

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**COMPARAÇÃO DO TEMPO DE USO CRÔNICO DO FENOBARBITAL
EM CÃES COM EPILEPSIA COM OS VALORES SÉRICOS DE ALT,
BILIRRUBINAS E SUAS FRAÇÕES, ALBUMINA E UREIA.**

Isadora Oliveira Coelho

Prof.^a Dra. Camila França de Paula O. Goulart

Goiânia - GO
2026



ISADORA OLIVEIRA COELHO



**COMPARAÇÃO DO TEMPO DE USO CRÔNICO DO FENOBARBITAL
EM CÃES COM EPILEPSIA COM OS VALORES SÉRICOS DE ALT,
BILIRRUBINAS E SUAS FRAÇÕES, ALBUMINA E UREIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial
para obtenção do grau de Bacharel em
Medicina Veterinária, junto ao curso
de Medicina Veterinária, da Escola de
Ciências Médicas e da Vida, da
Pontifícia Universidade Católica de
Goiás.

Orientadora: Profa. Dra. Camila
França de Paula O. Goulart

Goiânia - GO
2026

ANEXO 3

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE APRESENTAÇÃO DE TRABALHO DE
CONCLUSÃO DE CURSO

No dia 25/05/2026, às 16:30 horas, o(a) estudante

Isadora Oliveira Coelho,

do curso de Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, expôs, em Sessão Pública de Apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso, o

trabalho intitulado Comparação do tempo de uso crônico do fenobarbital em caso com epilepsia com os valores séricos de ALT, Bilirrubinas e suas frações, albumina e ureia.

para a Banca de Avaliação composta pelos docentes,

Camila Branca de Paula J. Goulart (Presidente),

Gonçalo de A. Spina (Membro 1) e

Jago Martins Oliveira (Membro 2). O

trabalho da Banca de Avaliação foi conduzido pelo (a) docente Presidente que, inicialmente, após apresentar os docentes integrantes da Comissão, concedeu 20+5 minutos ao (a) aluno (a) para que este (a) expusesse o trabalho. Após a exposição, o (a) docente Presidente concedeu a palavra a cada membro convidado da Comissão para que estes arguissem o (a) aluno. Após o encerramento das arguições, a Banca de Avaliação, reunida isoladamente, avaliou o trabalho desenvolvido e o desempenho do (a) aluno na exposição, considerada a trajetória deste (a) no desenvolvimento do TCC. Como resultado da avaliação, a Banca de Avaliação deliberou pela:

☒ Aprovação;

() Aprovação, condicionado às correções recomendadas pelos membros da banca;

() Reprovação.

Aprovação condicionada às correções recomendadas pelos membros da banca:

A Banca de Avaliação conclui que o(a) aluno está APROVADO(A) condicionado às correções de forma e/ou conteúdo recomendados. As correções deverão ser indicadas no formulário de Avaliação Final de Trabalho de Conclusão de Curso. O(A) aluno terá o prazo de 10 dias para os ajustes e entrega da versão final ao professor (a) orientador (a), contado a partir da data da sessão de apresentação pública do TCC.

Reprovação.

A Banca de Avaliação conclui que o trabalho apresentado não satisfaz as condições mínimas e o estudante está REPROVADO(A).

A Banca Avaliadora:

Membro Presidente da Banca Avaliadora: Camila Suaga

Membro Convidado da Banca Avaliadora: Genel de A. Gomes

Membro Convidado da Banca Avaliadora: Domitila

Coimbra, 12 de Junho de 2016

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por ter me sustentado até aqui, me concedendo força, sabedoria e perseverança nos momentos mais difíceis dessa caminhada. Em muitos momentos pensei que não conseguiria continuar, mas foi por meio da fé que encontrei forças para seguir em frente.

À minha mãe, Patrícia Oliveira Coelho, deixo minha eterna gratidão por todo amor, cuidado, apoio e incentivo ao longo da minha vida. Obrigada por nunca desistir de mim, por acreditar nos meus sonhos e por estar presente em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis. Essa conquista também é sua.

À minha avó Alda Coelho, agradeço por todo carinho, preocupação e incentivo aos estudos ao longo da minha vida. Obrigada pelas ligações, pelos conselhos e por sempre me lembrar, da sua maneira, que “estudo é pra vida”. Levarei essas palavras comigo para sempre.

À minha esposa, Cynthia Diniz Andrade, agradeço por toda paciência, companheirismo, apoio emocional e amor durante essa trajetória. Obrigada por permanecer ao meu lado mesmo nos dias mais difíceis e por sempre acreditar em mim.

Às minhas cunhadas, Valesca Diniz e Suyanne Diniz, agradeço por todo o apoio e carinho durante essa caminhada. Valesca, mesmo de longe, sempre esteve presente, ouviu minhas angústias, ofereceu conselhos e me fortaleceu nos momentos difíceis. Suyanne, obrigada por me suportar dentro de casa nos dias em que parecia que o mundo fosse desabar e por, ainda assim, permanecer ao meu lado com paciência, compreensão e acolhimento.

Aos amigos que a graduação me proporcionou, agradeço por todo apoio, acolhimento e companheirismo, especialmente nos momentos de crise, ansiedade e insegurança. Vocês fizeram diferença na minha vida e tornaram essa trajetória mais leve.

Ao meu cachorro Zeus, agradeço por ter estado ao meu lado nos momentos mais difíceis. Obrigada por, mesmo sem entender minhas palavras, nunca ter saído do meu lado enquanto eu chorava ou me sentia perdida. Sua companhia me trouxe conforto em dias difíceis.

À minha orientadora, Prof.^a Dra. Camila França de Paula Orlando Goulart agradeço pelo suporte, pela paciência e pelos ensinamentos compartilhados durante o desenvolvimento deste trabalho. Sua orientação foi importante para a realização desta etapa da minha formação acadêmica.

Ao professor Dr. Iago Martins e ao professor Dr. Gabriel Pfrimer, deixo minha profunda gratidão por toda contribuição durante minha trajetória acadêmica e pessoal. Vocês fizeram muito mais do que ensinar conteúdo. Cada conselho, conversa, apoio e incentivo tiveram papel fundamental na construção da pessoa que me tornei.

Agradecer principalmente minha amiga Caroliny Venâncio que foi a pessoa que mais me acompanhou nesse processo todo, sem ela eu não sei se conseguiria aguentar tanta coisa nesse semestre.

Talvez vocês não tenham dimensão do impacto que tiveram na minha vida durante essa caminhada. Tenho grande admiração por vocês e levarei cada ensinamento comigo para sempre.

Também não poderia deixar de agradecer ao professor Dr. Marlos Castanheira, que, mesmo sem participação na banca, teve um papel importante nessa trajetória. Obrigada por sempre me ouvir, pelos conselhos e por ter sido um professor acolhedor nos momentos em que eu não estava bem.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa caminhada e contribuíram para a realização deste sonho. Esta conquista não é apenas minha, mas também de todos aqueles que estiveram ao meu lado durante essa trajetória.

RESUMO

Na rotina clínica da medicina veterinária, a epilepsia se destaca como um dos principais diagnósticos de doença neurológica, sendo o fenobarbital eleito como fármaco de primeira linha para o controle das crises em cães. Em decorrência da metabolização predominantemente hepática, o tratamento prolongado requer monitoramento laboratorial frequente para avaliar possível impacto no funcionamento do fígado. Portanto, o presente estudo teve como objetivo revisar a epilepsia canina, a farmacoterapia com fenobarbital e a importância do monitoramento hepático durante o tratamento prolongado, além de investigar a associação entre o tempo de uso crônico do fenobarbital e os parâmetros bioquímicos séricos alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas (total, direta e indireta), albumina e ureia de oito cães em tratamento para controle das crises epiléticas. Os animais foram separados entre grupo 1 (G1), cujo período de tratamento foi de um a dois anos, e grupo 2 (G2), no qual o período superava dois anos. Ao analisar as correlações entre tempo e variáveis por meio do teste de correlação de Spearman, observou-se no G1 correlação positiva moderada com ALT ($r=0,63$; $p=0,50$) e ureia ($r=0,63$; $p=0,50$), além de correlação positiva forte com bilirrubina indireta ($r=0,83$; $p=0,33$). No G2 observou-se correlação negativa forte com ALT ($r=-0,80$; $p=0,33$), correlações negativas muito fortes com as bilirrubinas ($r=-0,95$ a $-1,00$; $p\geq 0,083$) e correlações positivas muito fortes com ureia e albumina ($r=0,95$ a $1,00$; $p\geq 0,083$). Entretanto, nenhuma das associações apresentou significância estatística ($p>0,05$). Considerando os resultados obtidos, conclui-se que os achados sugerem possíveis respostas adaptativas e metabólicas hepáticas associadas ao uso prolongado do fenobarbital, sem evidências de lesão hepatocelular grave ou de perda funcional significativa nos animais estudados.

Palavras-chave: anticonvulsivantes; canino; função hepática

ABSTRACT

In routine veterinary clinical practice, epilepsy stands out as one of the main diagnoses of neurological disease, with phenobarbital being the first-line drug for seizure control in dogs. Due to its predominantly hepatic metabolism, prolonged treatment requires frequent laboratory monitoring to assess possible impacts on liver function. Therefore, this study aimed to review canine epilepsy, pharmacotherapy with phenobarbital, and the importance of hepatic monitoring during prolonged treatment, as well as to investigate the association between the duration of chronic phenobarbital use and the serum biochemical parameters alanine aminotransferase (ALT), bilirubin (total, direct, and indirect), albumin, and urea in eight dogs undergoing treatment for epileptic seizure control. The animals were divided into group 1 (G1), whose treatment period was one to two years, and group 2 (G2), in which the period exceeded two years. When analyzing the correlations between time and variables using Spearman's correlation test, a moderate positive correlation was observed in G1 with ALT ($r=0.63$; $p=0.50$) and urea ($r=0.63$; $p=0.50$), in addition to a strong positive correlation with indirect bilirubin ($r=0.83$; $p=0.33$). In G2, a strong negative correlation was observed with ALT ($r=-0.80$; $p=0.33$), very strong negative correlations with bilirubin ($r=-0.95$ to -1.00 ; $p\geq 0.083$), and very strong positive correlations with urea and albumin ($r=0.95$ to 1.00 ; $p\geq 0.083$). However, none of the associations showed statistical significance ($p>0.05$). Considering the results obtained, it is concluded that the findings suggest possible adaptive and metabolic hepatic responses associated with prolonged use of phenobarbital, without evidence of severe hepatocellular injury or significant functional loss in the animals studied.

Keywords: anticonvulsants; canine; liver function

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - A matriz de correlação evidenciou a presença de associações positivas e negativas entre as variáveis analisadas no grupo 1, com predominância de correlações de baixa a moderada magnitude. Destaca-se a correlação negativa entre ALT e bilirrubina total ($r = -0,800$). No entanto, essas associações não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$).....16
- Figura 2 – A matriz de correlação evidencia associações positivas e negativas entre as variáveis analisadas no grupo 2, com predominância de correlações de moderada a alta magnitude. Destacam-se correlações negativas muito fortes entre o tempo de uso do fenobarbital e as bilirrubinas total, direta e indireta ($r = -1,000$; $r = -0,949$; $r = -0,949$, respectivamente), bem como correlação positiva muito forte com ureia ($r = 1,000$). Essas associações não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$).....17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados das bioquímicas séricas dos cães em tratamento com fenobarbital.....	15
Tabela 2 - Correlação de Spearman (r) e valores de p entre o tempo de uso do fenobarbital (meses) e os parâmetros bioquímicos no grupo 1 (G1).....	16
Tabela 3 - Correlação de Spearman (r) e valores de p entre o tempo de uso do fenobarbital (meses) e os parâmetros bioquímicos no grupo 2 (G2).....	18

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
FA	Fosfatase alcalina
FB	Fenobarbital
g/dL	Gramma por Decilitro
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GGT	Gama-glutamilttransferase
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
KBr	Brometo de potássio
mcg/mL	Micrograma por Mililitro
Mg/dL	Miligrama por Decilitro
PUC-Goiás	Pontifícia Universidade Católica de Goiás
SNC	Sistema nervoso central
U/L	Unidade por Litro

Sumário

LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1. Epilepsia: Conceitos Gerais e Classificação.....	2
2.1.1. Manifestações clínicas e caracterização das crises epiléticas.....	3
2.1.2. Diagnóstico da epilepsia.....	4
2.2. Métodos de Tratamento	4
2.2.1. Caracterização do Fenobarbital.....	5
2.2.2. Farmacodinâmica e Farmacocinética do Fenobarbital	5
2.2.3. Efeitos Adversos do Fenobarbital.....	6
2.3. Bioquímicas Séricas Aplicadas à Avaliação Hepática	6
2.3.1. Enzimas Relacionadas à Lesão Hepática e colestase	7
2.3.2. Parâmetros Relacionados à Função Hepática.....	8
2.4. Hepatotoxicidade do Fenobarbital em Cães	9
MATERIAIS E MÉTODOS	11
RESULTADOS	13
DISCUSSÃO	17
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
REFERÊNCIAS.....	21

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das enfermidades neurológicas crônicas mais diagnosticadas na medicina veterinária, especialmente em cães, e é caracterizada por crises epiléticas recorrentes decorrentes de descargas elétricas anormais no cérebro. Essa condição pode ter origem idiopática, de causa desconhecida ou estrutural, o que exige acompanhamento clínico contínuo e, na maioria dos casos, tratamento farmacológico prolongado. O controle adequado das crises é fundamental para garantir bem-estar, qualidade de vida e redução de riscos secundários, como traumas físicos e alterações comportamentais (Fisher *et al.*, 2005; Berendt *et al.*, 2015; Bhatti *et al.*, 2015).

Entre os fármacos mais utilizados no tratamento da epilepsia canina, destaca-se o fenobarbital (FB), considerado medicamento de primeira linha na prática veterinária devido à sua eficácia e ampla disponibilidade. Seu mecanismo de ação está relacionado à potencialização da atividade inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central, com redução da excitabilidade neuronal. Contudo, o fármaco é metabolizado principalmente pelo fígado, podendo induzir enzimas microssomais hepáticas e ocasionar alterações bioquímicas durante o uso crônico que merecem monitoramento clínico e laboratorial periódico (Müller *et al.*, 2000; Boothe *et al.*, 2012; Bhatti *et al.*, 2015; Watanangura *et al.*, 2022).

Nesse contexto, o acompanhamento clínico e laboratorial torna-se fundamental, sobretudo em relação ao tempo de uso do fármaco e aos seus possíveis efeitos cumulativos, o que reforça a necessidade do uso de exames bioquímicos séricos amplamente empregados na avaliação do perfil hepático e na identificação de alterações compatíveis com lesão hepatocelular e comprometimento hepático (Gaskill *et al.*, 2005; Kaneko *et al.*, 2008; Willard & Tvedten, 2012).

Apesar do uso consolidado do fenobarbital no controle da epilepsia canina, a literatura ainda demanda estudos que avaliem, de maneira conjunta, a influência do tempo de administração crônica desse fármaco sobre marcadores laboratoriais relacionados à função hepática. A ausência de análises que considerem a duração do tratamento como variável central limita a compreensão dos efeitos cumulativos do fenobarbital no organismo, o que torna relevante a realização de investigações que associem o acompanhamento bioquímico sérico à prática clínica veterinária.

Diante disso, levantou-se a hipótese de que o tempo prolongado de administração do fenobarbital estaria associado a alterações nos parâmetros bioquímicos séricos relacionados à

função hepática, refletindo adaptações metabólicas hepáticas sem comprometimento funcional significativo.

Portanto, o presente estudo tem como objetivo comparar o tempo de uso crônico do fenobarbital com os valores séricos de alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina e suas frações, albumina e ureia em cães com epilepsia, a fim de avaliar possíveis alterações hepáticas associadas ao uso prolongado do fármaco em monoterapia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Epilepsia: Conceitos Gerais e Classificação

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico caracterizado pela ocorrência recorrente de crises epiléticas. Estima-se que esse distúrbio tenha prevalência de 0,5% a 5% em cães (Charalambous *et al.*, 2014; Berendt *et al.*, 2015).

De acordo com a ILAE (*International League Against Epilepsy*), os termos epilepsia, crise epilética e convulsão não se referem à mesma condição médica, sendo fundamental compreender essas diferenças para uma interpretação clínica adequada. A crise epilética é definida como uma ocorrência neurológica transitória caracterizada por alterações estereotipadas e paroxísticas motoras ou comportamentais decorrentes de atividade elétrica neuronal excessiva ou anormal no cérebro, enquanto a epilepsia se caracteriza pela recorrência desses episódios ao longo do tempo. Por sua vez, a convulsão refere-se à manifestação motora involuntária, e corresponde a um evento físico decorrente da atividade neurológica anormal. Portanto, a epilepsia é uma doença cujos sinais clínicos se manifestam por meio das crises epiléticas, que podem ou não apresentar manifestações convulsivas (Fisher *et al.*, 2005; Platt & Olby, 2014).

A partir da definição dos conceitos, pode-se então classificar a epilepsia quanto à sua etiologia, ou seja, as causas subjacentes. A epilepsia pode ser classificadas em idiopática, estrutural ou criptogênica. A forma idiopática caracteriza-se pela ausência de alterações estruturais detectáveis nos exames clínicos e complementares e frequentemente está associada à predisposição genética e ocorre principalmente em cães adultos jovens (Berendt *et al.*, 2015; De Risio *et al.*, 2015).

Na epilepsia estrutural, ao se analisar o paciente, são identificadas lesões e/ou alterações morfológicas no sistema nervoso central. Essas alterações podem ser detectáveis ao

exame clínico, embora possam existir lesões em áreas silenciosas do encéfalo, nas quais as crises podem representar o principal sinal clínico. Por fim, a epilepsia de causa desconhecida, antigamente chamada criptogênica, corresponde aos casos em que há suspeita de causa subjacente, mas que não podem ser detectadas nos exames clínicos disponíveis atualmente (Platt & Olby, 2014; Berendt *et al.*, 2015).

2.1.1. Manifestações clínicas e caracterização das crises epiléticas

Há grande dificuldade na identificação e caracterização das crises epiléticas, frequentemente devido à ausência de visualização do episódio pelo médico veterinário. Dessa forma, a avaliação clínica é baseada no relato dos responsáveis, que pode carecer de detalhes técnicos importantes e apresentar caráter subjetivo em decorrência do vínculo emocional com o animal (Platt & Garosi, 2012; De Risio *et al.*, 2015).

As crises epiléticas podem ser classificadas, quanto ao foco epileptogênico, em focais ou generalizadas, sendo que as primeiras têm origem em um hemisfério do encéfalo e geralmente não causam perda de consciência. Podem se manifestar por contrações musculares localizadas, especialmente na face, além de alterações comportamentais e sinais autonômicos (Fisher *et al.*, 2017; Platt & Olby, 2014).

As crises generalizadas envolvem ambos os hemisférios cerebrais e, na maioria das vezes, apresentam sinais simétricos, perda de consciência e movimentos tônico-clônicos, com duração variável de segundos a poucos minutos, além de possíveis sinais autonômicos e alterações sistêmicas (Berendt *et al.*, 2015; Fisher *et al.*, 2017).

Em determinados casos, essas crises iniciam-se como focais e evoluem para formas generalizadas, o que caracteriza a generalização secundária. São comumente observadas em cães, e eventos não epiléticos podem mimetizar crises epiléticas, como síncope, narcolepsia, cataplexia, distúrbios vestibulares e tremores, o que torna indispensável o acompanhamento especializado para correto diagnóstico (Platt & Garosi, 2012; De Risio *et al.*, 2015).

As crises epiléticas apresentam quatro fases clínicas definidas: a primeira é o pródromo, que pode anteceder o episódio por horas ou dias e caracteriza-se por alterações comportamentais, como ansiedade e inquietação. A segunda é a aura, caracterizada pelo surgimento dos primeiros sinais clínicos que antecedem a crise. A terceira, denominada ictal, corresponde à manifestação clínica da crise, que varia de acordo com a área cerebral acometida, e apresenta duração geralmente curta. A quarta é a pós-ictal, que envolve alterações neurológicas transitórias, como desorientação e marcha compulsiva e pode durar por horas ou

dias após as crises epiléticas. É importante ressaltar que essa organização em fases auxilia a identificação e a caracterização dos episódios epiléticos na prática clínica (Platt & Garosi, 2012; Platt & Olby, 2014).

2.1.2. Diagnóstico da epilepsia

O diagnóstico da epilepsia baseia-se em abordagem clínica sistematizada, iniciada pelo levantamento do histórico detalhado por meio de questionário e pelo exame clínico completo. Informações como idade de início dos episódios, frequência, duração, características das manifestações clínicas e comportamento do animal antes e após as crises são fundamentais para a caracterização clínica do paciente (De Risio *et al.*, 2015; Dewey & Da Costa, 2016).

O exame neurológico realizado no período entre as crises permite identificar déficits neurológicos persistentes e auxilia na diferenciação entre epilepsia idiopática e estrutural. A investigação deve ser complementada por exames laboratoriais e de imagem, como hemograma, perfil bioquímico, ressonância magnética, tomografia computadorizada e análise do líquido, com a finalidade de identificar as causas subjacentes (Platt & Olby, 2014; De Risio *et al.*, 2015; Dewey & Da Costa, 2016).

A presença de condições capazes de mimetizar crises epiléticas dificulta o diagnóstico clínico e exige avaliação criteriosa do paciente. Diversas doenças podem apresentar manifestações semelhantes às crises epiléticas. Entre elas, destacam-se doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos e afecções neurológicas não epiléticas (Platt & Olby, 2014; De Risio *et al.*, 2015).

2.2. Métodos de Tratamento

O tratamento da epilepsia em cães consiste em terapia prolongada e contínua, pois exige comprometimento dos tutores para a administração dos medicamentos, realização de reavaliações periódicas e acompanhamento por exames diagnósticos. Os medicamentos utilizados são drogas antiepiléticas capazes de diminuir a excitabilidade neural e restabelecer o equilíbrio entre excitação e inibição neuronais (Boothe *et al.*, 2012; Bhatti *et al.*, 2015; Podell *et al.*, 2016).

A seleção adequada das drogas antiepiléticas é baseada na farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e efeitos adversos. Embora existam diversos anticonvulsivantes disponíveis, apenas alguns são considerados adequados para uso em cães, destacando-se o fenobarbital, o brometo de potássio e o levetiracetam. O fenobarbital é considerado o principal fármaco utilizado no tratamento da epilepsia canina devido à sua elevada eficácia clínica, ampla

disponibilidade e bons resultados no controle das crises epilépticas (Boothe *et al.*, 2012; Podell *et al.*, 2016).

Em pacientes com comprometimento hepático, o brometo de potássio destaca-se como alternativa terapêutica por não sofrer metabolização hepática significativa. Estudos demonstram que sua associação ao fenobarbital pode reduzir a frequência e a gravidade das crises epilépticas em cães. O levetiracetam apresenta bom perfil de segurança e pode ser utilizado como terapia complementar (Boothe *et al.*, 2012; Platt & Garosi, 2012).

Apesar dos benefícios clínicos observados com o uso do fenobarbital, seu metabolismo predominantemente hepático e seu potencial de indução enzimática podem ocasionar alterações bioquímicas hepáticas e adaptações metabólicas durante tratamentos prolongados. Por esse motivo, recomenda-se o monitoramento clínico e laboratorial periódico desses pacientes (Müller *et al.*, 2000; Boothe *et al.*, 2012; Bhatti *et al.*, 2015).

2.2.1. Caracterização do Fenobarbital

O fenobarbital é um fármaco pertencente à classe dos barbitúricos e permanece amplamente utilizado no tratamento de crises epilépticas devido à sua comprovada eficácia clínica. Além disso, destaca-se por apresentar boa resposta terapêutica em muitos pacientes, com controle efetivo das crises dentro de concentrações séricas terapêuticas estabelecidas. Nesse contexto, mantém sua relevância clínica mesmo diante do desenvolvimento de novas terapias antiepilépticas, consolidando-se como uma opção de primeira linha, especialmente em protocolos de tratamento a longo prazo (Boothe *et al.*, 2012; Bhatti *et al.*, 2015).

2.2.2. Farmacodinâmica e Farmacocinética do Fenobarbital

O fenobarbital é administrado por via oral e apresenta boa absorção no trato gastrointestinal. Sua meia-vida plasmática varia conforme características individuais do paciente e contribui para sua utilização em terapia contínua. Ademais, do ponto de vista farmacológico, o fármaco atua como depressor do sistema nervoso central (SNC) e exerce atividade anticonvulsivante principalmente por potencializar a ação inibitória do GABA nas sinapses neuronais a fim de reduzir a excitabilidade neuronal (Boothe *et al.*, 2012; Papich, 2012; Bhatti *et al.*, 2015; Watanangura *et al.*, 2022).

Além disso, o fenobarbital apresenta comportamento farmacocinético influenciado por fatores como lipossolubilidade, grau de ionização e ligação às proteínas plasmáticas. Essas características permitem que o medicamento atravesse diferentes barreiras biológicas e se distribua amplamente pelos tecidos do organismo (Oga *et al.*, 2008).

Não obstante, por apresentar natureza lipossolúvel, o fenobarbital sofre metabolização hepática, sendo inicialmente biotransformado no fígado e posteriormente conjugado, o que facilita sua eliminação. Todavia, parte da dose administrada pode ser excretada de forma inalterada pela urina, demonstrando a participação tanto de processos metabólicos quanto da excreção renal na eliminação do medicamento (Boothe *et al.*, 2012; Papich, 2012).

Além de sua metabolização hepática, o fenobarbital atua como potente indutor enzimático do sistema citocromo P450, o que estimula a atividade de enzimas responsáveis pela biotransformação de diversas substâncias endógenas e exógenas. Essa indução enzimática pode modificar o metabolismo hepático e contribuir para alterações bioquímicas hepáticas observadas em tratamentos de longa duração, o que torna importante o monitoramento periódico de cães submetidos à terapia anticonvulsivante crônica (Oga *et al.*, 2008; Boothe *et al.*, 2012; Papich, 2012).

2.2.3. Efeitos Adversos do Fenobarbital

O monitoramento clínico contínuo é essencial, pois o tratamento pode estar associado a efeitos adversos decorrentes do uso da medicação, como poliúria, polidipsia, sedação e alterações gastrointestinais (Boothe *et al.*, 2012; Bhatti *et al.*, 2015; Podell *et al.*, 2016).

Apesar de sua eficácia consolidada, estudos apontam que a administração crônica pode provocar aumento do retículo endoplasmático liso hepático e intensificação da atividade de enzimas metabolizadoras, como a glucuroniltransferase e o citocromo P450. Essas alterações estão relacionadas à indução enzimática hepática e podem resultar em adaptações celulares e bioquímicas, refletindo o aumento da capacidade metabólica do fígado durante o uso prolongado do fármaco (Müller *et al.*, 2000; Gaskill *et al.*, 2005).

2.3. Bioquímicas Séricas Aplicadas à Avaliação Hepática

A fim de monitorar as concentrações séricas do medicamento, avaliar o controle das crises epiléticas e minimizar efeitos adversos, é necessário o acompanhamento clínico e laboratorial periódico dos pacientes. Nesse contexto, a avaliação hepática em animais é fundamental para garantir segurança terapêutica. Para isso, a avaliação pode ser feita por meio da análise de diferentes enzimas e metabólitos presentes no sangue, os quais auxiliam na identificação de alterações hepatocelulares, colestáticas e funcionais do fígado (Willard & Tvedten, 2012; Platt & Olby, 2014).

Entre os marcadores bioquímicos relacionados à síntese e ao metabolismo hepático, destacam-se as enzimas de extravasamento e os testes de transporte e excreção biliar, que auxiliam no diagnóstico de diversas enfermidades hepáticas em medicina veterinária (Boothe *et al.*, 2012; Thrall *et al.*, 2012).

2.3.1. Enzimas Relacionadas à Lesão Hepática e colestase

A alanina aminotransferase (ALT) é considerada uma importante enzima de extravasamento, localizada principalmente no citoplasma dos hepatócitos. Sua liberação para a corrente sanguínea ocorre quando há lesão ou alteração da permeabilidade das células hepáticas. Dessa forma, o aumento da atividade sérica da ALT é frequentemente utilizado como indicador de dano hepatocelular (; Kaneko *et al.*, 2008; Stockham & Scott, 2008).

De forma complementar, a aspartato aminotransferase (AST) também é classificada como uma enzima de extravasamento. Diferentemente da ALT, a AST apresenta distribuição mais ampla no organismo, sendo encontrada não apenas no citoplasma dos hepatócitos, mas também nas mitocôndrias e em diversos tecidos, como músculo cardíaco, músculo esquelético, fígado e hemácias. Devido a essa ampla distribuição, sua dosagem sérica não é considerada específica para doenças hepáticas em pequenos animais, sendo frequentemente utilizada na investigação de alterações musculares. Assim, a interpretação clínica dos níveis de AST deve considerar a possibilidade de lesões em diferentes tecidos corporais e hemólise (Bush, 2004; Stockham & Scott, 2008).

A fosfatase alcalina (FA) é uma enzima de indução sintetizada em diferentes tecidos do organismo, como fígado, osteoblastos, epitélio intestinal, rins e placenta. O aumento de sua atividade sérica pode estar relacionado a condições fisiológicas ou patológicas, incluindo maior atividade osteoblástica, colestase, administração de fármacos como corticosteroides e

fenobarbital, além de doenças crônicas e processos neoplásicos. Assim, sua interpretação deve considerar o contexto clínico e fisiopatológico do animal avaliado (Thrall *et al.*, 2012).

A gamaglutamiltransferase (GGT) é uma enzima importante na avaliação hepatobiliar. Em cães, encontra-se associada principalmente ao epitélio biliar, sendo considerada um marcador sensível de alterações envolvendo os ductos biliares. O aumento da atividade sérica da GGT pode ocorrer em situações de colestase e em outras afecções hepatobiliares. Além disso, alguns fármacos, incluindo glicocorticoides, podem influenciar sua atividade sérica. Dessa forma, a interpretação dos resultados deve considerar o contexto clínico e laboratorial do paciente (Meyer *et al.*, 1995; Thrall *et al.*, 2012).

2.3.2. Parâmetros Relacionados à Função Hepática

Além das enzimas indicadoras de lesão hepática, existem exames que avaliam a capacidade de síntese e metabolismo do fígado. Entre eles, destaca-se a albumina, uma proteína plasmática sintetizada quase exclusivamente pelos hepatócitos. Em geral, a diminuição significativa da albumina sérica ocorre quando há comprometimento importante da função hepática. Em cães, a hipoalbuminemia é frequentemente observada em doenças hepáticas crônicas (Meyer *et al.*, 1995; Thrall *et al.*, 2012).

As globulinas também sofrer alterações em casos de doenças hepáticas. Embora grande parte dessas proteínas seja produzida pelos tecidos linfóides, algumas frações estão relacionadas à função hepática. Em determinadas condições, podem ocorrer variações em sua concentração sérica. Em doenças hepáticas crônicas, como a cirrose, pode ocorrer aumento das globulinas devido à estimulação do sistema imunológico. Nessas situações, observa-se frequentemente redução da razão albumina/globulina no sangue (Bush, 2004).

Outro marcador metabólico relacionado à função hepática é a amônia plasmática, uma substância convertida em ureia no fígado por meio do ciclo da ureia e posteriormente eliminada pelos rins. Quando ocorre falha na função hepática, essa conversão pode ser prejudicada, o que resulta no acúmulo de amônia na circulação sanguínea. Esse aumento pode provocar efeitos tóxicos no sistema nervoso central e contribuir para o desenvolvimento de encefalopatia hepática (Meyer *et al.*, 1995).

Nesse mesmo sentido, a ureia é sintetizada no fígado a partir da amônia proveniente principalmente do metabolismo de proteínas. Portanto, em situações de comprometimento hepático, pode ocorrer diminuição na produção de ureia, frequentemente acompanhada de

aumento nos níveis de amônia circulante, o que reflete alterações no metabolismo nitrogenado do organismo (Bush, 2004).

Em relação ao metabolismo lipídico, o colesterol também está diretamente relacionado à função hepática, pois sua síntese ocorre predominantemente no fígado e sua excreção é realizada por meio da bile. Alterações no fluxo biliar, como nos casos de colestase, podem provocar aumento das concentrações de colesterol no sangue, o que resulta em hipercolesterolemia. Em contrapartida, na insuficiência hepática podem levar à diminuição da síntese dessa molécula, o que ocasiona hipocolesterolemia (Thrall *et al.*, 2012).

O fígado exerce papel fundamental no metabolismo da glicose, uma vez que os hepatócitos armazenam glicose sob a forma de glicogênio e participam dos processos de glicogênese e glicogenólise. Em animais com comprometimento hepático, podem ocorrer alterações nos níveis glicêmicos, incluindo hipoglicemia decorrente da redução da glicogenólise ou hiperglicemia pós-prandial prolongada devido à diminuição da captação hepática de glicose (Thrall *et al.*, 2012).

Entre os testes relacionados ao transporte e à excreção hepática, destaca-se a bilirrubina, um pigmento resultante da degradação da hemoglobina proveniente da destruição de hemácias envelhecidas. Após sua formação, a bilirrubina é transportada até o fígado, onde é metabolizada e posteriormente eliminada pela bile. Desse modo, alterações nesse processo podem levar a hiperbilirrubinemia o que pode ocorrer em situação observada em casos de hemólise, doenças hepáticas ou colestase. Quando há comprometimento da excreção biliar, ocorre acúmulo dessa substância na circulação, o que leva ao aparecimento de icterícia, caracterizada pela coloração amarelada das mucosas e da pele (Thrall *et al.*, 2012).

Complementarmente, os ácidos biliares são sintetizados no fígado a partir do colesterol e posteriormente excretados pela bile. Em condições fisiológicas, sua concentração no sangue periférico é baixa. Entretanto, alterações estruturais ou funcionais no fígado permitem refluxo para a circulação. Por essa razão, a mensuração dos ácidos biliares é considerada um teste sensível para avaliação da função hepática e frequentemente detecta alterações antes mesmo do aparecimento da icterícia (Bush, 2004).

2.4. Hepatotoxicidade do Fenobarbital em Cães

A hepatotoxicidade associada ao uso de fenobarbital em cães tem sido amplamente investigada na medicina veterinária, principalmente devido ao uso frequente desse fármaco no

tratamento de epilepsia canina. Entretanto, o tratamento prolongado pode causar alterações metabólicas e enzimáticas no fígado, o que torna necessário o monitoramento periódico da função hepática durante a terapia (Boothe *et al.*, 2012; Bhatti *et al.*, 2015).

A hepatotoxicidade medicamentosa pode ocorrer quando o fígado, principal órgão responsável pela metabolização de fármacos, sofre adaptação metabólica decorrente da biotransformação dessas substâncias. No caso do fenobarbital, o medicamento é metabolizado principalmente pelo sistema enzimático do citocromo P450, localizado nos hepatócitos. A indução desse sistema enzimático pode aumentar a atividade metabólica hepática, provocando alterações estruturais e bioquímicas no tecido hepático quando o uso ocorre por períodos prolongados (Müller *et al.*, 2000; Boothe *et al.*, 2012).

Um dos primeiros efeitos observados em cães tratados com fenobarbital é o aumento da atividade de enzimas hepáticas no soro sanguíneo, especialmente a fosfatase alcalina (FA) e a alanina aminotransferase (ALT). Estudos demonstram que esses aumentos são comuns durante a terapia anticonvulsivante e podem refletir tanto a indução enzimática quanto possíveis alterações hepatocelulares decorrentes do metabolismo da droga (Gaskill *et al.*, 2005).

Pesquisas experimentais realizadas com cães submetidos ao tratamento com fenobarbital por aproximadamente sete meses demonstraram aumento significativo nas concentrações séricas de FA, ALT e, em alguns casos, da gamaglutamiltransferase (GGT). Essas alterações sugerem resposta hepática ao estímulo farmacológico, compatível com mecanismos adaptativos relacionados ao metabolismo do medicamento (Müller *et al.*, 2000).

Além das alterações bioquímicas, alguns estudos relatam mudanças morfológicas no fígado de cães submetidos ao uso contínuo de fenobarbital por períodos que variaram de quatro meses a 6,5 anos. Em alguns casos, observa-se aumento moderado do tamanho hepático (hepatomegalia), resultante da hipertrofia dos hepatócitos induzida pela estimulação enzimática. Apesar dessas alterações estruturais, nem sempre há evidências de lesão hepática significativa nas fases iniciais do tratamento (Gaskill *et al.*, 2005; Papich, 2012).

Contudo, em tratamentos de longa duração, especialmente após meses ou anos de uso contínuo, podem ocorrer alterações hepáticas mais relevantes. Em cães tratados por períodos entre quatro meses e 6,5 anos, foram descritas alterações histopatológicas compatíveis com hepatopatias crônicas associadas ao uso prolongado do fenobarbital. Já em cães tratados por aproximadamente sete meses, observaram-se principalmente alterações compatíveis com indução enzimática e adaptação hepática (Müller *et al.*, 2000; Gaskill *et al.*, 2005).

A hepatotoxicidade do fenobarbital também pode estar relacionada ao processo de biotransformação hepática, no qual o fármaco é metabolizado por sistemas enzimáticos, podendo gerar alterações hepatocelulares e bioquímicas. Essas alterações podem favorecer modificações estruturais no fígado durante a exposição prolongada ao fármaco (Müller *et al.*, 2000; Gaskill *et al.*, 2005).

Outro fator importante na hepatotoxicidade associada ao fenobarbital é a variabilidade individual entre os animais. Alguns cães apresentam maior sensibilidade ao medicamento, desenvolvendo alterações hepáticas mesmo em doses terapêuticas consideradas seguras. Essa variabilidade pode estar relacionada às características individuais de resposta ao fármaco (Gieger *et al.*, 2000).

Além disso, o fenobarbital pode potencializar a toxicidade de outras substâncias hepatóxicas quando administrado concomitantemente. Devido ao seu potente efeito indutor enzimático hepático, o fármaco pode modificar o metabolismo de outras substâncias administradas simultaneamente. A exposição prolongada a fármacos e aos processos de biotransformação hepática está entre os fatores associados ao desenvolvimento de hepatopatias crônicas (Boothe *et al.*, 2012; Müller *et al.*, 2000).

Para minimizar os riscos de hepatotoxicidade, recomenda-se que cães em tratamento com fenobarbital sejam submetidos a monitoramento clínico e laboratorial regular, principalmente durante os primeiros meses de terapia. A avaliação periódica dos níveis séricos do fármaco também é importante para garantir que as concentrações permaneçam dentro da faixa terapêutica segura (Gieger *et al.*, 2000).

Além disso, em alguns casos, pode ser necessária a substituição terapêutica do fenobarbital por outros anticonvulsivantes quando sinais de comprometimento hepático são identificados. Essa abordagem terapêutica visa preservar a função hepática sem comprometer o controle das crises epilêpticas (Müller *et al.*, 2000; Boothe *et al.*, 2012).

Portanto, embora o fenobarbital seja um medicamento eficaz e amplamente utilizado no controle da epilepsia em cães, seu uso prolongado pode estar associado a alterações hepáticas. Dessa forma, a vigilância clínica, o monitoramento laboratorial e a avaliação individualizada de cada paciente são fundamentais para garantir a segurança e a eficácia do tratamento anticonvulsivante em medicina veterinária (Gieger *et al.*, 2000; Müller *et al.*, 2000).

MATERIAIS E MÉTODOS

A condução desta pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), sob o protocolo nº 1459211025.

Inicialmente, 14 cães foram selecionados para participação no estudo. Como critério de inclusão, foram admitidos animais em tratamento contínuo com fenobarbital por período igual ou superior a seis meses. Como critérios de exclusão, adotaram-se o uso concomitante de medicamentos com potencial hepatotóxico ou capazes de interferir nos parâmetros bioquímicos avaliados, bem como a desistência dos responsáveis durante as etapas de coleta. Após a aplicação dos critérios estabelecidos, a amostra final foi composta por oito cães que atenderam integralmente aos requisitos do estudo.

Na fase inicial, os responsáveis pelos animais forneceram informações por meio de um instrumento padronizado de coleta de dados. Na etapa inicial do estudo, foi realizada anamnese com os responsáveis pelos animais, com o objetivo de obter informações relacionadas ao histórico clínico, tempo de uso do fenobarbital, dosagem administrada e possíveis manifestações clínicas observadas durante o tratamento. Os dados obtidos foram utilizados para a caracterização da população estudada e para a verificação dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para a pesquisa.

Após essa etapa, procedeu-se à coleta sanguínea dos animais elegíveis, realizada após jejum alimentar de 10 a 12 horas, com o objetivo de reduzir interferências metabólicas nas análises laboratoriais. A punção foi realizada na veia jugular, escolhida por sua praticidade e segurança, mediante contenção física, adequada e sem medicamento. Previamente ao procedimento, foi realizada antisepsia da região com álcool. O volume coletado foi de aproximadamente 5 mL de sangue por animal, utilizando material estéril. A amostra foi acondicionada em tubo com gel ativador de coágulo e mantida protegida da luz para preservar a estabilidade de determinados constituintes.

Após identificação individual, as amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Patologia Clínica da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás). No processamento laboratorial, o material foi submetido à centrifugação por cinco minutos a 2.500 rpm, permitindo a separação das frações sanguíneas. Uma porção de aproximadamente 0,5 mL de soro foi destinada à quantificação de fenobarbital em laboratório terceirizado especializado, enquanto o restante foi utilizado para a realização das análises bioquímicas.

As frações obtidas foram transferidas para microtubos tipo Eppendorf e mantidas sob congelamento a -20°C até o momento da análise. Foram avaliados os indicadores bioquímicos, que incluem albumina, alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas (total e frações) e ureia.

As análises foram conduzidas com o uso de kits comerciais padronizados (Bioclin® – Quibasa Bioclin, Belo Horizonte, MG), por meio de metodologias cinéticas e colorimétricas a 37°C . As leituras foram realizadas em analisador bioquímico automatizado BM-200 (Vytrra Diagnósticos, São Paulo, Brasil), conforme especificações do fabricante.

A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Em decorrência do reduzido número de animais analisados, optou-se pela utilização do coeficiente de correlação de Spearman para avaliar as associações entre o tempo de uso do fenobarbital e os parâmetros bioquímicos. As análises estatísticas foram realizadas no programa GraphPad Prism®, adotando-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Para análise dos resultados, os animais foram separados em dois grupos de acordo com o tempo de tratamento com fenobarbital. O grupo 1 (G1) incluiu cães em tratamento entre 1 e 2 anos, enquanto o grupo 2 (G2) foi composto por cães com tempo de uso superior a 2 anos.

RESULTADOS

Seguindo os critérios de inclusão, dentre os oito animais selecionados para o estudo, observou-se diversidade racial. A raça Yorkshire Terrier apresentou a maior frequência na amostra, correspondendo a 25% dos animais avaliados (2/8), enquanto as demais raças foram representadas por apenas um indivíduo cada.

A idade dos animais analisados no presente estudo variou de 1 ano e 11 meses a 12 anos, com média de 5 anos e 10 meses. Em relação ao tempo de uso do fenobarbital, quatro animais (50%) utilizavam o fármaco entre 1 e 2 anos, enquanto os outros quatro (50%) faziam uso por período superior a 2 anos. Quanto à frequência de administração, 100% dos cães recebiam o medicamento a cada 12 horas.

Dentre os animais selecionados para o estudo, 62,5% estavam em monoterapia com fenobarbital, enquanto 37,5% faziam uso do fármaco em associação com brometo de potássio. Observou-se ainda que 87,5% dos animais realizavam acompanhamento periódico da dosagem sérica do fenobarbital.

Em relação às avaliações bioquímicas, apresentadas na Tabela 1, observou-se que a bilirrubina total apresentou valores abaixo do intervalo de referência em 75% dos animais, enquanto 12,5% permaneceu dentro da referência e 12,5% acima do valor de intervalo de referência. A bilirrubina direta também apresentou valores abaixo da referência em 75% dos animais, com 25% dentro do intervalo esperado. Já a bilirrubina indireta permaneceu dentro dos valores de referência em 100% dos animais avaliados.

Quanto à alanina aminotransferase (ALT), 50% dos animais apresentaram valores acima do intervalo de referência, enquanto os demais permaneceram dentro da normalidade. A ureia manteve-se dentro dos valores de referência em todos os animais avaliados. Em relação à albumina, um animal apresentou valor discretamente abaixo da referência e um animal apresentou valor acima do intervalo de referência, enquanto os demais permaneceram dentro dos valores estabelecidos.

Tabela 1 - Resultados das bioquímicas séricas dos cães em tratamento com fenobarbital.

Resultados bioquímicos dos animais							
Animais		Bilirrubina Total	Bilirrubina Direta	Bilirrubina Indireta	ALT	Ureia	Albumina
Nº	Grupo	(Ref: 0,1–0,6 mg/dL)	(Ref: 0,06–0,3 mg/dL)	(Ref: 0,01–0,5 mg/dL)	(Ref: 10–88 U/L)	(Ref: 21,4–59,92 mg/dL)	(Ref: 2,6–3,3 g/dL)
1	G1	0,11	0,05	0,06	16,9	44,3	3,4
2	G1	0,1	0,07	0,03	33	24	2,6
3	G1	0,06	0,01	0,05	53	32,5	3,1
4	G1	0,04	0,02	0,02	33	44,8	3,1
5	G2	0,08	0,04	0,04	133,7	27,5	2,5

6	G2	0,07	0,03	0,04	92,2	37,1	3
7	G2	0,09	0,06	0,06	103,9	37,1	-
8	G2	0,05	0,02	0,03	95,3	43	3,1
Média:		0,075	0,037	0,041	72,6	36,29	2,97
Desvio padrão:		0,024	0,021	0,014	40,7	7,80	0,31

Fonte: Autora (2026)

No grupo 1, verificaram-se correlações de intensidade variável, predominantemente fracas a moderadas, tanto positivas quanto negativas, entre o tempo de uso do fenobarbital e os marcadores bioquímicos avaliados (Figura 1). Observou-se correlação positiva moderada entre o tempo de uso e os níveis de ALT ($r = 0,63$; $p = 0,50$), bem como com a ureia ($r = 0,63$; $p = 0,50$). Além disso, identificou-se correlação positiva forte entre o tempo de uso e os níveis de bilirrubina indireta ($r = 0,83$; $p = 0,33$). Por outro lado, foram observadas correlações negativas fracas entre o tempo de uso e a bilirrubina total ($r = -0,31$, $p = 1,00$) e direta ($r = -0,316$, $p = 1,00$). A correlação entre o tempo de uso e os níveis séricos de fenobarbital foi fraca e positiva ($r = 0,31$; $p = 1,00$) (Tabela 2).

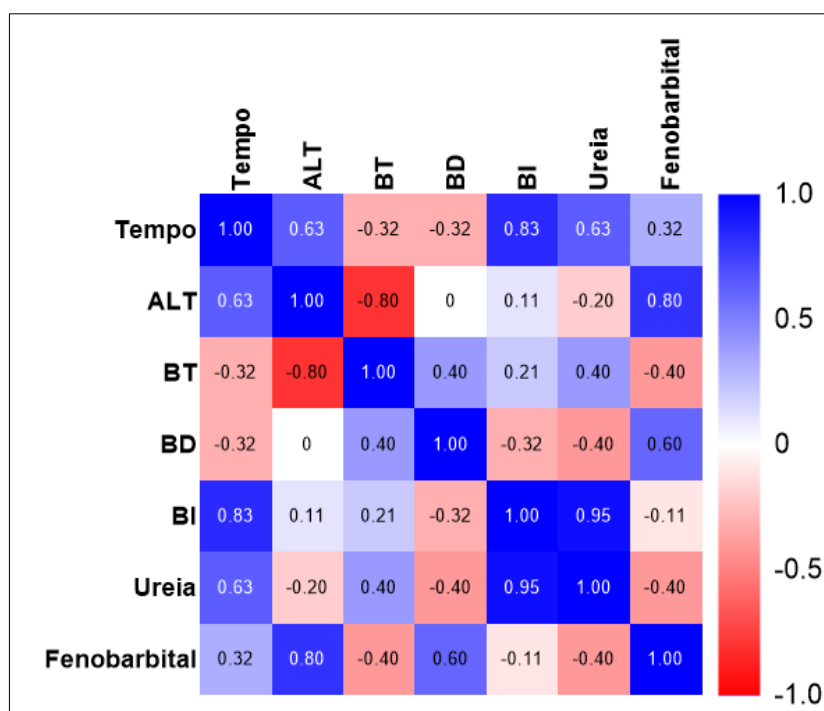


Figura 1 – A matriz de correlação evidenciou a presença de associações positivas e negativas entre as variáveis analisadas no grupo 1, com predominância de correlações de baixa a moderada magnitude. Destaca-se a correlação negativa entre ALT e bilirrubina total ($r = -0,800$). No entanto, essas associações não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$).

Fonte: Dados da pesquisa (2026).

Tabela 2 – Correlação de Spearman (r) e valores de p entre o tempo de uso do fenobarbital (meses) e os parâmetros bioquímicos no grupo 1 (G1).

Variável e unidade de medida	G1 (r)	G1 (p)
ALT (U/L)	0,63	0,50
Bilirrubina total (mg/dL)	-0,32	1,00
Bilirrubina direta (mg/dL)	-0,32	1,00
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,83	0,33
Ureia (mg/dL)	0,63	0,50
Albumina (g/dL)	-	-
Fenobarbital (mcg/mL)	0,32	1,00

No G2, foram observadas correlações de diferentes magnitudes entre o tempo de uso do fenobarbital e os marcadores bioquímicos avaliados (Figura 2). Observou-se correlação negativa forte entre o tempo de uso e os níveis de ALT ($r = -0,80$; $p = 0,33$), bem como correlação negativa muito forte com a bilirrubina total ($r = -1,00$; $p = 0,083$) e com os níveis séricos de fenobarbital ($r = -1,00$; $p = 0,083$). Além disso, identificaram-se correlações negativas muito fortes entre o tempo de uso e as bilirrubinas direta ($r = -0,95$; $p = 0,167$) e indireta ($r = -0,95$; $p = 0,167$). Em contrapartida, observou-se correlação positiva muito forte entre o tempo de uso e os níveis de ureia ($r = 1,00$; $p = 0,083$), bem como com a albumina ($r = 0,95$; $p = 0,167$) (Tabela 3). Diante do teste de significância, nenhuma das associações apresentou significância estatística ($p > 0,05$).

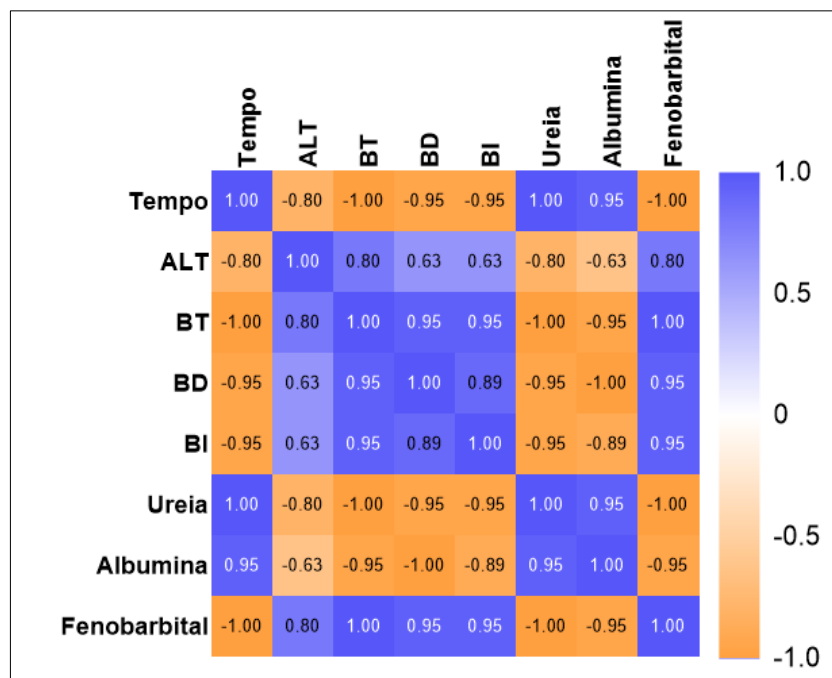


Figura 2 – A matriz de correlação evidencia associações positivas e negativas entre as variáveis analisadas no grupo 2, com predominância de correlações de moderada a alta magnitude. Destacam-se correlações negativas muito fortes entre o tempo de uso do fenobarbital e as bilirrubinas total, direta e indireta ($r = -1,000$; $r = -0,949$; $r = -0,949$, respectivamente), bem como correlação positiva muito forte com ureia ($r = 1,000$). Essas associações não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$).
Fonte: Dados da pesquisa (2026).

Tabela 3 – Correlação de Spearman (r) e valores de p entre o tempo de uso do fenobarbital (meses) e os parâmetros bioquímicos no grupo 2 (G2).

Variável e unidade de medida	G2 (r)	G2 (p)
ALT (U/L)	-0,80	0,33
Bilirrubina total (mg/dL)	-1,00	0,083
Bilirrubina direta (mg/dL)	-0,95	0,167
Bilirrubina indireta (mg/dL)	-0,95	0,167
Ureia (mg/dL)	1,00	0,083
Albumina (g/dL)	0,95	0,167
Fenobarbital (mcg/mL)	-1,00	0,083

DISCUSSÃO

No presente estudo, a prevalência de 25% da raça Yorkshire Terrier foi semelhante à descrita por Heske *et al.* (2014), que sugerem influência genética na ocorrência da epilepsia idiopática em determinadas raças. Embora a literatura não estabeleça relação direta entre o fator racial e a intensidade das alterações bioquímicas hepáticas, a frequência dessa raça na amostra reforça a importância do acompanhamento clínico e laboratorial desses animais.

Em relação à caracterização etária, os animais avaliados apresentaram média de 5 anos e 10 meses, resultado semelhante ao observado por Heske *et al.* (2014), que relataram média de idade que variou entre 5,2 e 5,5 anos em cães com epilepsia. A proximidade entre os achados sugere que a faixa etária identificada neste estudo está de acordo com o perfil epidemiológico descrito na literatura para cães epiléticos.

Em relação à ALT, a tendência de correlação positiva moderada entre o tempo de uso do fenobarbital e os níveis séricos dessa enzima no G1 sugere aumento gradual da ALT conforme extensão da terapia. A ALT é uma enzima presente principalmente nos hepatócitos,

e sua elevação sérica pode ocorrer em situações de maior estímulo metabólico hepático. Segundo Müller *et al.* (2000) e Gaskill *et al.* (2005), cães submetidos ao uso prolongado de fenobarbital podem apresentar aumento das enzimas hepáticas devido à indução do sistema microsomal hepático, especialmente do citocromo P450. Além disso, a interpretação isolada da ALT deve ser realizada com cautela, uma vez que alterações hepatocelulares importantes geralmente estão associadas a alterações concomitantes de outros marcadores hepatobiliares, como as bilirrubinas. No presente estudo, a ausência de aumento proporcional da bilirrubina total e direta sugere ausência de alterações hepatobiliares importantes nos animais avaliados. Assim, os achados observados no G1 indicam que a elevação da ALT esteja mais relacionada à resposta metabólica hepática induzida pelo medicamento do que à progressão de lesão hepática significativa.

Diferentemente do observado no G1, a tendência de correlação negativa forte entre o tempo de uso do fenobarbital e os níveis séricos de ALT no G2 demonstra redução gradual dessa enzima conforme o aumento do período de tratamento. Esse comportamento pode indicar que, após exposição prolongada ao fenobarbital, os hepatócitos apresentem resposta menos intensa ao estímulo metabólico induzido pelo medicamento. De acordo com Gieger *et al.* (2000) e Gaskill *et al.* (2005), alterações enzimáticas em cães tratados com fenobarbital nem sempre estão associadas à hepatotoxicidade clinicamente relevante, podendo refletir processos adaptativos relacionados à indução enzimática hepática. Nesse contexto, os resultados observados no G2 podem ser compatíveis com mecanismos adaptativos relacionados à indução enzimática hepática.

Em relação as bilirrubinas a tendência de correlação positiva forte observada entre o tempo de uso do fenobarbital e os níveis de bilirrubina indireta, e a correlação negativa fraca observada na bilirrubina total e direta no G1 sugere ausência de evidências laboratoriais compatíveis com colestase ou comprometimento hepatobiliar importante. Segundo Müller *et al.* (2000), cães tratados com fenobarbital podem apresentar elevação das enzimas hepáticas sem alterações significativas das bilirrubinas séricas. Além disso, Willard e Tvedten (2012) descrevem que alterações isoladas das enzimas hepáticas nem sempre indicam perda funcional hepática significativa. Dessa forma, os achados observados no G1 podem estar relacionados a mecanismo adaptativos decorrentes da indução enzimática promovida pelo fármaco, sem evidências bioquímicas consistentes de comprometimento hepatobiliar relevante.

A correlação negativa muito forte entre o tempo de uso do fenobarbital e os níveis de bilirrubina total, direta e indireta no G2 reforça uma ausência de agravamento progressivo da

função hepática nos animais avaliados. Segundo Gieger e colaboradores (2000), o uso crônico do fenobarbital pode induzir alterações bioquímicas hepáticas relacionadas a indução enzimática microsomal adaptativa, sem necessariamente indicar lesão tecidual hepática. Dessa forma, os resultados observados podem ser compatíveis com respostas adaptativas ao uso prolongado do medicamento.

Além dos marcadores hepatobiliares, também foram avaliados parâmetros relacionados à função hepática, como a ureia. No G1, a tendência de correlação positiva moderada entre o tempo de uso do fenobarbital e os níveis séricos de ureia, demonstrou que o fármaco não causa diminuição da função hepática quanto a sua conversão de amônia em ureia. Segundo Stockham e Scott (2011), a ureia não deve ser interpretada isoladamente, pois seus níveis podem sofrer influência de diferentes fatores metabólicos, nutricionais e renais, no entanto em situações de comprometimento funcional hepático importante, geralmente ocorre redução da síntese hepática de ureia, e não aumento.

De maneira semelhante, no G2, a tendência de correlação positiva muito forte entre o tempo de uso do fenobarbital e os níveis séricos de ureia também não sugere comprometimento funcional hepático relevante. Além disso, os valores de albumina permaneceram predominantemente dentro dos intervalos de referência. Contudo, tanto a ureia quanto a albumina são marcadores relativamente inespecíficos da função hepática e devem ser interpretados em conjunto com outros parâmetros clínicos e laboratoriais. Segundo Kaneko *et al.* (2008) e Thrall *et al.* (2012), reduções importantes desses parâmetros tendem a ser observadas em situações de comprometimento funcional hepático mais avançado, o que não foi identificado nos animais avaliados neste estudo.

De maneira complementar, a albumina foi avaliada como marcador relacionado à capacidade de síntese hepática. Embora não tenham sido observadas associações estatisticamente significativas no G1 e tenha sido identificada tendência de correlação positiva muito forte entre o tempo de uso do fenobarbital e os níveis séricos de albumina no G2, os valores permaneceram predominantemente dentro dos intervalos de referência nos animais avaliados. Segundo Stockham e Scott (2011), reduções importantes da albumina tendem a ocorrer em situações de comprometimento hepático mais avançado, o que não foi observado neste estudo.

Entretanto, a interpretação desse parâmetro deve ser realizada com cautela, uma vez que a albumina é considerada um marcador relativamente inespecífico da função hepática e

pode sofrer influência de diversos fatores extra-hepáticos, incluindo condições nutricionais, inflamatórias e renais. Dessa forma, sua avaliação deve ser realizada em conjunto com os demais parâmetros clínicos e laboratoriais analisados.

É importante ressaltar que, embora algumas correlações tenham apresentado magnitudes moderadas a muito fortes, nenhuma delas apresentou significância estatística ($p > 0,05$). Assim, os resultados obtidos devem ser interpretados como tendências observacionais, sem possibilidade de estabelecer relações causais definitivas entre o tempo de uso do fenobarbital e os parâmetros bioquímicos avaliados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo sugerem que o uso prolongado do fenobarbital está associado a respostas metabólicas adaptativas do fígado, em vez de lesões hepáticas severas, o que indica preservação funcional do órgão nos animais avaliados. Clinicamente, a estabilidade do quadro sugere a possibilidade de equilíbrio metabólico a longo prazo e reforça que elevações isoladas de enzimas, como a ALT, devem ser interpretadas com cautela. Assim, o monitoramento clínico-laboratorial periódico permanece indispensável para correlacionar os achados com o estado geral do paciente, ajustar doses e garantir a segurança da terapia contínua.

Apesar disso, o estudo apresenta algumas limitações, especialmente o reduzido número de animais avaliados. Diante dessas limitações, recomenda-se que pesquisas futuras utilizem amostras mais amplas e adotem métodos complementares de avaliação, como ultrassonografia abdominal, elastografia hepática, análise histopatológica e biomarcadores moleculares, incluindo micro RNAs hepáticos, com o objetivo de caracterizar de forma mais detalhada os efeitos cumulativos do fenobarbital sobre o fígado.

Assim, conclui-se que a terapia antiepiléptica prolongada com fenobarbital se mostrou segura e viável nos períodos analisados. Além disso, destaca-se a importância da integração entre dados clínicos e laboratoriais para promover o uso racional do fármaco e garantir tanto o controle eficaz das crises epilépticas quanto a segurança hepática dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- BERENDT, M.; FARQUHAR, R. G.; MANDIGERS, P. J. J.; *et al.* International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. **BMC Veterinary Research**, v. 11, art. 182, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0461-2>.
- BHATTI, S. F. M.; DE RISIO, L.; MUÑANA, K. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. **BMC Veterinary Research**, v. 11, art. 176, 16 p., 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0464-z>.
- BOOTHE, D. M.; DEWEY, C. W.; 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, n. 9, p. 1073–1083, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.240.9.1073>.
- BUSH, B. M. Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais. 2. ed. São Paulo: Roca, 2004. 371 p.
- CHARALAMBOUS, M.; BRODBELT, D.; VOLK, H. A. Treatment in canine epilepsy – a systematic review. **BMC Veterinary Research**, v. 10, art. 257, 24 p., 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0257-9>.
- DEWEY, C. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. In: **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. 5. ed. Elsevier, 2012. p. 755–776.
- DE RISIO, L.; BHATTI, S.; MUÑANA, K. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 11, art. 148, 11 p., 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0462-1>.
- DEWEY, C. W.; DA COSTA, R. C. Practical guide to canine and feline neurology. 3. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2016. 554 p.

FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; FRENCH, J. A.; *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470–472, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>.

FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; FRENCH, J. A. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522–530, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.

GASKILL, C. L.; MILLER, L. M.; MATTOON, J. S.; *et al.* Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. **Veterinary Pathology**, v. 42, p. 147–160, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1354/vp.42-2-147>.

GIEGER, T. L.; HOSGOOD, G.; TABOADA, J.; WOLFSHEIMER, K. J.; MUELLER, P. B. Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 3, p. 277–281, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2000.tb01167.x>.

HESKE, L.; NØDTVEDT, A.; JÄDERLUND, K. H.; *et al.* 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. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.09.023>.

KANEKO, J. Carbohydrate Metabolism and Its Diseases. In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6. ed. Davis (CA): Academic Press, 2008. 936 p.

MÜLLER, P. B.; TABOADA, J.; HOSGOOD, G.; *et al.* Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, p. 165–171, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2000\)014%3C0165:eolpto%3E2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2000)014%3C0165:eolpto%3E2.3.co;2).

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. Fundamentos de toxicologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021. 789 p.

PAPICH, M. G. Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and Large Animal. 4. ed. St. Louis (MO): Elsevier, 2016. 933 p.

PLATT, S. R.; GAROSI, L. S. Small animal neurological emergencies. Londres: Manson Publishing, 2012. 673 p.

PLATT, S. R.; OLBY, N. J. BSAVA manual of canine and feline neurology. 4. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2014. 554 p.

PODELL, M.; VOLK, H. A.; BERENDT, M.; *et al.* 2015 ACVIM small animal consensus statement on seizure management in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 2, p. 477–490, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.13841>.

REAGAN, W. J.; ROVIRA, A. R. I.; DENICOLA, D. B. Veterinary hematology: atlas of common domestic and non-domestic species. 3. ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2019. 134 p.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology. 2. ed. Ames (IO): Blackwell Publishing, 2008. 936 p.

THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; *et al.* Veterinary hematology, clinical chemistry, and cytology. 3. ed. Ames (IO): Wiley-Blackwell, 2012. 750 p.

WATANANGURA, A.; MELLER, S.; SUCHODOLSKI, J. S.; *et al.* The effect of phenobarbital treatment on behavioral comorbidities and on the composition and function of the fecal microbiome in dogs with idiopathic epilepsy. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.933905>.

WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. Small animal clinical diagnosis by laboratory methods. 5. ed. Saint Louis (MO): Elsevier, 2012. 432 p.

ANEXO 1

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO DE PRODUÇÃO
ACADÊMICA

O(A) estudante Isadora Oliveira Coelho
do curso de Medicina Veterinária, matrícula 2022.2.0130.0021-0,
telefone: (62) 98408-7918, e-mail isadora.coelho73@gmail.com,
na qualidade de titular dos direitos autorais, em consonância com a Lei no 9.610/98 (Lei
dos Direitos do autor), autoriza a Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás)
a disponibilizar o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado
Comparação do tempo de uso crônico do fenoarbital em
coães com epilepsia com os valores séricos de ALT, Bili-
rubinas e seus fracos, albumina e uréia.
gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, por 5 (cinco) anos, conforme
permissões do documento, em meio eletrônico, na rede mundial de computadores, no
formato especificado (Texto (PDF); Imagem (GIF ou JPEG); Som (WAVE, MPEG,
AIFF, SNS); Vídeo (MPEG, MWV, AVI, QT); outros, específicos da área; para fins de
leitura e/ou impressão pela internet, a título de divulgação da produção científica gerada
nos cursos de graduação da PUC Goiás.

Goiânia, 17 de Junho de 2026.

Assinatura do(s) autor(es): Isadora Oliveira Coelho

Nome completo do autor: Isadora Oliveira Coelho

Assinatura do professor- orientador: Omulo Junior

Nome completo do professor-orientador: Omulo Junior de Paula D. Goulart