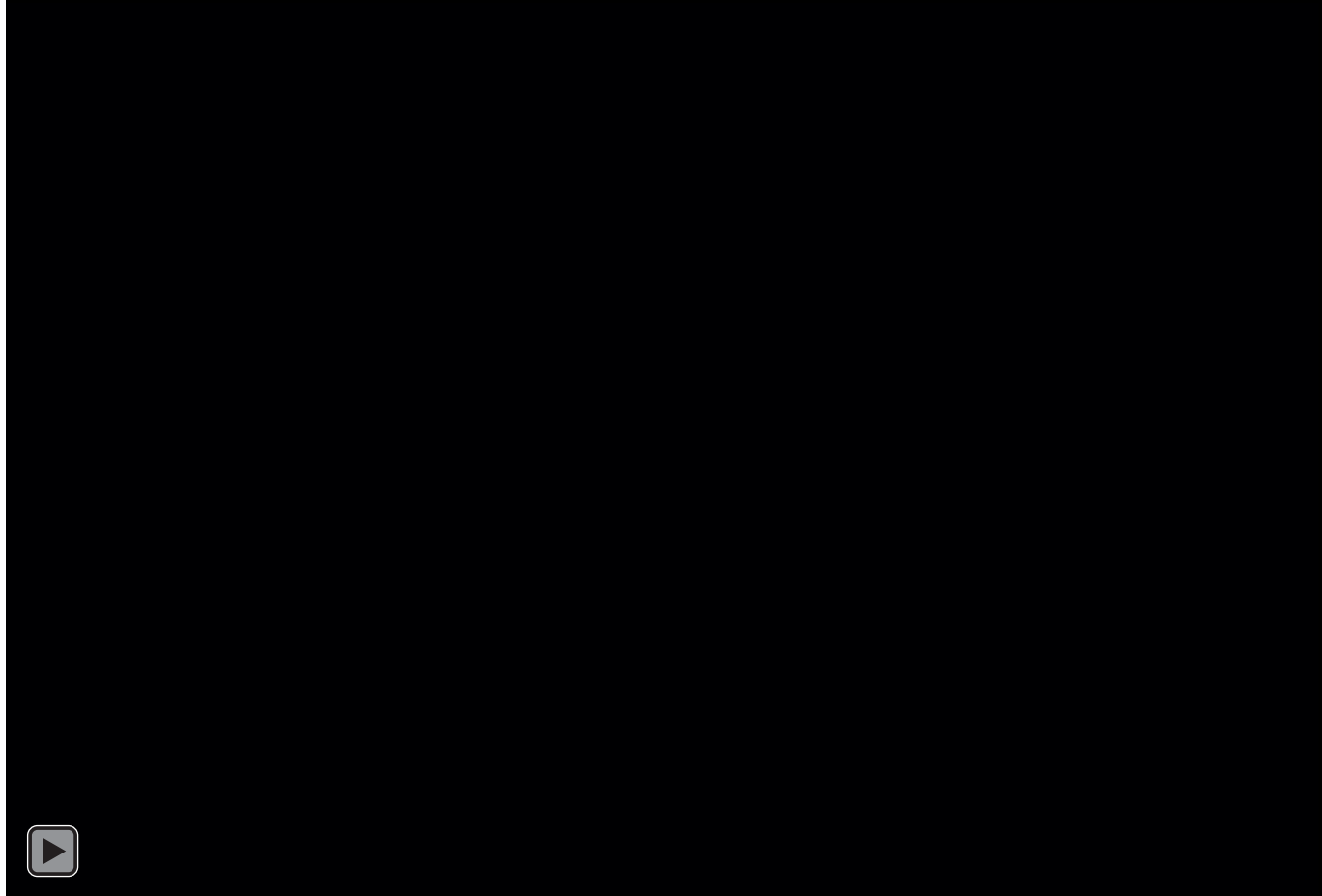
- **Foco convulsivo**
 - Hiperatividade de uma pequena área cerebral
 - 70% das vezes no córtex e 20% no hipocampo. 10% outras
 - Geralmente os neurônios envolvidos são aqueles que possuem Ach ou GLU como neurotransmissores excitatórios potentes
- **Espraiamento da hiperatividade do foco**
 - Generalização da hiperatividade focal para todo o SNC
 - Grandes vias neurais participam do espraiamento (NA, 5HT, dopamina, outras)
 - A atividade e a sintomatologia cessa por exaustão dos sistemas de neurotransmissão excitatórios

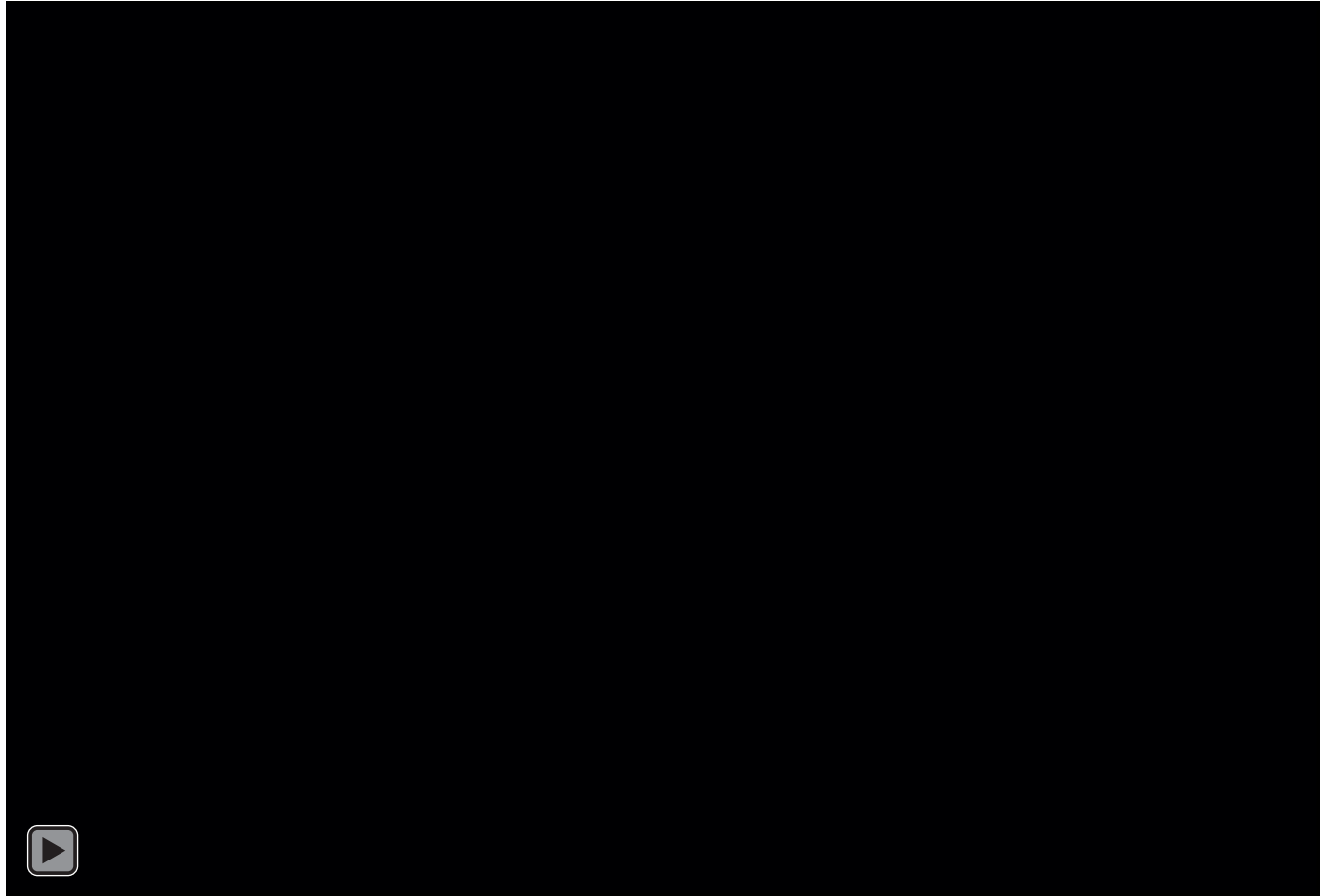
Convulsões e anticonvulsivantes



Fases de um ataque epiléptico

- **Pródromo:** é o período antes do começo da atividade convulsiva.
- **Aura ou pré-ictus:** manifestação inicial de um ataque.
- **Ictus:** momento do ataque epiléptico propriamente dito.
- **Pós-ictus:** período de recuperação.





Convulsões e anticonvulsivantes



- Classificações das crises convulsivas (Chrisman, 1992)

1. Convulsões generalizadas brandas

Sem perda de consciência com alterações motoras em todos os membros e também no pescoço. O cão pode rastejar até o proprietário buscando conforto. Pode ter “aura”. Contrações clônicas incontrolláveis nos membros. Pode apresentar ansiedade, confusão mental e os animais assumem decúbito lateral. Pode apresentar vômito e salivacão leve principalmente no período pós-ictal. Este tipo de crise pode estar relacionada a epilepsia idiopática nos Poodles e também nas doenças metabólicas e tóxicas,

Convulsões e anticonvulsivantes



2. Convulsões generalizadas graves (crises tônico-clônicas) | Conhecidas em seres humanos como “Grande Mal”

Tem perda de consciência! Sialorreia abundante e contrações da mandíbula. Olhos ficam abertos com pupilas dilatadas bilateralmente. Pode ocorrer micção e defecação involuntária. Cianose! Fase ictal de 30 a 90 segundos e fase pós-ictal até 1 hora! Muito comum nas epilepsias idiopáticas, nas doenças metabólicas e tóxicas sendo nestas duas ultimas as mais prolongadas.

Convulsões e anticonvulsivantes



3. Convulsões parciais (focais)

Sintomatologia dependente do local do “foco convulsivo”. Ocorrem nas infecções, traumas ou doenças neoplásicas. São subdivididas em:

- A. Lobo frontal ou focal motora:** contraturas na musculatura do lado oposto incluindo a cabeça que pode virar para o lado oposto ao do foco.
- B. Lobo temporal / sistema límbico ou psicomotora:** comportamento anormal, confusão e agressividade.
- C. Psíquica ou do lobo temporal ou occipital:** comportamento anormal com alucinações / moscas. Comuns em Schnauzers
- D. Lobo parietal com automutilação:** o foco encontra-se no lobo parietal áreas sensoriais e/ou somestésicas do lobo parietal. Os animais apresentam automutilação.
- E. Sistema límbico ou hipotalâmica:** pode apresentar vômitos e diarreias crônicas.

Convulsões e anticonvulsivantes



4. Convulsão parcial com generalização secundária | Fase focal muito rápida!

Misto de sintomas focais ou generalizados pré e/ou pós ictos! Quando a causa das convulsões são afecções ativa (encefalites), intoxicações, deficiências nutricionais, distúrbios metabólicos ou neoplasias o animal pode não se recuperar totalmente (foco ativo persistente = lesão neuronal). Quando o foco está em região motora, córtex motor por exemplo, o animal apresenta desvio de cabeça contralateral a lesão, geralmente relatada pelo proprietário. Alguns paciente podem apresentar alterações focais após a generalização com a seguinte sintomatologia comportamental: andar compulsivo e em círculos do mesmo lado da lesão.

Convulsões e anticonvulsivantes



4. Outros tipos de crises

Crise de ausência: mais comuns em seres humanos sendo caracterizada por perda transitória da consciência. Difícil diagnóstico em animais.

Convulsões mioclônicas: Há a presença de contrações rápidas e transitórias de um ou mais componentes musculares. Pode evoluir para um padrão tônico-clônico.

Convulsões clônicas: Apresenta contrações clônicas sendo difícil distingui-las de convulsões tipo Grande Mal mas sem a fase tônica.

Convulsões tônicas: Apresentam aumento de tônus em todos os componentes musculares, com ou sem perda de consciência. Ocorrem nos Poodles, Dachshunds e Terriers.

Convulsões e anticonvulsivantes



- Anticonvulsivantes são medicamentos utilizados no tratamento e na prevenção de **convulsões (transitórias)**.
- São utilizados em cães e gatos como medicação única nas **epilepsias** idiopáticas (**convulsões recorrentes**).
- São utilizados em associações quando as convulsões são decorrentes de outras causas que não epilepsias.

Convulsões e anticonvulsivantes



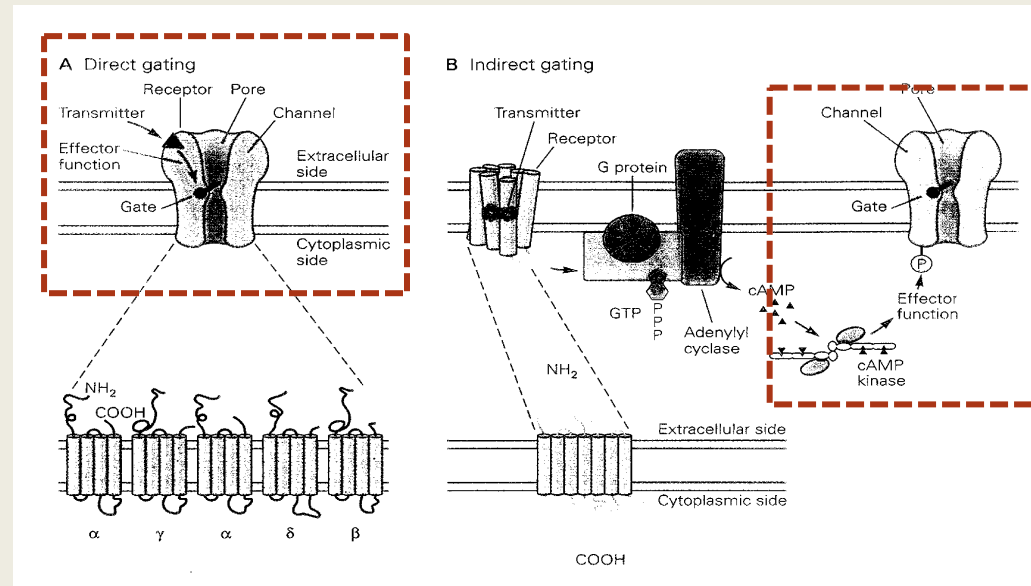
Anticonvulsivantes agem:

- Facilitação da neurotransmissão GABAérgica (GABA(-)), neurotransmissor inibitório
- Alterando a função da membrana neuronal evitando despolarizações excessivas
- Diminuição da neurotransmissão Glutamatérgica (GLUTAMATO), entre outros neurotransmissores excitatórios.
- Alterações nas concentrações de K^+ e Ca^{++}

Convulsões e anticonvulsivantes

O desenvolvimento de novos fármacos anticonvulsivantes ocorrem prioritariamente na Medicina Humana onde o mercado de medicamentos antiepiléticos é de alto valor.

Em Medicina Veterinária acompanhamos esse desenvolvimento e adaptamos os novos fármacos e medicamentos às características farmacocinéticas das diferentes espécies animais, em especial, cães e gatos.



Convulsões e anticonvulsivantes



Quando utilizar a terapia anticonvulsivante

Mais do que alguns episódios por ano (2 ou 3)

Padrão e intensidade aumentam de forma a comprometer o bem estar do animal

Alteram a qualidade de vida do animal de forma significativa

Causam alterações emocionais nos proprietários

Uma vez iniciada a terapia medicamentosa ele não deve ser interrompida

Avisar proprietários que haverá uma fase de adaptação ao medicamento e sua dosagem (podem haver crises).

Recomendar ao proprietário que registre as crises (frequência, intensidade e tempo de duração).

A terapia é recomendada para casos de epilepsia idiopática ou adquirida.

Nos casos de crises de origem extracranianas a causa principal deve se eliminada (hipoglicemia, encefalopatia hepática, intoxicações recorrentes, etc.)

Convulsões e anticonvulsivantes



Quando utilizar a terapia anticonvulsivante

Os medicamentos mais utilizados para o início de uma terapia a base de anticonvulsivantes são: fenobarbital e primidona.

Fazem níveis séricos rapidamente e possuem poucos efeitos colaterais em tratamentos prolongados.

O fenobarbital é muito utilizado em Medicina Veterinária pois apresenta um taxa de sucesso de cerca de 80%.

Na persistência de crises pode-se trocar o medicamento ao associar ao fenobarbital a flunarizina (crises brandas e espaçadas) ou o brometo de potássio (crises intensas e mais frequentes).

Cães e gatos que possuam quadros resistentes a esses medicamentos podemos usar anticonvulsivantes mais modernos. Um bom exemplo é a GABAPENTINA.

Convulsões e anticonvulsivantes



Quando e como retirar a terapia anticonvulsivante

Se as crises estiverem controladas, deve-se monitorar a função hepática e a medula óssea destes paciente.

Com tratamento a base de barbitúricos a cada 6 meses os demais a cada 3 meses.

Se após 6 meses de tratamento as crises forem plenamente controladas pode-se tentar retirar gradativamente o medicamento utilizado retornando apenas em casos de ressurgimento das crises.

Convulsões e anticonvulsivantes



- 4 - Anticonvulsivantes clássicos

Fenobarbital (Barbitúrico) / Gardenal[®] | Crise focais e generalizadas. Baixo custo!

Interagem com os receptores de GABA e promovem maior tempo de abertura do canal iônico, maior condutância de Cl⁻ e hiperpolarização das membranas pós-sinápticas, diminuindo assim a condução dos impulsos nervosos.

Pode ser usado por via oral.

2 a 6mg/kg a cada 12hs – Dose de ataque para cães

1 a 5mg/kg a cada 12hs – Gatos

Via IV tem efeito anticonvulsivante em 20 a 30 minutos

Efeitos colaterais: sedação, poliúria, polidipsia e polifagia. Raramente pode causar anemia. Causa Indução de enzimas hepáticas o que pode mascarar a avaliação dos efeitos hepáticos do fenobarbital.

Convulsões e anticonvulsivantes



- 4 - Anticonvulsivantes clássicos

Primidona / Primidona[®] | Biotransformado em fenobarbital! Crise focais e generalizadas.

Tem ação rápida e é absorvida pela via oral.

Meia vida plasmática entre 5 e 15hs

Cães: 35 a 70mg/kg em duas vezes

Gatos: NÃO RECOMENDADA!

Os efeitos colaterais são os mesmos que para o fenobarbital mas mais intensos.

Convulsões e anticonvulsivantes



- 4 - Anticonvulsivantes clássicos

Fenitoína ou Difenil-hidantoína / Hidantal[®] | Estabilizador da membrana neuronal!

90% da dose oral administrada se liga a proteínas plasmáticas

Recomendada para convulsões generalizadas e focais.

Muito utilizada em cães de trabalho onde a sedação causada pelo fenobarbital ou primidona são efeitos colaterais muito indesejados.

Não recomendado para gatos!

Efeito colateral mais comum: hepatopatias

Convulsões e anticonvulsivantes



- 4 - Anticonvulsivantes clássicos

Diazepam (Benzodiazepínico) / Dienpax[®] | Facilitadores da neurotransmissão GABA.

Clonazepam (Benzodiazepínico) / Rivotril[®] | Facilitadores da neurotransmissão GABA.

Outros BZD não pouco utilizados pois seus efeitos terapêuticos são menores ou iguais ao Diazepam e ao clonazepam.

Diazepam

Uso oral com meia vida plasmática de 1 a 2 dias

Totalmente biotransformado pelo fígado

Na administração endovenosa a penetração no SNC é imediata e por isso o Diazepam é recomendado nos tratamentos de emergência

Doses: de 0,5 a 1,0mg cães de pequeno porte e 10,0 a 50,0mg para cães de grande porte

Gatos: 1 a 2 mg a cada 8hs

São muito seguros!!

Convulsões e anticonvulsivantes



- 4 - Anticonvulsivantes clássicos

Diazepam (Benzodiazepínico) / Dienpax[®] | Facilitadores da neurotransmissão GABA.

Clonazepam (Benzodiazepínico) / Rivotril[®] | Facilitadores da neurotransmissão GABA.

Outros BZD não pouco utilizados pois seus efeitos terapêuticos são menores ou iguais ao Diazepam e ao clonazepam.

Clonazepam

Meia vida plasmática de 1 dia

Utilizado nas convulsões generalizadas ou focais, crises de ausência e mioclônicas.

Pode haver tolerância em cães e gatos piorando quadros de convulsões generalizadas

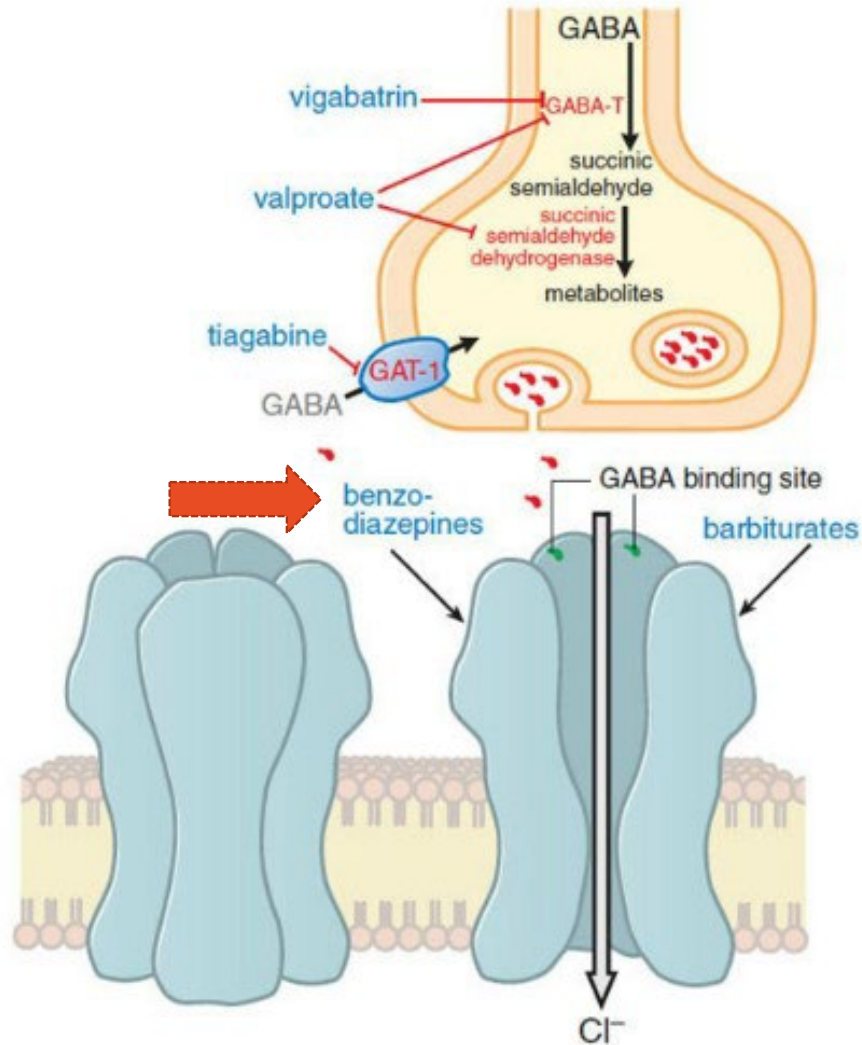
Não utilizado nos gatos

Dose recomendada em cães: 1,5mg/kg em 3 doses de 0,5mg/kg

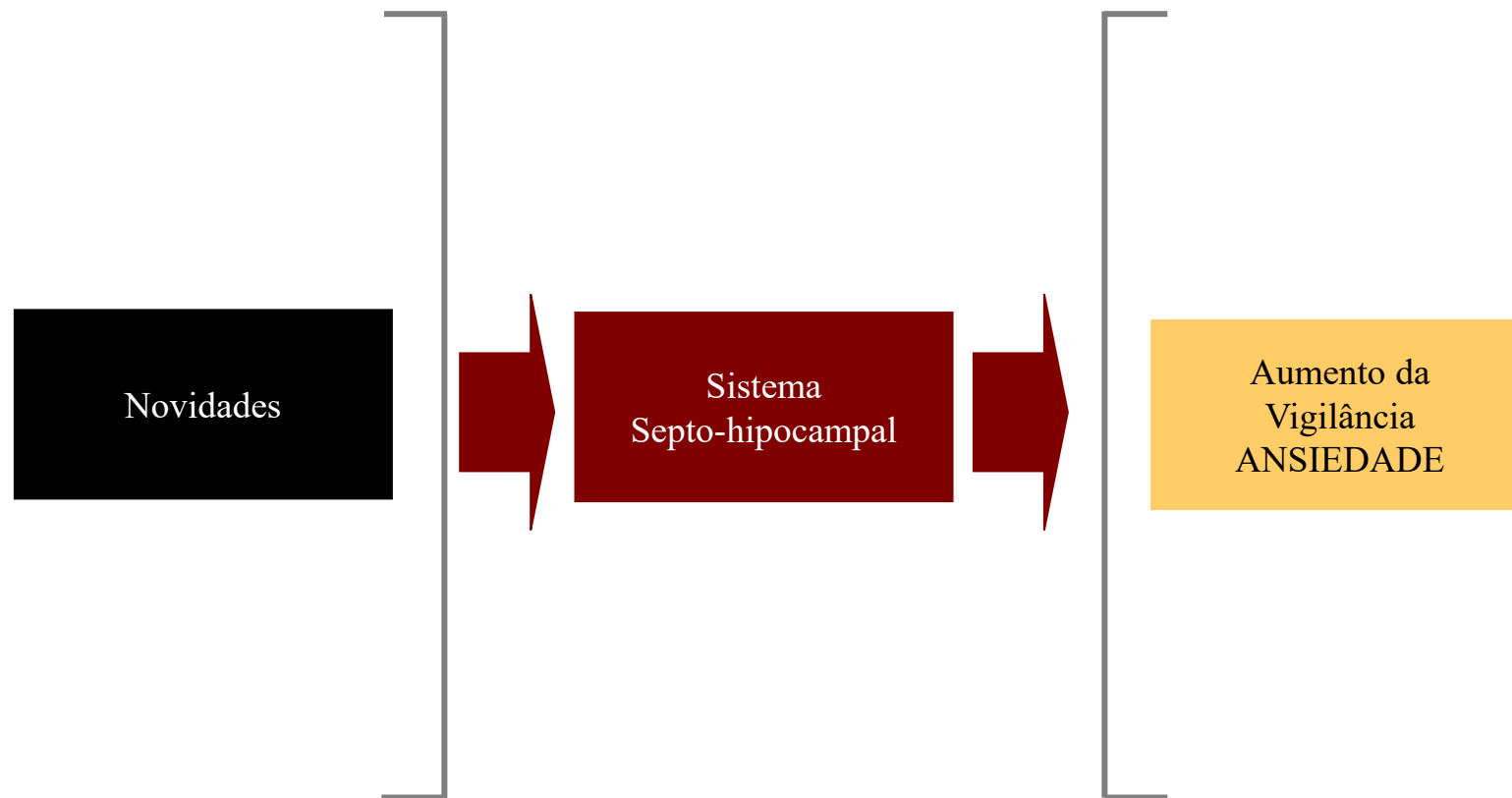
Receptor de GABA

Fármacos anticonvulsivantes e seus locais de ação sobre o receptor de GABA.

Sítio de ligação dos BZDs que facilitam a neurotransmissão GABAérgica (seta).



Hiperpolarização da membrana com parada da condução do impulso nervoso

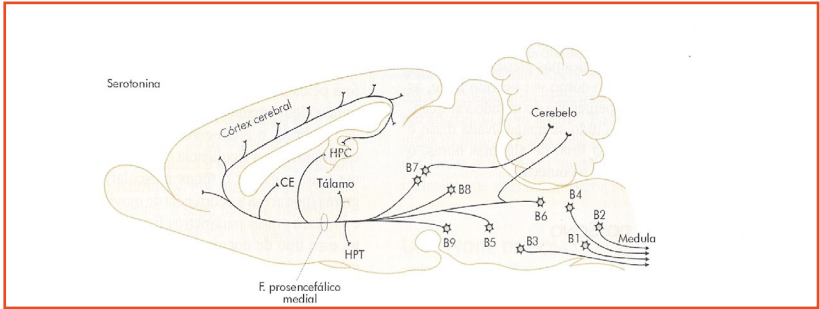
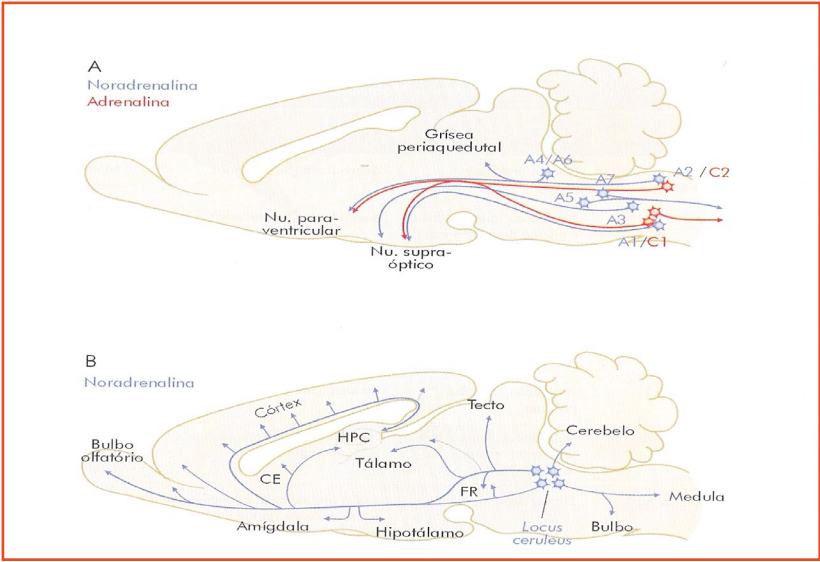


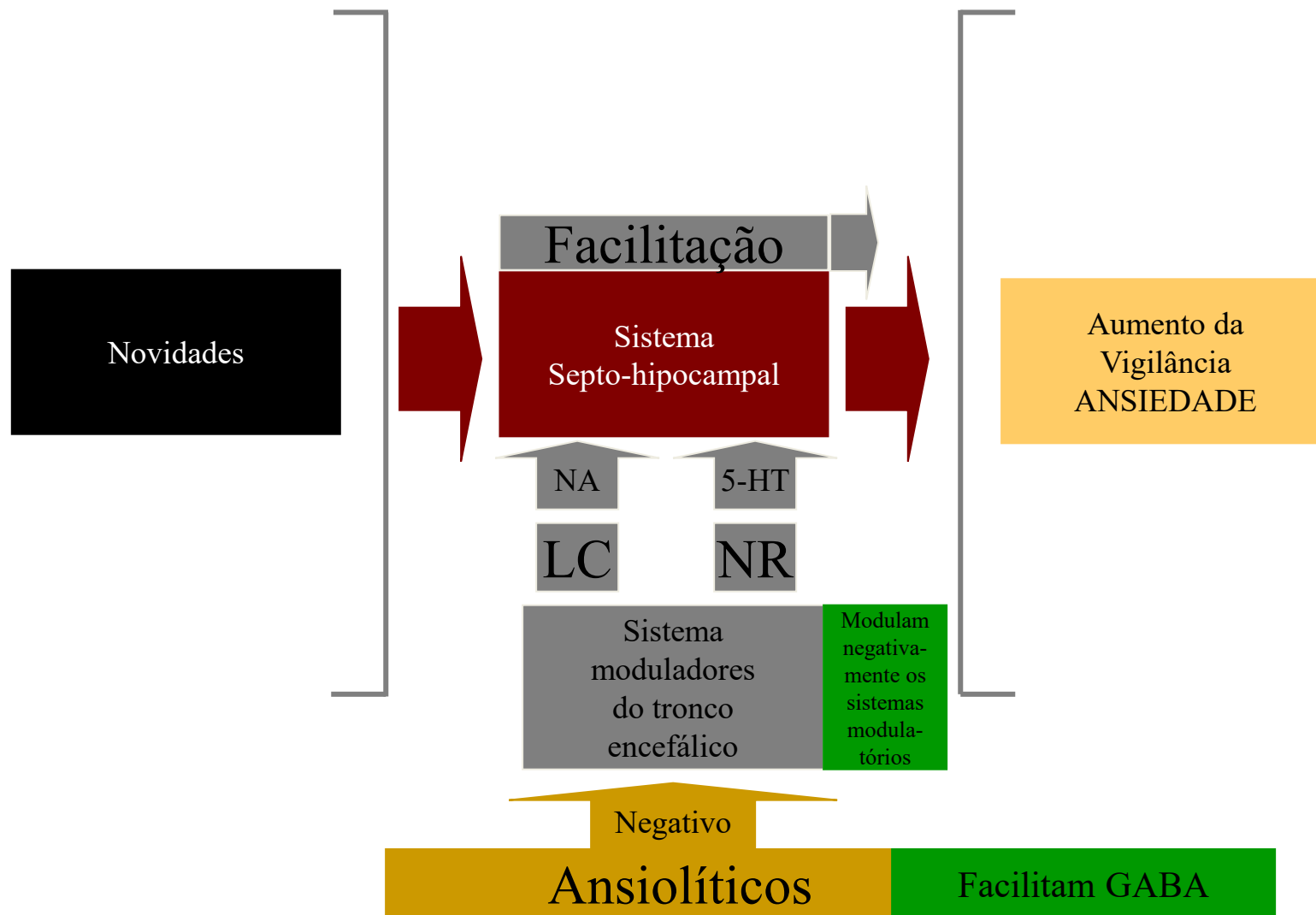
Novidades

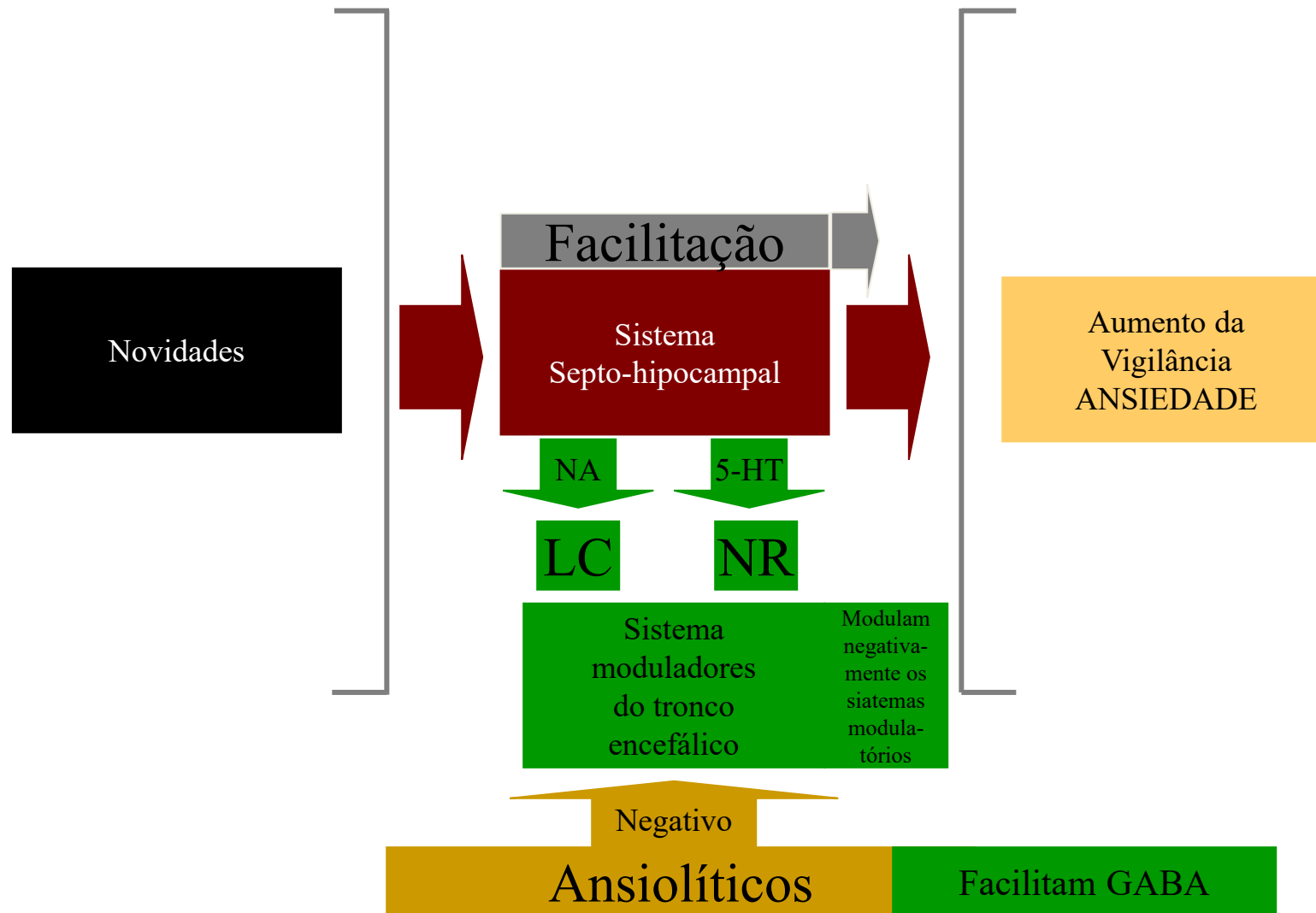
Facilitação
Sistema Septo-hipocampal

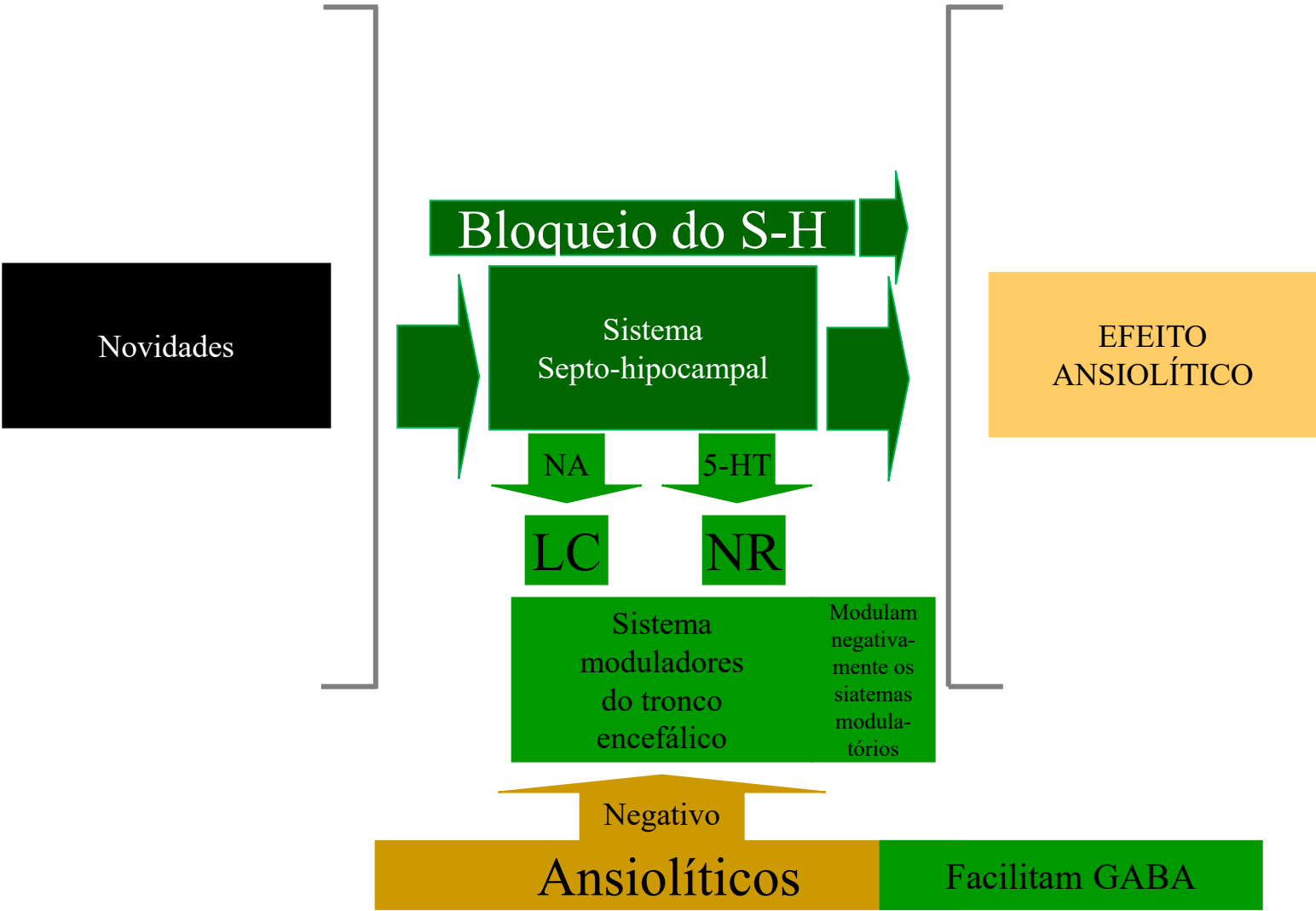
Aumento da Vigilância
ANSIEDADE

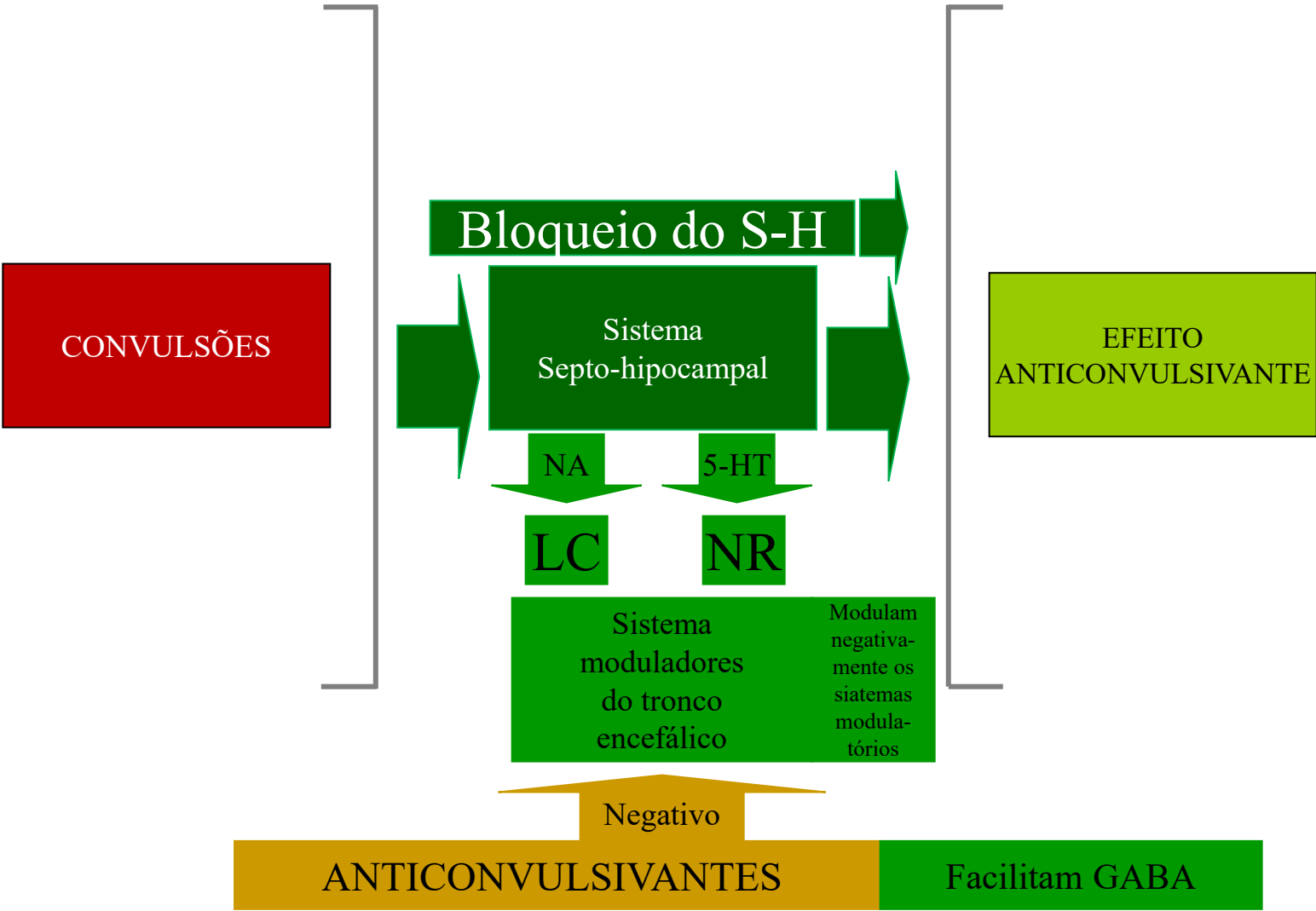
NA
5-HT
LC
NR
Sistema moduladores do tronco encefálico











Convulsões e anticonvulsivantes



- 4 - Anticonvulsivantes clássicos

Carbamazepina / Tegretol® | Ação sobre canais de Na⁺ e sobre “*locus coeruleus*” (NA) com diminuição das descargas noradrenérgicas sobre outras áreas cerebrais.

Administração oral irregular com concentração plasmática máxima entre 4 e 8hs

75% de ligação com proteínas plasmáticas

Meia vida plasmática entre 10 a 20hs

Utilizada nos quadros tanto de convulsões generalizadas como focais

Cães: 4 a 10mg/kg/dia em 2 ou 3 vezes

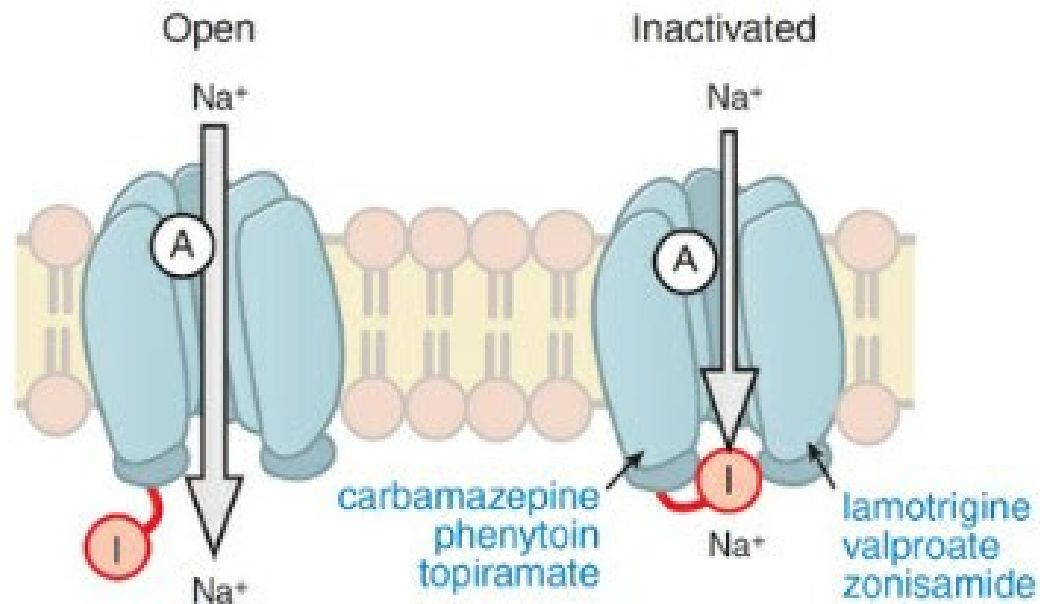
Gato: uso raro

Efeitos colaterais: sedação, vômitos e hepatopatias quando utilizada de forma crônica.

Convulsões e anticonvulsivantes

- 4 - Anticonvulsivantes clássicos

Ácido Valpróico / Depakene® | Ação sobre canais de Na⁺ inativando-os e na facilitação da neurotransmissão via GABA.



Absorvido rapidamente pela via oral

Conc. Plasmática em 1 a 4hs

90% de ligação com proteínas plasmáticas

Meia vida de 15hs

Biotransformação hepática

Cães: 15 a 200mg/kg em 4 vezes ao dia

Efeitos colaterais: sedação e hepatopatia em tratamentos longos

Convulsões e anticonvulsivantes



- 4 - Anticonvulsivantes clássicos

Brometo de potássio / Muito efeitos colaterais. Abandonado em medicina humana (usado no século 19). Convulsões generalizadas refratárias a outros tratamentos medicamentosos.

Passou a ser utilizado em Medicina Veterinária por não apresentar os efeitos colaterais graves que apresentava em seres humanos.

Não promove indução enzimática

Meia vida de 16 dias com eliminação total em 25 dias

Cães: 220mg/ml de água | 22 a 40mg/kg (2x)

Utilizados nas convulsões refratárias ao fenobarbital

Efeitos colaterais: ataxia locomotora (membros pélvicos), hiperatividade e raramente pode induzir pancreatite

Deve-se utilizar luvas para manuseio do Brometo de Potássio pois pode causar lesões na pele

Sistema Nervoso



- 4 - Anticonvulsivantes novos

Gabapentina, Oxcarbazepina, Gabapentina / Aminoácido similar ao GABA.

Oxcarbazepina / Semelhante a Carbamazepina (GABA). Ação sobre canais de Na⁺ e sobre “*locus coeruleus*” (NA).

Flunarizina / Bloqueador de canais de Ca⁺⁺.

Progabide / “Agonista” de receptores GABA.

Vigabatrina / GABA.(?)

Lamotrigina / Canais de Na⁺ Voltagem dependentes (condução do impulso nervoso)

Felbamato / Antagonistas de receptores de glutamato (potente neurotransmissor excitatório).

Topiramato / Canais de Na⁺.

Tiagabine / GABA.

Levetiracetam / Mecanismo ainda desconhecido (?). Similar ao Piracetam (“smart drugs”).

Zonisamida / Inibição de canais de Ca⁺⁺ tipo T

Moduladores de canais de Na ⁺	CBZ; OxCBZ; TPM; VPA		Bloqueia propagação do potencial de ação Estabilização das membranas neuronais Diminuição da liberação de neurotransmissores (foco e espraçamento)
Bloqueadores de canais de Ca ⁺⁺	VPA; LTG		Diminuição da liberação de neurotransmissores (+ e -) Diminuição da despolarização lenta
Moduladores do receptor GABA _A	BZDs; FBM; TPM; CBZ; OxCBZ		Aumento da hiperpolarização da membrana pós-sináptica Aumento do limiar de convulsão Diminuição dos disparos focais

BZDs = Benzodiazepínicos; CBZ = Carbamazepina; VPA = Ácido valpróico; FBM = Felbamato; GBP = Gabapentina; LEV = Levetiracetam; LTG = Lamotrigina
OxCBZ = Oxicarbazepina; TPM = Topiramato; PGB = Pregabalina; ZNA = Zonizamida; TGB = Tiagabina; TGB = Tiagabina; VGB = Vabagatrina

Inibidores da recaptação de GABA Inibidores da GABA-transaminase	TGB; VGB	Aumento dos níveis extra sinápticos de GABA Aumento da hiperpolarização da membrana pós-sinápticas Diminuição dos disparos focais
Antagonistas de receptores NMDA	FBM	Diminuição da neurotransmissão excitatória lenta Diminuição da neurotoxicidade por aminoácidos excitatórios
Antagonistas de receptores AMPA / Kainato	TPM	Diminuição da neurotransmissão excitatória lenta

BZDs = Benzodiazepínicos; CBZ = Carbamazepina; VPA = Ácido valpróico; FBM = Felbamato; GBP = Gabapentina; LEV = Levetiracetam; LTG = Lamotrigina
OxCBZ = Oxicarbazepina; TPM = Topiramato; PGB = Pregabalina; ZNA = Zonizamida; TGB = Tiagabina; VGB = Vabagatrina