

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

**Avaliação da biomarcadores de função hepática em cães sob uso crônico de
fenobarbital**

Karolliny Dourado Nascimento
Prof^ª. Dra Camila França de Paula Orlando Goulart

Goiânia-GO
2026



Karolliny Dourado Nascimento



Avaliação da biomarcadores de função hepática em cães sob uso crônico de fenobarbital

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.

Orientador: Prof^ª. Dra Camila França de Paula Orlando Goulart

Goiânia-GO
2026

ANEXO 3

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

No dia 25/05/2026, às 15:30 horas, o(a) estudante
Karolliny Dinardo Nascimento

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 Avaliação de biomarcadores de função
hepática em cães sob curso crônico de fendabital

para a Banca de Avaliação composta pelos docentes,
Romila Rômulo de Paula Helinda Goulart (Presidente),

Thays de Campos Trentin (Membro 1) e

Gabriel de Nova Pfrimer (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.

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 Loria

Membro Convidado da Banca Avaliadora: Thays de Campos Trevisan

Membro Convidado da Banca Avaliadora: Gabriel de A. Gomes

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, fonte de toda força, sabedoria e perseverança. Sem Sua presença constante em minha vida, esta conquista não seria possível.

Expresso também minha profunda gratidão ao Programa Universidade para Todos (ProUni), pela concessão da bolsa de 100%, oportunidade que transformou minha vida e tornou possível a realização deste sonho. O acesso ao ensino superior por meio dessa política pública representa não apenas uma conquista acadêmica, mas também pessoal e profissional.

Aos meus pais, deixo meu mais sincero agradecimento por todo amor, apoio, incentivo e sacrifícios realizados ao longo da minha trajetória. Vocês são meu alicerce, meu exemplo de força e dedicação. Cada vitória minha é também de vocês, que nunca mediram esforços para que eu pudesse estudar e acreditar em um futuro melhor.

Aos meus amigos: Gabriel Cardoso, Wellington Alves, Walcy Rios, Leonardo Peres, Douglas Vieira e João Xavier, por sempre me proporcionarem risadas e companhia nos momentos difíceis. Vocês foram companheiros durante toda a minha graduação, me escutando falar de coisas que nem entendiam, por isso o meu obrigada.

À minha amiga Isabele Sá, agradeço por todos esses anos de amizade, pela paciência, pelo companheirismo e por estar ao meu lado em tantos momentos importantes. Sua presença tornou essa caminhada mais leve, mais alegre e muito mais significativa. Obrigada por me apoiar, me ouvir e nunca soltar minha mão.

Minha orientadora Dr^a Camila de França, por ter desempenhado tal função com dedicação, paciência e maestria. Meu primeiro contato com o mundo da clínica de pequenos animais foi assistir às suas aulas e por isso sou muito grata. Sonho em algum dia ser ao menos 1% boa como a senhora.

A todos que contribuíram de alguma forma com a elaboração deste trabalho e com minha jornada acadêmica, o meu obrigada, serei eternamente grata a todos.

RESUMO

A epilepsia é a desordem neurológica crônica mais comum na rotina clínica de pequenos animais, exigindo frequentemente terapia medicamentosa prolongada. Entre as opções terapêuticas, o fenobarbital destaca-se como o anticonvulsivante de primeira escolha e o mais utilizado devido à sua eficácia e baixo custo, embora seu potencial hepatotóxico exija monitoramento constante. Este estudo avaliou a hepatotoxicidade do uso crônico de fenobarbital em cães, para a análise de biomarcadores de função hepática. A amostra consistiu em oito cães epiléticos em tratamento contínuo por no mínimo seis meses. Foram mensuradas as concentrações séricas de albumina e bilirrubinas (total, direta e indireta). Os resultados indicaram que os níveis de bilirrubinas permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie. A albumina apresentou-se majoritariamente normal, com apenas um caso isolado de hipoalbuminemia leve. Não houve diferença estatística significativa relacionada ao tempo de exposição ao fármaco. Conclui-se que o uso crônico de fenobarbital não promoveu alterações relevantes nos parâmetros avaliados, sugerindo a manutenção da função hepática nos animais estudados sob as condições deste experimento.

Palavras-chave: fenobarbital; epilepsia canina; função hepática; biomarcadores hepáticos; cães.

ABSTRACT

Epilepsy is the most common chronic neurological disorder in small animal clinical practice, often requiring prolonged drug therapy. Among the therapeutic options, phenobarbital stands out as the first-choice and most widely used anticonvulsant due to its efficacy and low cost, although its hepatotoxic potential requires constant monitoring. This study evaluated the hepatotoxicity of chronic phenobarbital use in dogs through the analysis of liver function biomarkers. The sample consisted of eight epileptic dogs under continuous treatment for at least six months. Serum concentrations of albumin and bilirubins (total, direct, and indirect) were measured. The results indicated that bilirubin levels remained within the reference values for the species. Albumin levels were mostly normal, with only one isolated case of mild hypoalbuminemia. There was no significant statistical difference related to the duration of drug exposure. It is concluded that chronic use of phenobarbital did not promote relevant changes in the evaluated parameters, suggesting the maintenance of liver function in the animals studied under the conditions of this experiment.

Keywords: phenobarbital; canine epilepsy; liver function; hepatic biomarkers; dogs.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gama-glutamilttransferase
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GABAA	Receptor do Ácido Gama-Aminobutírico tipo A
SNC	Sistema Nervoso Central
KBr	Brometo de Potássio
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
IVETF	International Veterinary Epilepsy Task Force
VBC	Verde de Bromocresol
SRD	Sem raça definida
PUC	Pontificia Universidade Católica
Mg	Miligramma
dL	Decilitro
g	Gramma

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Representação esquemática de crise epiléptica generalizada, caracterizada pelo envolvimento simultâneo de ambos os hemisférios cerebrais desde o início da descarga elétrica, com propagação difusa e bilateral.....5
- Figura 2 – Representação esquemática de crise epiléptica focal, na qual a atividade elétrica anormal se origina em uma área específica de um dos hemisférios cerebrais, permanecendo inicialmente restrita a essa região.....5
- Figura 3 - Representação esquemática de crise epiléptica focal com progressão para generalização, iniciando-se em um foco localizado e posteriormente se disseminando para ambos os hemisférios cerebrais, resultando em envolvimento difuso.....5
- Figura 4 – Distribuição das raças dos cães avaliados no estudo, evidenciando uma população heterogênea, com maior frequência da raça Yorkshire e presença isolada das demais raças (Fila Brasileiro, Brazilian Pit Monster, Pinscher, Dachshund Arlequim, Bulldog Francês e SRD)....17
- Figura 5 – Distribuição etária dos pacientes incluídos no estudo, evidenciando maior frequência na faixa de 3 a 7 anos, em comparação às faixas de 1 a 3 anos e acima de 10 anos, que apresentaram menor número de indivíduos.....18
- Figura 6 - Valores de média e desvio padrão da bilirrubina indireta, bilirrubina direta, bilirrubina total e albumina sérica dos animais dos grupos G1 e G2. A) Comparação da bilirrubina indireta entre os grupos. B) Comparação da bilirrubina direta. C) Comparação da bilirrubina total. D) Comparação da albumina sérica. Os dados passaram pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk e foram analisados por meio do teste t não pareado com correção de Welch, considerando significância estatística quando $p < 0,05$20

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1- Perguntas realizadas no formulário para coleta de informações.....15

Tabela 1 – Níveis séricos de albumina, bilirrubinas (direta, indireta e total), médias e desvios-padrão de oito cães epiléticos submetidos à terapia crônica com fenobarbital.....19

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVO GERAL	02
2.1 Objetivos específicos.....	02
3 REVISÃO DE LITERATURA	03
3.1 Epilepsia	03
3.2 Fisiopatogenia.....	06
3.3 Diagnóstico.....	06
3.4 Tratamento	08
3.4.1 Fenobarbital	10
3.5 Avaliação hepática	10
3.5.1 Marcadores bioquímicos de lesão hepática	11
3.5.2 Marcadores bioquímicos de função hepática.....	12
4 MATERIAIS E MÉTODOS	14
5 RESULTADOS.....	17
6 DISCUSSÃO	21
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é a afecção neurológica mais frequente na clínica de pequenos animais, caracterizada por alterações no encéfalo que predis põem à ocorrência de crises epilépticas espontâneas e recorrentes (Chandler, 2006; Bride *et al.*, 2024). Essas crises, correspondem a descargas neuronais súbitas, intensas, recorrentes, síncronas e excessivas, geralmente autolimitantes, que causam alterações motoras, sensoriais, comportamentais e autônomas (Torres *et al.*, 2011; Berendt *et al.*, 2015).

A epilepsia é classificada principalmente por sua etiologia, sendo dividida em três tipos: a epilepsia idiopática, caracterizada pela predisposição genética do animal; epilepsia estrutural, decorrente de alterações encefálicas identificáveis e a epilepsia de causa desconhecida, quando não é possível determinar uma etiologia (Berendt *et al.*, 2015). O principal tratamento para a enfermidade é o uso de anticonvulsivantes, como o brometo de potássio, fenobarbital, levetiracetam e zonisamida, com a intenção de melhorar a qualidade de vida do animal, com o intuito de diminuir a frequência, intensidade e duração das crises (Bhatti *et al.*, 2015).

O fármaco mais utilizado para o controle e tratamento da epilepsia é o fenobarbital, que é uma droga anticonvulsivante de primeira escolha por sua capacidade de potencializar os efeitos inibitórios do neurotransmissor Ácido Gama Aminobutírico (GABA), além do seu baixo custo para melhor adesão ao tratamento (Yazar *et al.*, 2002; Trinka *et al.*, 2015). Os efeitos colaterais mais comuns do fenobarbital incluem: sedação leve, hiporexia, incoordenação motora, polidipsia e poliúria, mas esses efeitos são esperados e tendem a desaparecer após o metabolismo do animal se estabilizar ao remédio, em aproximadamente 7 a 10 dias (Carneiro *et al.*, 2018; Stabile *et al.*, 2019; Ottka *et al.*, 2021). Estudos evidenciaram que apesar de sua eficácia comprovada na redução da frequência e severidade das crises epilépticas, o fenobarbital é metabolizado principalmente pelo fígado, e sua administração prolongada pode levar ao aumento de enzimas hepáticas e indução enzimática hepatocelular, o que, em alguns casos, pode refletir efeitos adversos associados à função hepática (Müller *et al.*, 2000). No entanto, existem relatos que as alterações nos níveis séricos de biomarcadores hepáticos não podem ser atribuídas ao uso crônico do fenobarbital (Foster *et al.*, 2000).

Diante desse metabolismo predominantemente hepático e da possibilidade de alterações bioquímicas, torna-se essencial o uso de biomarcadores séricos como ferramenta de monitoramento da função hepática. A avaliação desses marcadores permite inferir alterações na capacidade metabólica, sintética e excretora do fígado (Pathan *et al.*, 2025).

Portanto, este trabalho tem como objetivo avaliar a possível hepatotoxicidade associada ao uso crônico do fenobarbital em cães, por meio da análise de biomarcadores bioquímicos indicativos de função e integridade hepática.

2 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a possível hepatotoxicidade associada ao uso crônico do fármaco fenobarbital em cães.

2.1 Objetivos específicos

- Analisar biomarcadores bioquímicos indicativos de função e integridade hepática.
- Mensurar as concentrações séricas de albumina e bilirrubinas (total, direta e indireta) em cães epiléticos sob tratamento contínuo há pelo menos seis meses.
- Verificar se a administração prolongada do fármaco promove alterações na capacidade metabólica, sintética e excretora do fígado dos animais estudados.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Epilepsia

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico caracterizado pela ocorrência de crises epiléticas recorrentes, que podem se manifestar de forma convulsiva ou não convulsiva. Essas crises apresentam natureza paroxística e resultam de descargas elétricas anormais, excessivas e síncronas de grupos neuronais no cérebro em um determinado momento (Thomas, 2010; Romero-Rosales *et al.*, 2026). Estima-se que aproximadamente 0,5% a 5,7% da população mundial de cães domésticos seja acometida pela enfermidade. No entanto, essa prevalência pode ser ainda maior, considerando as dificuldades relacionadas ao diagnóstico da doença, especialmente em casos em que as manifestações clínicas são discretas ou pouco reconhecidas pelos tutores (Uriarte & Maestro, 2016).

Ressalta-se que a associação direta entre crises epiléticas e convulsões nem sempre é apropriada, uma vez que esses termos não são sinônimos. As convulsões correspondem a manifestações clínicas caracterizadas por atividade motora involuntária, geralmente de início súbito, curta duração e caráter transitório, frequentemente com apresentação tônico-clônica. Entretanto, nem todas as convulsões estão necessariamente relacionadas a crises epiléticas ou possuem origem neurológica primária, podendo também ocorrer em decorrência de distúrbios metabólicos, tóxicos ou sistêmicos. Dessa forma, a crise epilética refere-se especificamente à manifestação clínica resultante de atividade elétrica cerebral anormal, excessiva e sincronizada, enquanto a convulsão representa apenas um dos possíveis sinais clínicos associados a esse fenômeno (Lorenz & Kornegay, 2006; Matijatko *et al.*, 2007; Berendt *et al.*, 2015; Freeman & Ives, 2020; De Lahunta *et al.*, 2021).

Considerando a complexidade da enfermidade, diversos sistemas de classificação foram propostos com o objetivo de padronizar o diagnóstico e a descrição das crises epiléticas. Na medicina humana, a *International League Against Epilepsy* estabeleceu critérios de classificação baseados principalmente na semiologia das crises e em sua etiologia, permitindo uma abordagem mais sistematizada para a identificação e categorização dos diferentes tipos de epilepsia (Fisher *et al.*, 2017).

De forma semelhante, na medicina veterinária, a classificação da epilepsia foi padronizada pela *International Veterinary Epilepsy Task Force*, que estabeleceu critérios diagnósticos e categorias etiológicas específicas para a doença em cães. De acordo com essa proposta, a epilepsia canina pode ser subdividida em três categorias principais de acordo com

a etiologia: epilepsia idiopática, epilepsia estrutural e epilepsia de origem desconhecida anteriormente denominada criptogênica (Berendt *et al.*, 2015).

A epilepsia idiopática caracteriza-se pela ocorrência de crises epiléticas recorrentes na ausência de alterações estruturais no encéfalo ou de distúrbios metabólicos que justifiquem as manifestações clínicas, sendo frequentemente associada a uma possível origem genética e observada principalmente em cães jovens. A epilepsia estrutural, por sua vez, está relacionada à presença de lesões identificáveis no sistema nervoso central, como neoplasias, encefalites, traumatismos cranioencefálicos, malformações congênitas ou eventos vasculares, capazes de desencadear a atividade epilética. Já a epilepsia de causa desconhecida refere-se aos casos em que o animal apresenta crises epiléticas recorrentes, porém não há evidências suficientes para classificá-las como idiopáticas ou estruturais, seja pela ausência de alterações detectáveis nos exames realizados ou por limitações diagnósticas (Berendt *et al.*, 2015).

Além da classificação etiológica, a epilepsia canina também pode ser categorizada de acordo com a semiologia das crises epiléticas. Segundo o *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*, as crises podem ser classificadas em crises generalizadas (figura 1), crises focais (figura 2) e crises focais com evolução para generalizadas (figura 3). As crises focais originam-se em uma região específica de um hemisfério cerebral e podem manifestar-se por sinais motores, autonômicos ou comportamentais, podendo ocorrer com ou sem alteração do estado de consciência. As crises generalizadas, por sua vez, envolvem ambos os hemisférios cerebrais desde o início, sendo geralmente caracterizadas por manifestações motoras bilaterais, como rigidez muscular, movimentos tônico-clônicos e perda de consciência. Já as crises focais com evolução para generalizadas iniciam-se de forma localizada e posteriormente se disseminam para ambos os hemisférios cerebrais, resultando em manifestações clínicas generalizadas (Platt & Olby 2014, p. 118–119).

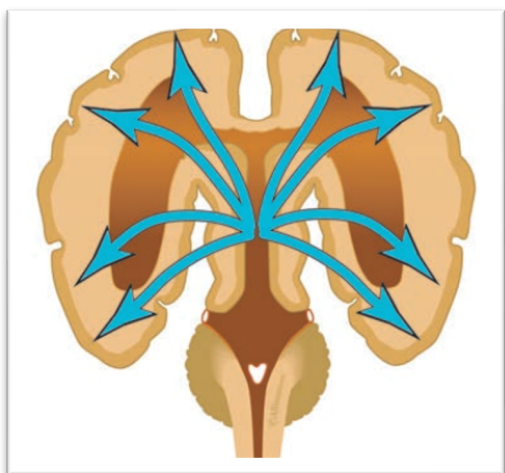


Figura 1 - Representação esquemática de crise epiléptica generalizada, caracterizada pelo envolvimento simultâneo de ambos os hemisférios cerebrais desde o início da descarga elétrica, com propagação difusa e bilateral.

Fonte: Adaptado de Platt & Olby (2014).

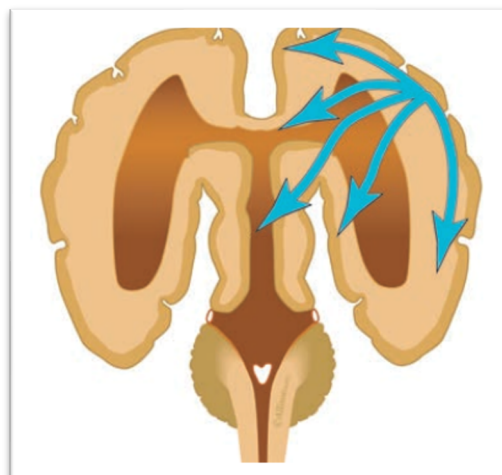


Figura 2 – Representação esquemática de crise epiléptica focal, na qual a atividade elétrica anormal se origina em uma área específica de um dos hemisférios cerebrais, permanecendo inicialmente restrita a essa região.

Fonte: Adaptado de Platt & Olby (2014).

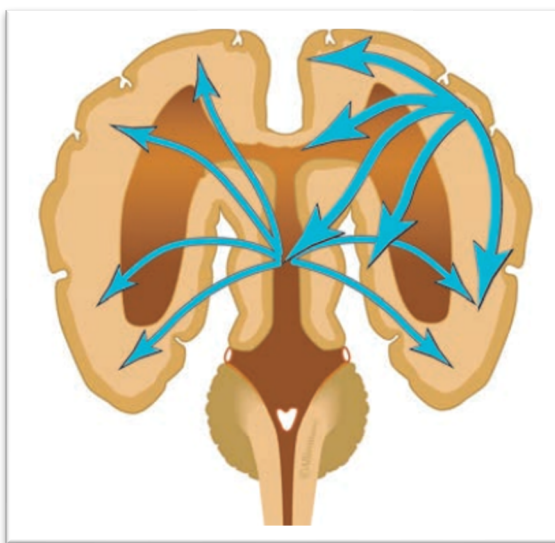


Figura 3 - Representação esquemática de crise epiléptica focal com progressão para generalização, iniciando-se em um foco localizado e posteriormente se disseminando para ambos os hemisférios cerebrais, resultando em envolvimento difuso.

Fonte: Adaptado de Platt & Olby (2014).

3.2 Fisiopatogenia

A ocorrência das crises epiléticas está relacionada a uma alteração no equilíbrio das sinapses excitatórias e inibitórias, presentes no sistema nervoso central (SNC). Em condições normais, a atividade dos neurônios é regulada pelo equilíbrio entre neurotransmissores excitatórios, principalmente o glutamato, e neurotransmissores inibitórios, como o ácido gama-aminobutírico (GABA). Quando esse equilíbrio é alterado, ocorre aumento da excitabilidade neuronal, o que favorece a geração de descargas elétricas excessivas e sincronizadas, características das crises epiléticas (Czuczwar *et al.*, 2022). Os estímulos capazes de desencadear essas descargas podem variar em intensidade e natureza, estimulando diferentes áreas do SNC. Na maioria dos casos, entretanto, as crises apresentam caráter autolimitante, com duração de segundos a poucos minutos (Carneiro *et al.*, 2018).

O cérebro apresenta um limiar específico para o desencadeamento de crises epiléticas, o qual pode variar entre os indivíduos. Esse limiar é influenciado por fatores genéticos, fenotípicos e ambientais (Torres, 2011). Em cães hígidos, os neurônios mantêm uma diferença estável de potencial elétrico entre o meio intracelular e extracelular, além de limiares mais altos para a geração de potenciais de ação, o que contribui para evitar a ocorrência de hiperexcitabilidade neuronal.

A crise epilética ocorre quando há falha nos mecanismos de inibição, especialmente aqueles mediados pelo sistema GABAérgico. O neurotransmissor GABA desempenha papel fundamental na modulação da excitabilidade do SNC, atuando por meio de receptores específicos que promovem a hiperpolarização da membrana neuronal e dificultam a propagação de impulsos nervosos. Quando esse sistema inibitório se torna insuficiente ou apresenta alterações funcionais, pode ocorrer despolarização exacerbada dos neurônios e propagação de descargas elétricas anormais entre redes neuronais, que favorece o surgimento das crises epiléticas (Bagley, 2015; De Lahunta *et al.*, 2021; Czuczwar *et al.*, 2022).

3.3 Diagnóstico

O diagnóstico da epilepsia canina representa um desafio na prática clínica, visto que não há um exame específico capaz de confirmá-la de forma isolada, sendo necessária a associação de diferentes avaliações clínicas e exames complementares para sua identificação (Berendt *et al.*, 2015). Nesse contexto, a anamnese detalhada é uma etapa fundamental, devendo incluir informações sobre a idade de início das crises, frequência, duração, características dos episódios, presença de sinais autonômicos ou comportamentais, período pós-ictal e possíveis

fatores desencadeantes, contribuindo para a distinção entre epilepsia idiopática e crises secundárias a outras condições (Podell *et al.*, 2016).

A realização do exame neurológico completo também é indispensável, preferencialmente no período interictal, uma vez que a presença de alterações neurológicas persistentes pode indicar comprometimento estrutural do sistema nervoso central (De Risio *et al.*, 2015). Para auxiliar na condução do raciocínio clínico, o sistema DAMNIT-V (Degenerativo, Anomalia, Metabólico, Neoplásico, Nutricional, Infeccioso, Inflamatório, Idiopático, Iatrogênico, Tóxico, Traumático ou Vascular) é amplamente utilizado, permitindo a organização das possíveis causas de doenças neurológicas (Martins *et al.*, 2013).

A avaliação dos diagnósticos diferenciais é essencial, uma vez que episódios convulsivos podem estar relacionados a diversas condições além da epilepsia primária. Entre as causas extracranianas, destacam-se alterações metabólicas, como hipoglicemia, disfunções hepáticas e desequilíbrios eletrolíticos, além de intoxicações, que podem desencadear crises reativas (Thomas, 2010; Platt & Olby, 2014). Por outro lado, as causas intracranianas incluem alterações estruturais, como neoplasias, malformações congênitas, doenças inflamatórias ou infecciosas, como a cinomose, além de traumas e distúrbios vasculares, frequentemente associados à presença de déficits neurológicos no período entre as crises (De Risio *et al.*, 2015; Berendt *et al.*, 2015). Também é importante considerar condições que podem simular crises epiléticas, como síncope e alterações vestibulares, que podem ser confundidas com convulsões (Podell *et al.*, 2016).

Exames laboratoriais básicos, como hemograma, perfil bioquímico e urinálise, são importantes para excluir causas sistêmicas. Nos casos em que há suspeita de comprometimento intracraniano, exames de imagem, especialmente a ressonância magnética, são indicados por sua alta sensibilidade na identificação de alterações encefálicas (Thomas, 2010; De Risio *et al.*, 2015). A análise do líquido cefalorraquidiano também pode ser necessária, principalmente quando há suspeita de processos inflamatórios ou infecciosos do sistema nervoso central (De Risio *et al.*, 2015).

Outro ponto relevante no processo diagnóstico é o acompanhamento longitudinal do paciente, uma vez que a repetição das crises, a resposta ao tratamento e a evolução dos sinais clínicos auxiliam na confirmação da epilepsia e na exclusão progressiva de outras causas. Registros feitos pelos tutores, como vídeos dos episódios, frequência das crises, tempo de duração e comportamento do animal antes e após o evento, podem fornecer informações

importantes para o médico veterinário, sobretudo quando o episódio não é presenciado durante a consulta.

No entanto, a grande variabilidade das manifestações clínicas, associada à limitação de acesso a exames complementares mais avançados, podem dificultar o diagnóstico da epilepsia canina tanto para médicos veterinários quanto para tutores, o que pode retardar o início do tratamento adequado (Uriarte & Maestro, 2016). Dessa forma, a adoção de uma abordagem sistematizada e criteriosa é fundamental para aumentar a precisão diagnóstica e proporcionar um manejo clínico mais eficiente desses pacientes (Podell *et al.*, 2016).

3.4 Tratamento

Como a fisiopatogenia principal da epilepsia é a falta de inibição ou o aumento da excitação das células neurais, o principal tratamento é por meio de drogas anticonvulsivantes que agem no sítio dos receptores Ácido Gama Aminobutírico subtipo A (GABAA) para potencializar e prolongar a abertura do canal receptor GABA aumentando sua disponibilidade na fenda sináptica levando a hiperpolarização neuronal o que eleva o limiar de disparo neuronal e reduz a descarga elétrica excessiva (Torres, 2011; Watanangura *et al.*, 2022).

A decisão de iniciar o tratamento deve considerar a frequência das crises, a ocorrência de crises em agrupamento, episódios de status epilepticus, gravidade das manifestações clínicas e impacto na qualidade de vida do animal e do tutor. O objetivo terapêutico, na maioria dos casos, não é necessariamente eliminar completamente todas as crises, mas reduzir sua frequência, duração e intensidade, mantendo o paciente com o menor número possível de efeitos adversos. Por isso, o tratamento da epilepsia exige acompanhamento contínuo, ajuste individualizado das doses e reavaliação periódica da resposta clínica.

O fenobarbital destaca-se como um dos anticonvulsivantes mais consolidados na medicina veterinária, sendo amplamente empregado tanto como terapia inicial quanto no manejo de longo prazo da epilepsia canina. Seu mecanismo de ação está relacionado à potencialização da neurotransmissão inibitória mediada pelo GABA, além de promover estabilização da atividade elétrica neuronal, contribuindo para o controle das crises epilêpticas (Podell, 2004; Thomas, 2010). Esse fármaco apresenta início de ação relativamente rápido e boa previsibilidade terapêutica, o que favorece sua utilização na prática clínica (Boothe, 2015).

Dentre as opções de terapia na neurologia veterinária o brometo de potássio (KBr) mantém-se como um dos fármacos de eleição. Esse fármaco atua na estabilização da membrana neuronal por competir com íons cloreto nos canais neuronais, o que contribui para a redução da

excitabilidade das células nervosas e, conseqüentemente, para a diminuição da frequência das crises epilêpticas (Boothe, 2015). No contexto clínico, o KBr é frequentemente associado ao fenobarbital em cães com epilepsia idiopática refratária à monoterapia convencional (Podell *et al.*, 2016). Entretanto, sua ação terapêutica é gradual, podendo levar várias semanas até que níveis séricos adequados sejam alcançados (Boothe, 2015).

Outro anticonvulsivante amplamente empregado na medicina veterinária é o levetiracetam. Diferentemente de muitos anticonvulsivantes tradicionais, esse medicamento atua modulando a proteína da vesícula sináptica SV2A, que participa do processo de liberação de neurotransmissores nas sinapses neuronais (Thomas, 2010). Ao interferir na liberação sináptica, o fármaco diminui a atividade elétrica anormal no cérebro, além de apresentar raras interações medicamentosas e efeitos adversos reduzidos em comparação aos barbitúricos (Podell *et al.*, 2016; Charalambous *et al.*, 2020). No entanto, sua eficácia pode ser limitada quando utilizado isoladamente, sendo mais indicado como terapia adjuvante em alguns casos (Charalambous *et al.*, 2020).

Mais recentemente, a imepitoína tem sido utilizada no tratamento da epilepsia idiopática em cães, principalmente em países europeus. Esse fármaco atua como agonista parcial dos receptores GABAA, promovendo efeito anticonvulsivante com menor potencial de sedação quando comparado aos barbitúricos e benzodiazepínicos tradicionais (Rundfeldt; Löscher, 2014). Estudos clínicos indicam que a imepitoína pode ser eficaz no controle das crises epilêpticas, sendo utilizada principalmente como terapia inicial em alguns casos de epilepsia idiopática (Charalambous *et al.*, 2020). No entanto, esse fármaco ainda não se encontra disponível no Brasil.

Além da escolha do fármaco, o sucesso terapêutico depende da adesão do tutor ao protocolo prescrito, da administração em horários regulares e da realização de exames de monitoramento. Em pacientes tratados com fenobarbital, a avaliação periódica das concentrações séricas do medicamento e de parâmetros hepáticos é especialmente importante, devido ao metabolismo predominantemente hepático do fármaco e ao risco de indução enzimática ou hepatotoxicidade em terapias prolongadas.

Dessa forma, o manejo terapêutico da epilepsia canina pode envolver diferentes classes de anticonvulsivantes, utilizados isoladamente ou em associação, dependendo da resposta clínica do paciente, da frequência das crises e da presença de possíveis efeitos adversos (Podell *et al.*, 2016). A escolha do protocolo terapêutico deve ser individualizada, levando em

consideração as características clínicas do animal, a gravidade da doença e a resposta ao tratamento instituído (Berendt *et al.*, 2015).

3.4.1 Fenobarbital

O fenobarbital é considerado o fármaco anticonvulsivante de primeira escolha no tratamento da epilepsia em cães, sendo amplamente utilizado devido à sua elevada eficácia clínica e boa tolerabilidade (Charalambous *et al.*, 2020). Esse fármaco pertence à classe dos barbitúricos e atua principalmente aumentando a ação inibitória do GABA no sistema nervoso central, reduzindo a propagação das descargas neuronais responsáveis pelas crises epiléticas (Podell, 2004; Thomas, 2010). Além disso, o fenobarbital apresenta perfil farmacocinético favorável em cães, com meia-vida relativamente longa, permitindo a administração geralmente a cada 12 horas, o que facilita a adesão ao tratamento por parte dos tutores (Faleiro *et al.*, 2023).

Outro fator que contribui para o amplo uso do fenobarbital na medicina veterinária, especialmente em países como o Brasil, é seu custo relativamente baixo quando comparado a anticonvulsivantes mais recentes, tornando-o uma opção terapêutica acessível e eficaz para o manejo da epilepsia canina (Podell, 2004). Estudos indicam que aproximadamente 60 a 80% dos cães epiléticos apresentam redução significativa da frequência das crises quando tratados adequadamente com fenobarbital em monoterapia (Charalambous *et al.*, 2020).

Entretanto, alguns pacientes podem apresentar controle inadequado das crises ou desenvolver efeitos adversos relacionados ao uso prolongado do fenobarbital, como sedação, polifagia, poliúria, polidipsia e, em casos mais raros, hepatotoxicidade (Thomas, 2010; Podell *et al.*, 2016). Nesses casos, pode ser necessário o ajuste da dose ou a associação com outros fármacos anticonvulsivantes, caracterizando a terapia combinada (Podell *et al.*, 2016).

3.5 Avaliação hepática

A avaliação laboratorial do sistema hepatobiliar é um pilar central na clínica veterinária, uma vez que o fígado desempenha funções metabólicas essenciais, incluindo a síntese de proteínas, armazenamento de nutrientes, metabolismo de carboidratos e lipídios, além da biotransformação e excreção de substâncias endógenas e exógenas. Clinicamente, as alterações hepáticas são detectadas por um painel bioquímico que distingue, essencialmente, a integridade celular da capacidade funcional orgânica (Stockham & Scott, 2011).

3.5.1 Marcadores bioquímicos de lesão hepática

As enzimas hepáticas são ferramentas essenciais na identificação de injúrias que afetam o parênquima ou os canais de excreção de bile. Essas proteínas encontram-se no interior das células do fígado ou fixadas às membranas celulares e, em condições normais, apresentam uma circulação mínima na corrente sanguínea. Entretanto, processos que causam danos aos hepatócitos ou a obstrução do fluxo da bile levam à liberação dessas moléculas ou ao estímulo de sua produção, elevando seus valores nos exames laboratoriais (Center, 2007; Kaneko & Harvey & Bruss, 2008; Thrall *et al.*, 2015).

É fundamental destacar que o aumento dessas enzimas sinaliza a ocorrência de uma lesão celular, mas não reflete diretamente a capacidade de síntese ou a reserva funcional do órgão (Stockham & Scott, 2011; Thrall *et al.*, 2015).

A Alanina Aminotransferase (ALT) destaca-se como o marcador de maior especificidade para o parênquima hepático em pequenos animais. Localizada no citoplasma, sua atividade sérica aumenta proporcionalmente ao número de hepatócitos afetados, embora não ofereça uma correlação direta com a reversibilidade da lesão ou com a reserva funcional do órgão (Thrall *et al.*, 2015). Em contraste, a Aspartato Aminotransferase (AST), embora presente no fígado, possui isoenzimas em tecidos musculares e eritrócitos. Sua elevação concomitante à ALT reforça a origem hepática, enquanto aumentos isolados sugerem frequentemente injúria muscular (Stockham & Scott, 2011).

No que tange aos processos colestáticos, a Fosfatase Alcalina (FA) e a Gama-glutamilttransferase (GGT) são os principais marcadores de indução. A FA é uma enzima de membrana cujo aumento em cães pode derivar de colestase, indução por fármacos ou deposição óssea em animais jovens. Já a GGT apresenta maior especificidade para o epitélio biliar e é um indicador precoce de hiperplasia e obstrução extra-hepática, sendo particularmente diagnóstico em felinos e grandes animais (Stockham & Scott, 2011; Thrall *et al.*, 2015).

Em cães submetidos à terapia prolongada com fenobarbital, a avaliação periódica desses marcadores assume papel fundamental no monitoramento da segurança terapêutica. O fenobarbital é um potente indutor de enzimas microsossomais hepáticas e pode promover aumento sérico principalmente da FA e, em menor intensidade, da ALT, mesmo na ausência de lesão hepatocelular significativa. Dessa forma, a interpretação dos resultados laboratoriais deve considerar o histórico terapêutico do paciente, pois elevações enzimáticas isoladas nem sempre indicam hepatotoxicidade verdadeira, podendo representar indução enzimática decorrente do uso contínuo do fármaco (Center, 2007; Nelson & Couto, 2015).

3.5.2 Marcadores bioquímicos de função hepática

Diferente dos marcadores de lesão, que indicam danos estruturais imediatos às células, as provas de função hepática avaliam a capacidade real do fígado em processar compostos e sintetizar moléculas essenciais. O fígado possui uma reserva funcional considerável, o que implica que alterações significativas nesses parâmetros são geralmente observadas apenas quando a perda de massa do parênquima é severa, frequentemente excedendo 70% da capacidade total do órgão (Stockham & Scott, 2011).

Esses testes fundamentam-se em três pilares principais: a síntese de proteínas e outros compostos, a capacidade de conjugação e a eficiência na excreção de substâncias da circulação. Entre os analitos mais relevantes para essa análise estão a bilirrubina e a albumina, que refletem, respectivamente, a competência excretora e a capacidade de produção proteica. Além destes, a avaliação funcional é complementada pela mensuração de ácidos biliares, colesterol, ureia e glicose, que fornecem uma visão abrangente do estado metabólico e da integridade do órgão (Thrall *et al.*, 2015).

A bilirrubina consiste no principal pigmento biliar derivado da degradação de hemácias senescentes pelo sistema fagocítico mononuclear. Na circulação, a fração não conjugada (indireta) viaja ligada à albumina por ser insolúvel em água, dependendo da integridade dos hepatócitos para sua captação e posterior conversão em bilirrubina conjugada (direta) por meio do ácido glicurônico. Quando ocorre falha nos mecanismos de excreção biliar ou incapacidade de processamento celular, os níveis séricos elevam-se, podendo resultar na deposição de pigmento nos tecidos, fenômeno conhecido como icterícia (Stockham & Scott, 2011; Thrall *et al.*, 2015).

Em relação à albumina, trata-se da principal proteína plasmática sintetizada exclusivamente no fígado, desempenhando papel crucial na regulação da pressão oncótica e no transporte de ligantes. Visto que possui uma meia-vida longa, a hipoalbuminemia decorrente de falência hepática é um marcador de cronicidade, indicando que a capacidade de síntese proteica está severamente exaurida. Portanto, reduções nos níveis de albumina em pacientes hepatopatas costumam corroborar um prognóstico mais reservado, uma vez que evidenciam a incapacidade de manutenção do equilíbrio osmótico e metabólico (Stockham & Scott, 2011; Willard & Tvedten, 2012).

As provas de coagulação, especialmente o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), também integram a avaliação da função hepática, pois grande parte dos fatores de coagulação é sintetizada pelos hepatócitos. O TP avalia principalmente as vias extrínseca e comum da coagulação, enquanto o TTPA avalia as vias intrínseca e comum. Em doenças hepáticas avançadas, a redução da síntese desses fatores pode prolongar esses tempos, indicando comprometimento da capacidade sintética do fígado. Além disso, como alguns fatores possuem meia-vida curta, alterações em TP e TTPA podem surgir antes de mudanças evidentes em proteínas de meia-vida mais longa, como a albumina, sendo úteis na avaliação de hepatopatias graves e no risco de sangramentos (Stockham & Scott, 2011; Thrall *et al.*, 2015).

Ademais, os ácidos biliares são sintetizados nos hepatócitos a partir do colesterol e constituem um dos indicadores funcionais mais sensíveis da medicina veterinária. A mensuração de suas concentrações, especialmente em testes dinâmicos de jejum e pós-prandial, reflete a eficiência da circulação entero-hepática. Elevações significativas são comumente associadas a desvios vasculares portossistêmicos ou à colestase, evidenciando uma falha do fígado em remover essas substâncias do sangue portal após a reabsorção intestinal (Thrall *et al.*, 2015).

O metabolismo da ureia e da glicose também fornece dados cruciais sobre o estado funcional do órgão. O fígado é o sítio primário de conversão da amônia em ureia, portanto, concentrações reduzidas de ureia sérica, na ausência de outras causas, podem indicar insuficiência hepática severa. Da mesma forma, a hipoglicemia pode se manifestar em estágios terminais de falência do parênquima, uma vez que o órgão perde a capacidade de realizar a gliconeogênese e de manter os estoques de glicogênio necessários para a homeostase energética (Stockham & Scott, 2011; Thrall *et al.*, 2015).

Por fim, a dosagem de colesterol atua como um marcador complementar na diferenciação de patologias hepatobiliares. Sendo o fígado o centro de síntese e de excreção biliar desta molécula, as variações séricas podem seguir caminhos opostos conforme a patogenia: enquanto a hipocolesterolemia costuma indicar uma falha sintética grave em doenças crônicas, a hipercolesterolemia é frequentemente detectada em processos de obstrução biliar, nos quais a via normal de eliminação do colesterol está comprometida (Stockham & Scott, 2011).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), sob o protocolo nº 1459211025, o que garante que todos os procedimentos adotados estejam em conformidade com os princípios éticos aplicáveis à experimentação animal na medicina veterinária.

A pesquisa foi conduzida com cães atendidos provenientes de um serviço especializado em neurologia veterinária localizado na cidade de Goiânia, Goiás. Inicialmente foi disponibilizado um formulário para os responsáveis legais de animais que possuíam diagnóstico sugestivo de epilepsia e que utilizam o fenobarbital como principal fármaco antiepilético. O questionário foi desenvolvido com o objetivo de coletar informações relevantes sobre o histórico clínico dos animais, tempo de uso do fenobarbital, dose administrada, possíveis alterações clínicas observadas durante o tratamento e se fazia uso de outros medicamentos, para critério de exclusão (Quadro 1). Após a análise das respostas, os animais que atenderam aos critérios previamente estabelecidos foram selecionados para a participação no estudo. Das 14 respostas (100%) ao formulário, apenas 10 animais (71,43%) atendiam aos critérios de inclusão.

Quadro 1- Perguntas que foram disponibilizadas em formulário para os responsáveis legais dos animais para coleta de informações como forma de verificação dos critérios de inclusão no estudo.

1	Nome do paciente
2	Raça
3	Idade
4	Nome do responsável pelo paciente
5	Telefone para contato
6	Você autoriza a participação do seu animal no estudo? Todos os exames de avaliação de lesão e função do fígado serão sem custo nenhum e os dados do seu animal ficará em sigilo.
7	Há quanto tempo o paciente faz uso de fenobarbital?
8	Qual a dose de fenobarbital o paciente utiliza?
9	Qual a frequência?
10	Já realizou dosagem de fenobarbital?
11	O paciente foi atendido por qual tipo de profissional?
12	O paciente quando começou a apresentar crises realizou algum desses exames complementares para descobrir a causa?
13	O paciente toma algum outro remédio associado ao fenobarbital? Se sim, quais?
14	O paciente teve alguma outra enfermidade enquanto está/estava no tratamento de fenobarbital?

Fonte: Dados da pesquisa, 2026.

Como critérios de inclusão, os cães deveriam estar em tratamento crônico do fármaco por um período mínimo de seis meses, com administração do fenobarbital duas vezes ao dia. Foram excluídos aqueles que faziam uso adjacente de outros medicamentos que poderiam interferir diretamente nas bioquímicas séricas avaliadas, principalmente as de função e lesão hepática.

Após a triagem, os animais selecionados foram submetidos à coleta de sangue, realizada após jejum alimentar de 10 a 12 horas, com o intuito de reduzir interferências metabólicas nos resultados laboratoriais. Para o procedimento, os cães foram devidamente contidos e realizou-se punção da veia jugular, escolhida por proporcionar uma coleta mais segura e eficiente.

Previamente à venopunção, foi feita a antissepsia local com álcool, mas evitou-se a retirada de pelos dos animais.

Foram coletados aproximadamente 5 mL de sangue por meio de seringa estéril. Em seguida, as amostras foram acondicionadas em um tubo contendo gel ativador de coágulo, destinado à obtenção de soro. Os tubos com gel ativador foram protegidos da luz com papel alumínio, para preservar a estabilidade e integridade da amostra.

Após a identificação das amostras, o material foi encaminhado ao Laboratório de Patologia Clínica da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás) para processamento. No laboratório, as amostras foram centrifugadas por cinco minutos a 2.500 rotações por minuto, permitindo a separação das frações de soro e plasma. Durante o processamento, outro paciente foi excluído do estudo pois a amostra estava intensamente lipêmica o que gerou inconsistência dos resultados.

As amostras dos oito animais selecionados foram então transferidas para microtubos do tipo *ependorf* e armazenadas a -20°C até a realização dos exames. As análises laboratoriais foram realizadas com o uso de kits comerciais padronizados (Bioclin® – Quibasa Bioclin, Belo Horizonte, MG), por meio de metodologias cinéticas e colorimétricas a 37°C , com leitura em analisador bioquímico automático BM-200 (Vytra Diagnósticos, São Paulo, Brasil), conforme as instruções do fabricante.

A concentração de albumina foi mensurada pelo método colorimétrico do verde de bromocresol (VBC). A bilirrubina total foi mensurada por método colorimétrico baseado na reação de acoplamento com diclorofenil diazônio, enquanto a bilirrubina direta foi quantificada por método colorimétrico utilizando diclorofenil diazônio tetrafluoroborato. A concentração de bilirrubina indireta foi obtida por cálculo, correspondente à diferença entre a bilirrubina total e a bilirrubina direta.

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística descritiva e avaliados quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. A partir dessa verificação, foram aplicados testes paramétricos, utilizando-se o teste t não pareado com correção de Welch. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software GraphPad Prism 8, adotando-se o cálculo do valor de $p < 0,05$ para significância estatística.

5 RESULTADOS

Os resultados apresentados a seguir referem-se à análise dos dados obtidos por meio de questionário aplicado a tutores de cães em tratamento com fenobarbital. Após a exclusão de alguns pacientes que não atendiam aos critérios estabelecidos, foi realizada análise estatística descritiva da amostra final, considerando variáveis como raça, idade, tempo de uso do fenobarbital, dose, frequência de administração, além de outros aspectos clínicos e terapêuticos relevantes. Esses dados foram organizados e analisados com o objetivo de caracterizar o perfil dos pacientes e avaliar o manejo terapêutico adotado nos casos estudados.

Em relação à raça dos pacientes (figura 4), observou-se uma população heterogênea, com predominância da raça Yorkshire, o que representa 25% ($n=2$) da amostra. As demais raças foram representadas individualmente por um animal cada, correspondendo a 12,5% ($n=1$), sendo elas: Fila Brasileiro, Brazilian Pit monster, Pinscher, Dachshund Arlequim, Bulldog Francês e SRD.

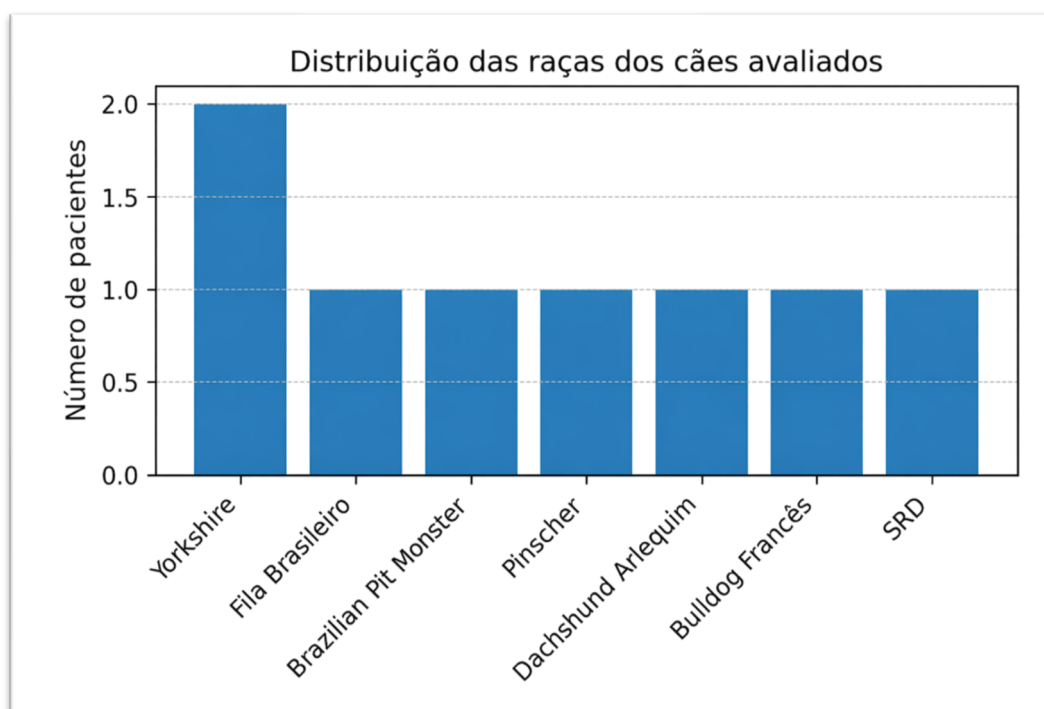


Figura 4 – Gráfico demonstrativo da distribuição das raças dos cães incluídos no estudo de avaliação da toxicidade do fenobarbital em cães.

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

Quanto à idade dos pacientes (figura 5), observou-se média de 5,86 anos, mediana de 4,5 anos, com idade mínima de 1 ano e 11 meses e máxima de 12 anos. A maior parte dos pacientes encontrava-se na fase adulta, com predominância de animais entre 3 e 7 anos de idade. Apenas um animal foi classificado como idoso (12 anos), enquanto um paciente encontrava-se próximo da fase jovem, com 1 ano e 11 meses.

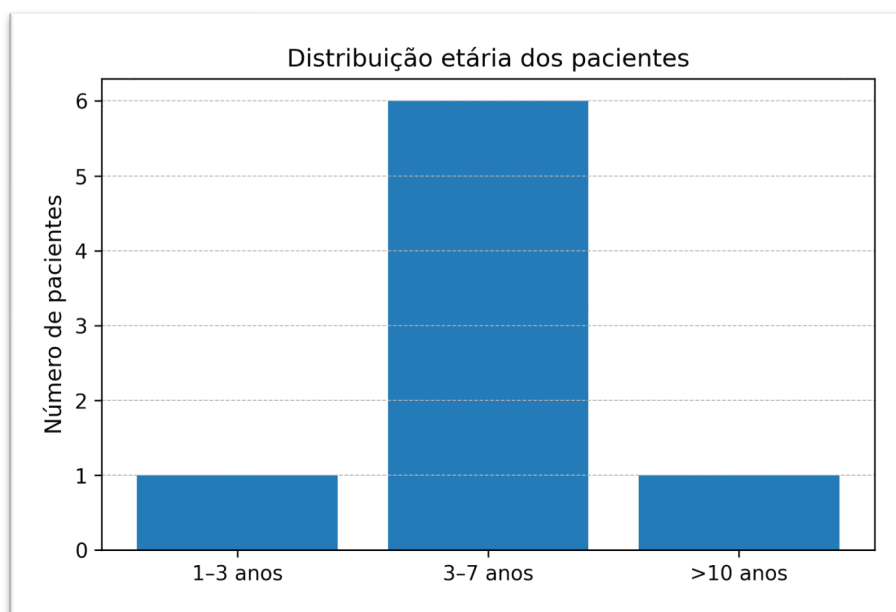


Figura 5 – Distribuição etária dos pacientes incluídos no estudo.
Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

Em relação ao tempo de uso do fenobarbital, observou-se distribuição semelhante entre os grupos. Quatro pacientes (50%) faziam uso do medicamento entre 1 e 2 anos, enquanto os outros quatro pacientes (50%) utilizavam o fármaco há mais de 2 anos.

Quanto à dose de fenobarbital, observou-se variação entre os pacientes avaliados. Foram relatadas doses entre 2,5mg/kg e 10mg/kg. Em relação à frequência de administração do fenobarbital, observou-se que todos os pacientes (100%) recebiam o medicamento a cada 12 horas.

Quanto à realização da dosagem sérica de fenobarbital, observou-se 75% dos pacientes havia realizado o exame de monitoramento terapêutico. Em relação ao tipo de profissional responsável pelo atendimento, todos os pacientes foram acompanhados por médico veterinário especializado em neurologia. Quanto à realização de exames de imagem avançado para investigação da causa das crises epilépticas, observou-se que 75% dos pacientes realizaram

exames como tomografia computadorizada ou ressonância magnética enquanto 25% dos pacientes não realizaram investigação diagnóstica adicional.

Em relação ao uso de medicamentos associados ao fenobarbital, 62,5% dos animais não utilizavam medicações adicionais. Entre os que utilizavam (32,5%), todos utilizavam brometo de potássio como adjuvante no controle das crises epiléticas.

Quanto à ocorrência de outras enfermidades durante o tratamento com fenobarbital os pacientes não apresentaram alterações clínicas relevantes. Entretanto, foram relatados alguns casos isolados, incluindo histórico de hemoparasitose, alergias cutâneas e incontinência urinária.

Quanto as bioquímicas de avaliação de função hepáticas, os níveis séricos de bilirrubinas direta e indireta mantiveram-se dentro dos intervalos de referência para a espécie, enquanto a bilirrubina total apresentou média discretamente inferior aos valores de normalidade. A albumina sérica permaneceu predominantemente dentro dos padrões fisiológicos, com exceção do paciente oito, que exibiu hipoalbuminemia leve.

Tabela 1- Níveis séricos de albumina, bilirrubinas (direta, indireta e total), médias e desvios-padrão de oito cães epiléticos submetidos à terapia crônica com fenobarbital.

Paciente	Bilirrubina Total	Bilirrubina Indireta	Bilirrubina Direta	Albumina
1	0,06	0,05	0,01	3,0
2	0,05	0,03	0,02	3,1
3	0,09	0,06	0,06	AI*
4	0,10	0,03	0,07	2,6
5	0,04	0,02	0,02	3,1
6	0,11	0,06	0,05	3,4
7	0,07	0,04	0,03	3,0
8	0,08	0,04	0,04	2,5
Valores de Referência	0,1-0,6 mg/dL	0,01-0,5 mg/dL	0,06-0,3 mg/dL	2,6-3,3 g/dL
Desvio Padrão	0,024495	0,014577	0,021213203	0,310145895
Média	0,075	0,04125	0,0375	2,92

Fonte: Dados da pesquisa, 2026.

*Amostra insuficiente

Quando subdividimos os grupos em Grupo 1 (faz uso de fenobarbital entre um e dois anos) e grupo 2 (usa há mais de dois anos), podemos comparar o efeito do tempo de uso do fármaco e as alterações encontradas das bioquímicas analisadas (Figura 6).

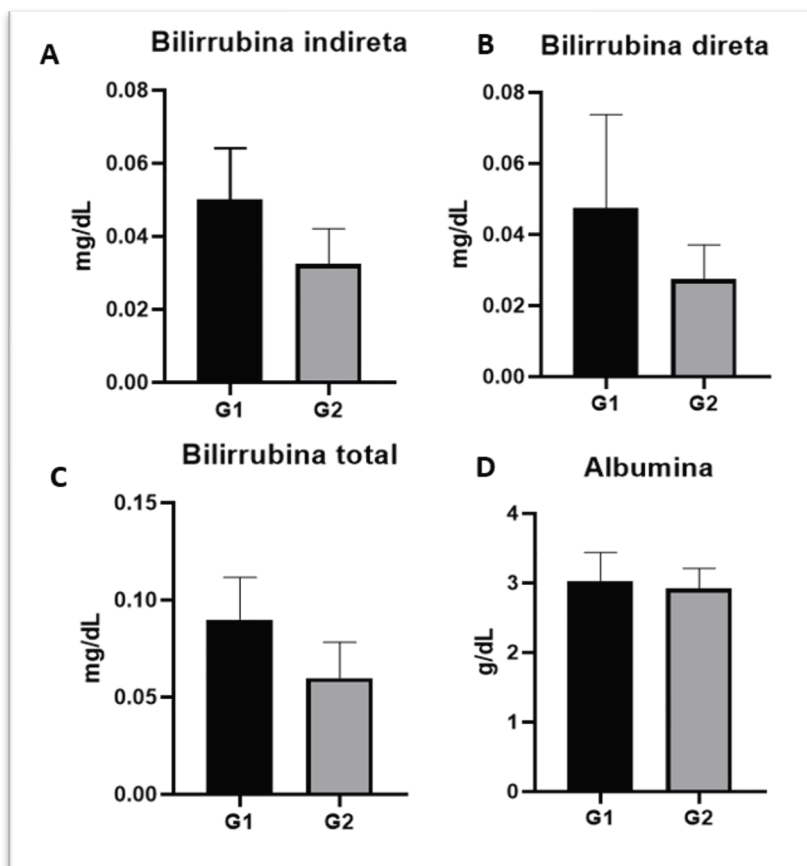


Figura 6 - Valores de média e desvio padrão da bilirrubina indireta, bilirrubina direta, bilirrubina total e albumina sérica dos animais dos grupos G1 e G2. A) Comparação da bilirrubina indireta entre os grupos. B) Comparação da bilirrubina direta. C) Comparação da bilirrubina total. D) Comparação da albumina sérica.

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

Nos animais do G1, a bilirrubina indireta apresentou média de $0,050 \pm 0,017$ enquanto no G2 a média foi de $0,032 \pm 0,015$. Apesar da diferença observada entre os grupos, esta não foi estatisticamente significativa ($p = 0,0863$). Em relação à bilirrubina direta, os animais do G1 apresentaram média de $0,0475 \pm 0,024$, enquanto no G2 a média foi de $0,0275 \pm 0,024$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,2029$). Para a bilirrubina total, observou-se que os animais do G1 apresentaram média de $0,090 \pm 0,028$, enquanto no G2 a média foi de $0,060 \pm 0,028$. Apesar da tendência de valores mais elevados no G1, essa

diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,0781$). Com relação à albumina sérica, no G1 verificou-se média de $3,03 \pm 0,52$ enquanto no G2 a média foi de $2,93 \pm 0,45$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,6929$).

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, o questionário disponibilizado aos representantes legais dos animais permitiu traçar uma correlação direta entre o perfil epidemiológico da amostra e o manejo terapêutico da epilepsia canina, com ênfase na monitoração da segurança hepática frente ao uso crônico do fenobarbital. A heterogeneidade racial observada, com predominância do Yorkshire Terrier condiz com o perfil epidemiológico descrito por Dewey e da Costa (2017). É relevante para validar a segurança do fármaco em diferentes fenótipos, abrangendo desde raças *toy* até animais de grande porte, como o Fila Brasileiro. Além disso, algumas raças apresentam maior predisposição ao desenvolvimento de epilepsia idiopática, incluindo Yorkshire Terrier, Border Collie, Pastor Alemão, Labrador Retriever e Beagle, evidenciando a influência genética na doença (Berendt *et al.*, 2008; Heske *et al.*, 2014).

Além disso, a administração do fármaco em intervalos de 12 horas, observada em 100% da amostra, é fundamental para a estabilidade da concentração plasmática, reduzindo o risco de danos hepatocelulares por picos de concentração, conforme preconizado pelo *International Veterinary Epilepsy Task Force* (Berendt *et al.*, 2015).

No que diz respeito à caracterização da faixa etária, os dados observados neste estudo corroboram o perfil epidemiológico clássico da epilepsia canina. A maioria dos animais analisados iniciou a terapia com fenobarbital na fase adulta, o que coincide com a janela de manifestação da epilepsia idiopática, geralmente compreendida entre 1 e 5 anos de idade (Dewey & Da Costa, 2017). Segundo Podell e colaboradores (2016), cães que apresentam as primeiras crises epiléticas nesta faixa etária são frequentemente diagnosticados com epilepsia de origem genética ou desconhecida, uma vez que animais muito jovens, menos de 6 meses, costumam estar associados a distúrbios metabólicos ou malformações congênitas, enquanto o início tardio, entre 6 e 7 anos, acende o alerta para processos neoplásicos ou degenerativos.

A amplitude posológica observada nesta amostra (2,5 mg/kg a 10 mg/kg) reflete a necessidade de individualização terapêutica preconizada pela literatura. De acordo com Podell *et al.* (2016), embora a dose inicial padrão seja de 2,5 a 3 mg/kg a cada 12 horas, a variação na resposta clínica e a farmacocinética individual exigem ajustes frequentes. A utilização de doses

no limite superior (10 mg/kg) sem a correspondente monitoração dos níveis séricos em parte dos pacientes representa um desafio clínico, visto que o fenobarbital possui uma janela terapêutica estreita.

A ausência da dosagem plasmática do fármaco, relatada em alguns casos deste estudo, é uma limitação comum na rotina veterinária, muitas vezes devido a restrições financeiras dos responsáveis legais ou ausência de acompanhamento médico veterinário. Contudo, conforme alertado pelo Berendt *et al.* (2008) o monitoramento é o único meio capaz de distinguir a indução enzimática de uma hepatotoxicidade real. Sem a mensuração dos níveis séricos, o clínico baseia-se exclusivamente em marcadores bioquímicos e sinais clínicos, o que pode atrasar a detecção de danos incipientes. No entanto, a preservação dos biomarcadores neste estudo indica que o regime de monoterapia apresentou uma margem de segurança satisfatória para o grupo amostral.

Um ponto determinante na análise é o tempo de uso do fenobarbital em relação a função hepática. Os resultados obtidos quanto à estabilidade dos níveis séricos de albumina e bilirrubinas, mesmo sob terapia prolongada, convergem com os achados de diversos autores na literatura veterinária. Segundo Nelson e Couto (2015), o fenobarbital é um potente indutor das enzimas microssomais hepáticas, processo que frequentemente eleva a atividade sérica de enzimas como a Fosfatase Alcalina (FA) e a Alanina Aminotransferase (ALT), sem que isso indique, obrigatoriamente, uma falência funcional do órgão.

A manutenção da albumina dentro dos padrões de normalidade na amostra, corrobora o estudo de Müller *et al.* (2017), que ao avaliarem cães epiléticos por períodos superiores a 12 meses, não observaram redução significativa na produção proteica, fato que sugere que o parênquima hepático mantém sua integridade funcional em regimes de monoterapia bem monitorados. A hipoalbuminemia leve observada em um único exemplar da amostra pode estar associada a variações individuais ou fatores extra-hepáticos, não sendo suficiente para caracterizar hepatotoxicidade medicamentosa no grupo.

Em relação às bilirrubinas, a preservação de valores dentro ou abaixo dos limites de referência é um indicativo de que a capacidade de conjugação e excreção hepática não foi comprometida. Conforme pontuam Ettinger, Feldman e Côté (2017), a elevação de bilirrubinas em pacientes sob uso de fenobarbital é um evento raro e geralmente associado a casos de peculiaridade hepática ou sobredosagem crônica severa, e não ao tempo de uso isolado. A tendência de redução na bilirrubina total observada em animais com mais de dois anos de tratamento pode, inclusive, ser reflexo da própria indução enzimática, que otimiza o

metabolismo e a excreção deste pigmento, hipótese também levantada por Bunch et al. (1982) em estudos clássicos sobre a farmacologia do fármaco.

É importante ressaltar, contudo, que a ausência de alterações significativas nestes parâmetros pode estar atrelada à baixa sensibilidade desses biomarcadores para detecção precoce. A albumina, devido à sua meia-vida prolongada em cães, costuma declinar apenas quando o dano funcional já compromete cerca de 70% do parênquima (Nelson; Couto, 2015). Portanto, embora a função hepática pareça preservada, a literatura sugere que marcadores de extravasamento citosólico (ALT) e de colestase (FA), juntamente com a mensuração de ácidos biliares, seriam sentinelas mais precoces para monitorar o dano hepatocelular incipiente (Ettinger & Feldman & Côté, 2017; Müller *et al.*, 2017).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo cumpriu o objetivo de avaliar a hepatotoxicidade funcional associada ao uso crônico do fenobarbital em cães com epilepsia idiopática. A análise dos biomarcadores bioquímicos revelou que, sob as condições deste experimento, o fármaco não promoveu alterações significativas na função hepática dos animais avaliados.

A manutenção dos níveis de bilirrubinas totais e frações dentro dos intervalos de referência, somada à estabilidade dos níveis de albumina na quase totalidade da amostra, indica que a capacidade de síntese, conjugação e excreção do fígado permaneceu preservada. Tais achados sugerem que, embora o fenobarbital seja um potente indutor enzimático e possua potencial hepatotóxico descrito na literatura, a monoterapia nas doses administradas apresentou uma margem de segurança clínica satisfatória para o controle das crises epiléticas no grupo estudado.

Entretanto, as limitações deste trabalho, como o tamanho reduzido da amostra e a avaliação exclusiva de parâmetros funcionais, impedem a generalização dos resultados para toda a população canina. A ausência de alterações na albumina e bilirrubinas não exclui necessariamente a existência de lesões hepatocelulares leves ou em estágio inicial, dada a elevada reserva funcional do órgão.

Portanto, conclui-se que o monitoramento contínuo por meio de exames laboratoriais periódicos e a correlação com sinais clínicos permanecem indispensáveis na rotina do médico veterinário. Sugere-se, para estudos futuros, a inclusão de biomarcadores de lesão (como ALT

e FA) e exames de imagem em uma amostra populacional mais abrangente, para que se obtenha uma compreensão ainda mais detalhada dos efeitos de longo prazo deste anticonvulsivante.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAGLEY, R. S. Fundamentals of veterinary clinical neurology. **Ames: Blackwell Publishing**, 2005.

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, p. 182, 2015. DOI: 10.1186/s12917-015-0461-2.

BHATTI, S. F. M.; DE RISIO, L.; MUÑANA, K. et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. **BMC Veterinary Research**, v. 11, p. 176, 2015. DOI: 10.1186/s12917-015-0464-z.

BOOTHE, D. M. Anticonvulsant therapy in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 28, n. 2, p. 411-448, 1998. DOI: 10.1016/S0195-5616(98)82011-1.

BRIDE, M. E.; SAMARANI, F.; GRANT, L. E. et al. Canine epilepsy/seizure occurrence in primary care and referral populations: a look into the epidemiology across countries. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 11, p. 1455468, 2024. DOI: 10.3389/fvets.2024.1455468.

BUNCH, S. E.; BALDWIN, B. H.; HORNBUCKLE, W. E. et al. Compromised hepatic function in dogs treated with anticonvulsant drugs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 181, n. 4, p. 357-362, 1982.

CARNEIRO, A. A.; HASHIZUME, E. Y.; ELIAS, B. C. Epilepsia idiopática em cães. **Ciência Veterinária UniFil**, v. 1, n. 1, p. 68-83, 2018.

CENTER, S. A. Interpretation of liver enzymes. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 37, n. 2, p. 297-333, 2007. DOI: 10.1016/j.cvsm.2006.11.009.

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.

CHARALAMBOUS, M.; SHIVAPOUR, S. K.; BRODBELT, D. C. et al. Antiepileptic drugs' tolerability and safety: a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 12, p. 79, 2016. DOI: 10.1186/s12917-016-0703-y.

CZUCZWAR, S. J. (ed.). **Epilepsy**. Brisbane: Exon Publications, 2022. ISBN: 9780645332049.

DE LAHUNTA, A.; GLASS, E.; KENT, M. **De Lahunta's veterinary neuroanatomy and clinical neurology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2021.

DE RISIO, L.; BHATTI, S.; MUÑANA, K. et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 11, p. 148, 2015. DOI: 10.1186/s12917-015-0462-1.

DEWEY, C. W. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 36, n. 5, p. 1107-1127, 2006. DOI: 10.1016/j.cvsm.2006.05.005.

DEWEY, C. W.; DA COSTA, R. C. **Practical guide to canine and feline neurology**. 3. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2015.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat**. 8. ed. St. Louis: Elsevier, 2017.

FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; FRENCH, J. A. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017. DOI: 10.1111/epi.13670.

FOSTER, S. F.; CHURCH, D. B.; WATSON, A. D. J. Effects of phenobarbitone on serum biochemical tests in dogs. **Australian Veterinary Journal**, v. 78, n. 1, p. 23-26, 2000. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2000.tb10350.x.

FREEMAN, P. M.; IVES, E. A practical approach to neurology for the small animal practitioner. **Hoboken: Wiley-Blackwell**, 2020.

HESKE, L.; NØDTVEDT, A.; HULTIN JÄDERLUND, K. 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. DOI: 10.1016/j.tvjl.2014.09.023.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. Clinical biochemistry of domestic animals. 6. ed. **San Diego: Academic Press**, 2008.

LORENZ, M. D.; KORNEGAY, J. N. **Neurologia veterinária**. 4. ed. Barueri: Manole, 2006.

MARTINS, B. C.; MELO, E. G. Localização das lesões neurológicas. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, n. 69, p. 28-38, 2013.

MATIJATKO, V.; KIŠ, I.; VNUK, D. et al. Magnetic resonance as a part of a broad approach to seizures in dog: two cases of hydrocephalus in dogs with cluster seizures. **Veterinarski Arhiv**, v. 77, n. 5, p. 377-386, 2007.

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, n. 2, p. 165-171, 2000. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2000.tb02231.x.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

OTTKA, C.; WEBER, C.; MÜLLER, E. et al. Serum NMR metabolomics uncovers multiple metabolic changes in phenobarbital-treated dogs. **Metabolomics**, v. 17, n. 6, p. 54, 2021. DOI: 10.1007/s11306-021-01803-5.

PATHAN, N. K.; MOHAMMED, N.; SINGH, R. et al. Serum biochemical alterations in dogs affected by hepatic dysfunction in Jaipur, Rajasthan, **India**. **Archives of Current Research International**, v. 25, n. 7, p. 307-316, 2025. DOI: 10.9734/acri/2025/v25i71335.

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

PODELL, M. Seizures in dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 34, n. 5, p. 1171-1189, 2004. DOI: 10.1016/j.cvsm.2004.05.006.

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. DOI: 10.1111/jvim.13841.

ROMERO-ROSALES, F. D.; SEGOVIA-GÓMEZ, J. A.; LECHUGA DE BLAS, C. R. et al. Uso de la Passiflora incarnata como tratamiento complementario en la epilepsia idiopática canina. **Boletín de Ciencias Agropecuarias del ICAP**, v. 12, n. 23, p. 62-69, 2026. DOI: 10.29057/icap.v12i23.15416.

RUNDFELDT, C.; LÖSCHER, W. The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. **CNS Drugs**, v. 28, n. 1, p. 29-43, 2014. DOI: 10.1007/s40263-013-0129-z.

STABILE, F.; BERNARDINI, M.; BEGHELLI, V. et al. Epileptic seizure frequency and semiology in dogs with idiopathic epilepsy after initiation of imepitoin or phenobarbital monotherapy. **The Veterinary Journal**, v. 249, p. 53-57, 2019. DOI: 10.1016/j.tvjl.2019.05.007.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

THOMAS, W. B. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 1, p. 161-179, 2010. DOI: 10.1016/j.cvsm.2009.09.007.

THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W. et al. **Veterinary hematology and clinical chemistry**. 2. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2015.

TORRES, B. B. J.; et al. Atualização em epilepsia canina. **Medvets: Revista Científica de Medicina Veterinária**, 2011.

TRINKA, E.; HÖFLER, J.; LEITINGER, M. et al. Pharmacotherapy for status epilepticus. **Drugs**, v. 75, n. 13, p. 1499-1521, 2015. DOI: 10.1007/s40265-015-0454-2.

URIARTE, A.; MAESTRO SAIZ, I. Canine versus human epilepsy: are we up to date? **Journal of Small Animal Practice**, v. 57, n. 3, p. 115-121, 2016. DOI: 10.1111/jsap.12437.

WATANANGURA, A.; MELLER, S.; FARHAT, N. 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. DOI: 10.3389/fvets.2022.933905.

WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. **Small animal clinical diagnosis by laboratory methods**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2012.

YAZAR, E.; DEMIR, O.; ELMAS, M. et al. **Phenobarbital effects on brain and liver tissues enzyme activity in Balb/C mice**. **Acta Veterinaria Brno**, v. 71, n. 3, p. 309-312, 2002. DOI: 10.2754/avb200271030309.

ANEXO 1

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO DE PRODUÇÃO
ACADÊMICA

O(A) estudante Karolliny Dourado Nascimento
do curso de Medicina Veterinária, matrícula 2022.1.0130.0360-1,
telefone: 62 99339-7752, e-mail Karollinydourado03@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
Avaliação de biomarcadores de função hepática
em cães sob o uso crônico de fenobarbital.

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); Video (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, 16 de junho de 2026

Assinatura do(s) autor(es): Karolliny Dourado Nascimento

Nome completo do autor: Karolliny Dourado Nascimento

Assinatura do professor-orientador: Omila Suma

Nome completo do professor-orientador: Omila Suma de P. D. Goulart