

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

**RELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DO  
FENOBARBITAL E PARÂMETROS BIOQUÍMICOS HEPÁTICOS EM  
CÃES EM TRATAMENTO CRÔNICO.**

Caroliny Venâncio Foquim

Profa. Dra. Camila França de Paula O. Goulart

Goiânia-GO

2026



CAROLINY VENÂNCIO FOQUIM



i

## **RELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DO FENOBARBITAL E PARÂMETROS BIOQUÍMICOS HEPÁTICOS EM CÃES EM TRATAMENTO CRÔNICO**

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 – Goiás

2026



## ANEXO 3

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

No dia 27/05/2026, às 15:30 horas, o(a) estudante Caroline Venancio Fagundes, 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 Relação entre a concentração sérica do lindarbitol e parâmetros bioquímicos hepáticos em cães para a Banca de Avaliação composta pelos docentes, Lamilo Lopes de Paula Ribeiro Goulart (Presidente), Thays de Campos Trentin (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 Sampaio de P. J. Goulart

Membro Convidado da Banca Avaliadora: Sap Martins Oliveira

Membro Convidado da Banca Avaliadora: Thays de Campos Trentin

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por Sua misericórdia e por conduzir minha trajetória, permitindo-me compartilhar esta caminhada com pessoas e animais que fazem parte da minha vida. Em especial, a São Francisco de Assis, pelo amparo de todas as dificuldades.

Aos meus pais, Antônio Carlos Foquim e Marlene Venâncio, pelo esforço, apoio e incentivo constantes, que tornaram possível a realização deste sonho. À minha avó, Maria Vani Pereira, por ser exemplo de força, dignidade e resiliência.

Ao meu companheiro de vida, Luiz Augusto de Paula, pela parceria, respeito e amor ao longo dessa caminhada.

Aos amigos construídos durante a trajetória acadêmica, pelo apoio, companheirismo e momentos que tornaram essa jornada mais leve. Em especial Isadora Oliveira e Alice Assunção, por terem sido minha serotonina em meio a tanta endorfina.

Aos professores da Universidade, pela dedicação, compromisso com a formação acadêmica e ética profissional, e por acreditarem no futuro da Medicina Veterinária. Em especial, aos professores Dr. Marlos Castanheira e Dr. Iago Oliveira, pelas palavras de apoio e pelo exemplo em docência.

Ao Programa Universidade para Todos (ProUni), pelo apoio concedido por meio da bolsa integral de estudos, possibilitando a realização da minha formação acadêmica.

À professora Dra. Camila França, pela orientação, paciência, confiança e apoio durante o desenvolvimento deste trabalho, por acreditar em mim e por permitir que eu participasse do projeto de iniciação científica que, posteriormente, deu origem a este trabalho. Serei eternamente grata pela oportunidade.

À professora Ma. Thays Trentin, por aceitar o convite para participar da banca e por ser exemplo de como a docência pode ser leve, sem perder a seriedade.

Por fim, aos animais que marcaram minha trajetória e despertaram em mim o desejo de seguir a Medicina Veterinária, em especial Bobi e Sansão (*in memoriam*), Julieta e Simba.

## RESUMO

A epilepsia é uma das enfermidades neurológicas crônicas mais frequentes na clínica de pequenos animais, sendo o fenobarbital um dos principais fármacos anticonvulsivantes utilizados no tratamento dessa condição em cães. Apesar de sua eficácia terapêutica, seu uso pode estar associado a alterações hepáticas, o que torna indispensável o acompanhamento laboratorial desses pacientes. O presente estudo teve como objetivo avaliar a relação entre a concentração sérica de fenobarbital e parâmetros bioquímicos indicativos de lesão e função hepática em cães submetidos ao tratamento crônico com esse fármaco. Foram avaliados oito cães em uso contínuo de fenobarbital há pelo menos seis meses, por meio da dosagem sérica do medicamento e da análise de parâmetros laboratoriais, como alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama-glutamilttransferase (GGT), albumina, bilirrubinas totais e frações, colesterol, glicose e ureia. A análise estatística foi realizada utilizando o coeficiente de correlação de Spearman. Observou-se correlação positiva muito forte entre as concentrações séricas de fenobarbital e a ALT, correlação positiva forte com a GGT e correlação negativa forte com a albumina. Não foram observadas correlações estatisticamente significativas com AST, bilirrubina total, colesterol, glicose ou ureia. Os resultados indicam que o uso crônico do fenobarbital pode estar associado a alterações bioquímicas hepáticas específicas, que envolvem tanto a integridade hepatocelular quanto a função sintética do fígado. Conclui-se que o monitoramento periódico da concentração sérica de fenobarbital, aliado à avaliação integrada dos parâmetros hepáticos, é fundamental para a condução segura e individualizada do tratamento anticonvulsivante em cães.

**Palavras-chave:** anticonvulsivantes, epilepsia, hepatotoxicidade.

## ABSTRACT

Epilepsy is one of the most frequent chronic neurological diseases in small animal practice, and phenobarbital is one of the main anticonvulsant drugs used to treat this condition in dogs. Despite its therapeutic efficacy, its use may be associated with hepatic alterations, making laboratory monitoring indispensable for these patients. This study aimed to evaluate the relationship between serum phenobarbital concentration and biochemical parameters indicative of liver injury and function in dogs undergoing chronic treatment with this drug. Eight dogs on continuous use of phenobarbital for at least six months were evaluated by measuring serum drug levels and analyzing laboratory parameters, such as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (GGT), albumin, total bilirubin and fractions, cholesterol, glucose, and urea. Statistical analysis was performed using Spearman's correlation coefficient. A very strong positive correlation was observed between serum phenobarbital concentrations and ALT, a strong positive correlation with GGT, and a strong negative correlation with albumin. No statistically significant correlations were observed with AST, total bilirubin, cholesterol, glucose, or urea. The results indicate that the chronic use of phenobarbital may be associated with specific hepatic biochemical alterations, involving both hepatocellular integrity and the synthetic function of the liver. It is concluded that periodic monitoring of serum phenobarbital concentration, combined with an integrated evaluation of hepatic parameters, is essential for the safe and individualized management of anticonvulsant treatment in dogs.

**Keywords:** anticonvulsants, epilepsy, hepatotoxicity.



**LISTA DE FIGURAS**

|                                                                                                                |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Figura 1 - Receptores de glutamato no SNC geralmente responsáveis pela excitação de neurônios associados ..... | 9 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 - Questionário estruturado aplicado aos responsáveis legais dos cães em uso crônico de fenobarbital .....                                        | 16 |
| Tabela 1 - Valores séricos das enzimas indicativas de lesão hepática em cães em tratamento crônico com fenobarbital .....                                 | 19 |
| Tabela 2 - Parâmetros séricos indicativos da função hepática de cães em tratamento crônico com fenobarbital .....                                         | 19 |
| Tabela 3 - Concentração sérica de fenobarbital em cães submetidos ao tratamento crônico .....                                                             | 20 |
| Tabela 4 – Correlações entre os níveis séricos do fenobarbital e os parâmetros ALT, GGT, FA, Albumina, Ureia, Colesterol, AST e Bilirrubinas totais ..... | 21 |

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

|         |                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------|
| µg/ml   | Microgramas por mililitro                             |
| ALT     | Alanina aminotransferase                              |
| AST     | Aspartato aminotransferase                            |
| CEUA    | Comitê de Ética no Uso de Animais                     |
| FA      | Fosfatase alcalina                                    |
| g/dL    | Gramas por decilitro                                  |
| GABA    | Ácido gama-aminobutírico                              |
| GABA-A  | Receptor GABA subtipo A                               |
| GGT     | Gama-glutamilttransferase                             |
| GOD-PAP | Método enzimático glicose oxidase-peroxidase          |
| IFCC    | <i>International Federation of Clinical Chemistry</i> |
| LCR     | Líquido cefalorraquidiano                             |
| mcg/mL  | Microgramas por mililitro                             |
| mg/dL   | Miligramas por decilitro                              |
| mg/kg   | Miligrama por quilograma                              |
| P450    | Citocromo P450 (sistema enzimático microssomal)       |
| SNC     | Sistema nervoso central                               |
| TCLE    | Termo de consentimento livre e esclarecido            |
| U/L     | Unidades por litro                                    |
| T4      | Tiroxina                                              |
| TSH     | Hormônio estimulante da tireoide                      |

## Sumário

|                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>LISTA DE FIGURAS.....</b>                                                   | <b>ix</b> |
| <b>LISTA DE QUADROS E TABELAS .....</b>                                        | <b>x</b>  |
| <b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....</b>                                    | <b>xi</b> |
| <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                        | <b>1</b>  |
| 1.1. Objetivos .....                                                           | 2         |
| 1.1.1. Objetivo geral.....                                                     | 2         |
| 1.1.2. Objetivos específicos .....                                             | 2         |
| <b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                                              | <b>2</b>  |
| 2.1. Epilepsia.....                                                            | 2         |
| 2.1.1. Sinais clínicos.....                                                    | 3         |
| 2.1.2. Diagnóstico .....                                                       | 4         |
| 2.1.3. Tratamento .....                                                        | 5         |
| 2.2. Fenobarbital.....                                                         | 7         |
| 2.2.1. Farmacologia.....                                                       | 7         |
| 2.2.2. Farmacodinâmica .....                                                   | 8         |
| 2.2.3. Farmacocinética .....                                                   | 9         |
| 2.2.4. Efeitos adversos .....                                                  | 9         |
| 2.3. Bioquímicas séricas aplicadas à avaliação hepática.....                   | 10        |
| 2.3.1. Bioquímicas séricas relacionadas à lesão hepatocelular e colestase..... | 10        |
| 2.3.2. Bioquímicas séricas relacionadas à função hepática.....                 | 11        |
| 2.4. Hepatotoxicidade associada ao uso de fenobarbital em cães .....           | 12        |
| <b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>                                                | <b>14</b> |
| <b>RESULTADOS .....</b>                                                        | <b>17</b> |
| <b>DISCUSSÃO .....</b>                                                         | <b>22</b> |
| <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                               | <b>26</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                        | <b>26</b> |

## INTRODUÇÃO

A epilepsia constitui uma das enfermidades neurológicas crônicas mais frequentemente diagnosticadas na clínica de pequenos animais. Caracteriza-se pela ocorrência de crises convulsivas recorrentes e não provocadas, resultantes de descargas elétricas excessivas e síncronas no córtex encefálico, com manifestações que podem envolver alterações motoras, comportamentais e autonômicas, a depender da área cerebral afetada (Fisher *et al.*, 2005; Chandler, 2006; Berendt *et al.*, 2015).

O manejo clínico da epilepsia visa reduzir a frequência, a intensidade e a duração das crises para promover melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos e segurança aos responsáveis. Nesse contexto, o fenobarbital permanece como um dos fármacos anticonvulsivantes de primeira escolha na medicina veterinária de pequenos animais, indicado para o controle das crises em cães com epilepsia idiopática ou sintomática (Berendt *et al.*, 2015; Platt & Olby., 2015; Dewey & da Costa, 2016).

O uso crônico do fenobarbital induz enzimas hepáticas, acelera o seu próprio metabolismo e reduz a sua meia-vida ao longo do tempo, o que justifica a necessidade de monitorização terapêutica e de ajustes de dose durante o tratamento. Nesse contexto, no acompanhamento de pacientes submetidos ao tratamento prolongado com fenobarbital, a avaliação laboratorial da função hepática e de possíveis alterações torna-se fundamental, devido à centralidade do fígado no metabolismo do fármaco e ao potencial de indução enzimática, o qual pode mascarar ou mimetizar alterações bioquímicas séricas (Carneiro *et al.*, 2018; Ferroni *et al.*, 2020).

Parâmetros bioquímicos como fosfatase alcalina (FA), gama-glutamilttransferase (GGT), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) são amplamente utilizados na avaliação de alterações hepatocelulares e biliares, enquanto marcadores como albumina, bilirrubinas e frações, colesterol, glicose e ureia fornecem informações complementares sobre a função sintética, metabólica e excretora do fígado. Contudo, alterações

isoladas em parâmetros bioquímicos hepáticos nem sempre refletem dano estrutural significativo ao parênquima hepático, podem representar respostas adaptativas decorrentes da indução enzimática associada ao uso crônico de fenobarbital, sem necessariamente indicar hepatotoxicidade clinicamente relevante. Nesse contexto, a investigação da relação entre a concentração sérica do fármaco e o conjunto dos marcadores bioquímicos hepáticos mostra-se fundamental, pois permite diferenciar mecanismos adaptativos do organismo de sinais de comprometimento funcional ou lesão hepatocelular (Müller *et al.*, 2000; Center, 2007; Kaneko *et al.*, 2008).

Embora existam evidências sobre os efeitos do fenobarbital no perfil bioquímico de cães, como alterações enzimáticas e metabólicas associadas ao uso prolongado (Müller *et al.*, 2000; Boothe, 2012), ainda são escassos os estudos que avaliam, de forma integrada, as concentrações plasmáticas do fármaco e suas possíveis correlações com parâmetros laboratoriais hepáticos. Essa lacuna justifica a necessidade de pesquisas que integrem monitorização farmacocinética e bioquímica clínica no ambiente da prática veterinária real.

## **1.1.Objetivos**

### **1.1.1.Objetivo geral**

Avaliar a influência dos níveis séricos de fenobarbital sobre os parâmetros laboratoriais de função e lesão hepática de cães submetidos ao uso crônico do fármaco.

### **1.1.2. Objetivos específicos**

1. Mensurar os níveis séricos de fenobarbital em cães e submetidos ao uso crônico do fármaco.
2. Avaliar os valores séricos das enzimas hepáticas indicativas de lesão (ALT, FA e GGT) e de função hepática (glicose, bilirrubina com frações, albuminas e colesterol) de cães em tratamento com fenobarbital.
3. Investigar possíveis correlações entre os níveis séricos de fenobarbital e as alterações observadas nos marcadores de função e lesão hepática.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1.Epilepsia**

A epilepsia é definida como um distúrbio cerebral caracterizado por interrupções anormais, imprevisíveis e recorrentes da função cerebral, decorrentes de descargas elétricas excessivas e sincrônicas dos neurônios que se manifestam clinicamente por meio de crises epiléticas. Essas crises estão entre as afecções neurológicas mais frequentemente observadas

na clínica de pequenos animais e podem ser convulsivas ou não convulsivas e manifestar-se de diferentes formas, variando quanto à intensidade, duração e recorrência, e pode durar segundos ou minutos e apresentar variações ao longo do tempo (Fisher *et al.*, 2005; Lorenz & Kornegay, 2006; Chandler, 2006; Torres *et al.*, 2011).

A epilepsia pode ser classificada, de acordo com sua etiologia, em três categorias principais: idiopática, quando não se identifica uma causa específica; sintomática, resultante de alterações estruturais no cérebro; e criptogênica, considerada provavelmente sintomática, porém sem etiologia claramente determinada (Berendt *et al.*, 2015).

A epilepsia idiopática, também denominada primária, é caracterizada pela ocorrência de crises recorrentes nas quais não são identificadas alterações funcionais ou morfológicas que justifiquem o surgimento das mesmas. Por outro lado, a epilepsia secundária ou sintomática refere-se às crises convulsivas de causas conhecidas, que pode decorrer de processos infecciosos, inflamatórios, degenerativos, alterações metabólicas, neoplásicas, intoxicações, malformações, traumas ou alterações vasculares e hemorrágicas. Já na epilepsia criptogênica ou provavelmente sintomática, suspeita-se de alterações neurológicas que não puderam ser diagnosticadas até o momento (Thomas, 2010; Berendt *et al.*, 2015; Dewey & da Costa, 2016).

### **2.1.1. Sinais clínicos**

Quando se aborda a epilepsia, é comum associá-la diretamente às convulsões. Entretanto, é importante diferenciar os termos utilizados e não os correlacionar à mesma ideia, uma vez que eles não representam necessariamente o mesmo fenômeno. A convulsão corresponde a um sinal clínico decorrente de alterações no telencéfalo, que pode manifestar-se por alterações motoras ou não motoras. Já o termo crise refere-se a um evento agudo, transitório e de curta duração, que pode ou não estar acompanhado de convulsões. Dessa forma, nem todas as crises apresentam manifestações convulsivas. Entre os episódios não convulsivos podem ser citadas crises vestibulares, síncope, narcolepsia, catalepsia, tremores involuntários e episódios de fraqueza aguda (Nelson & Couto, 2015).

As crises epiléticas podem ser classificadas em focais ou generalizadas. As crises focais geralmente se manifestam por contrações rítmicas e envolvem músculos da face e, na maioria das vezes, não cursam com perda de consciência. Sua duração pode variar e estão associadas a alterações localizadas na região cortical do encéfalo. Além das contrações faciais, podem ocorrer outros sinais motores, como movimentos de cabeça, piscar repetitivo e movimentos de mastigação. Também podem estar presentes sinais autonômicos, como diarreia,

sialorreia e êmese, bem como alterações comportamentais, como agitação, ansiedade e possíveis manifestações alucinatórias (Devinsky, 2004; Thomas, 2010; Ferroni *et al.*, 2020).

Por sua vez, as crises generalizadas caracterizam-se, na maioria das vezes, por movimentos tônico-clônicos, embora outros tipos de manifestações involuntárias e crises atônicas também possam ocorrer. Nesses casos, é comum haver perda de consciência, e a duração das crises geralmente varia entre dois e três minutos, e pode ou não estar acompanhada de sinais autonômicos (Chandler, 2006; Thomas, 2010; Berendt *et al.*, 2015; Bhatti *et al.*, 2015; Potschka *et al.*, 2015; Risio *et al.*, 2015).

Outrossim, em cães o tipo mais comum de crise epilética é aquele em que a crise focal evolui para generalizada. As crises focais são geralmente muito curtas, seguida rapidamente por crise generalizada. A observação do comportamento do animal antes das crises pode auxiliar no diagnóstico da condição (Carneiro *et al.*, 2018; Hazenfratz *et al.*, 2018; Stabile *et al.*, 2019; Ottka *et al.*, 2021).

### **2.1.2. Diagnóstico**

O diagnóstico da epilepsia em cães baseia-se inicialmente na obtenção de histórico clínico detalhado e preciso, considerado um dos pilares da investigação diagnóstica. Durante a anamnese, é fundamental coletar informações relacionadas ao início das crises, idade do animal no primeiro episódio, frequência, duração e intensidade das manifestações, além da descrição minuciosa do comportamento apresentado durante os eventos epiléticos. Esses dados permitem uma melhor caracterização das crises e auxiliam na diferenciação entre epilepsia e outras condições que podem apresentar sinais semelhantes (Platt & Olby, 2015).

A avaliação clínica deve ser complementada por exames laboratoriais e exames de imagem, que auxiliam na investigação de possíveis causas subjacentes das crises epiléticas. Exames hematológicos são importantes para identificar alterações metabólicas ou sistêmicas que possam desencadear as crises. Já os exames de imagem, como ressonância magnética ou tomografia computadorizada, possibilitam a identificação de alterações estruturais no sistema nervoso central como neoplasias, malformações ou lesões encefálicas (Charalambous *et al.*, 2014; Carneiro *et al.*, 2018; Santifort *et al.*, 2022).

Ademais, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser utilizada como ferramenta complementar na investigação de processos inflamatórios ou infecciosos que afetem o sistema nervoso central (Carneiro *et al.*, 2018).

O diagnóstico de epilepsia idiopática ou genética é estabelecido principalmente por exclusão, ou seja, após o descarte de outras possíveis etiologias. Esse diagnóstico torna-se mais provável quando os primeiros episódios ocorrem em animais jovens, especialmente antes dos seis anos de idade, e quando não são identificadas alterações estruturais ou metabólicas que justifiquem o quadro clínico (Charalambous; Brodbelt; Volk, 2014; Ferroni *et al.*, 2020; Santifort *et al.*, 2022).

Outro aspecto relevante durante a investigação diagnóstica é a realização do diagnóstico diferencial, uma vez que algumas condições clínicas podem ser confundidas com crises epiléticas. Entre essas condições destacam-se episódios de síncope ou eventos cardíacos, que podem apresentar manifestações semelhantes. Entretanto, diferentemente das crises epiléticas, esses episódios geralmente apresentam recuperação rápida e não são acompanhados por sinais característicos como salivação intensa, micção ou defecação involuntária (Carneiro *et al.*, 2018; Berk *et al.*, 2021; Santifort *et al.*, 2022).

### **2.1.3. Tratamento**

O diagnóstico correto e a identificação da causa subjacente são aspectos primordiais para o manejo adequado da epilepsia, portanto, sempre que possível, a etiologia das crises epiléticas deve ser tratada. Para que dessa forma, a investigação diagnóstica possa direcionar a terapêutica mais eficaz, especialmente nos casos em que as crises estão associadas a doenças estruturais ou metabólicas (De Risio *et al.*, 2015; Dewey & da Costa, 2016).

Outro ponto importante no manejo da epilepsia envolve a orientação aos responsáveis quanto os objetivos e expectativas do tratamento, visto que a remissão completa das crises não necessariamente é alcançada. Assim, a terapia tem como finalidade principal melhorar a qualidade de vida do animal e do responsável, por meio da redução da frequência, duração e gravidade das crises epiléticas, a fim de minimizar os efeitos adversos associados ao tratamento (De Risio & Muñana, 2022).

Para acompanhar a evolução clínica do paciente e avaliar a resposta ao tratamento instituído, recomenda-se que os responsáveis mantenham registro detalhado das crises com informações sobre data, horário, duração e descrição dos episódios de crise. Esse acompanhamento auxilia o médico-veterinário na avaliação da progressão da doença e na realização de possíveis ajustes terapêuticos (Dewey & da Costa, 2016).

O tratamento da epilepsia, via de regra, consiste em controlar adequadamente as crises por meio da administração de fármacos antiepiléticos capazes de reduzir a frequência, duração

e intensidade dos episódios, além de contribuir para a manutenção do bem-estar e da qualidade de vida dos pacientes acometidos. Nesse contexto, o fenobarbital é considerado um dos anticonvulsivantes de primeira escolha na terapia da epilepsia em cães, sendo amplamente utilizado para o controle das crises epiléticas em tratamentos de longo prazo (Amaral & Larsson, 2006; Bhatti *et al.*, 2015; Potschka *et al.*, 2015).

Entretanto, em situações em que o controle das crises não é satisfatório com o uso isolado do fenobarbital ou em casos em que há contraindicação ao seu uso, como em pacientes com hepatopatias ou sinais de hepatotoxicidade, outros fármacos antiepiléticos podem ser indicados como terapia alternativa ou adjuvante (De Risio *et al.*, 2015; Dewey & da Costa, 2016).

O brometo de potássio é considerado um fármaco anticonvulsivante de segunda escolha no tratamento da epilepsia canina, é especialmente indicado em cães com comprometimento hepático uma vez que não sofre metabolização hepática, constituindo uma alternativa importante nos casos de hepatotoxicidade associada ao uso do fenobarbital. Além disso, sua utilização é recomendada quando as crises epiléticas persistem mesmo após um mês de tratamento com fenobarbital em concentrações séricas superiores a 25 µg/ml, bem como em situações de doença hepática, crises em *cluster* severas e crises generalizadas (Ettinger & Feldman, 2004; Podell, 2004; Dewey & da Costa, 2016).

Nesse contexto, a associação do brometo de potássio ao fenobarbital apresenta resultados positivos no controle das crises epiléticas, e pode levar entre 21% e 72% dos cães tratados ao estado livre de convulsões, enquanto aproximadamente 95% alcançam controle satisfatório das crises. Para a obtenção desses resultados, a dose de ataque recomendada para atingir concentrações séricas terapêuticas varia entre 60 e 80 mg/kg por um período de cinco dias, seguida por doses de manutenção de aproximadamente 15 mg/kg quando associada ao fenobarbital, ou 20 mg/kg em monoterapia, porém é necessário cerca de três a quatro meses para que o fármaco atinja níveis séricos constantes (Podell, 2004; Nelson & Couto, 2005; Dewey & da Costa, 2016).

Entretanto, a associação do brometo de potássio ao fenobarbital pode estar relacionada a efeitos adversos como polidipsia, poliúria, polifagia, letargia, sedação, hiperatividade, ataxia, pancreatite, intolerância gastrointestinal. Nesses casos, em situações de intoxicação, recomenda-se a administração de solução salina para aumentar a excreção renal do fármaco. Quanto à administração, o brometo de potássio deve ser administrado preferencialmente por via oral, associado à alimentação, a fim de minimizar efeitos gastrointestinais, sendo

contraindicada a via intravenosa, ademais, dietas com elevado teor de cloreto podem interferir negativamente nas concentrações plasmáticas do fármaco e aumentar sua excreção renal (Podell, 2004; Gruenenfelder, 2008; Dewey & da Costa, 2016).

Mais recentemente, o levetiracetam tem sido incorporado ao manejo da epilepsia canina como uma opção anticonvulsivante adjuvante, amplamente utilizado na medicina humana e com eficácia demonstrada no controle de crises epiléticas generalizadas em cães. Apesar de suas vantagens, como bom perfil de segurança, seu uso na medicina veterinária ainda pode ser limitado pelo custo elevado. Neste cenário, o levetiracetam pode ser indicado como alternativa terapêutica nos casos em que o controle das crises com fenobarbital e brometo de potássio é insuficiente, pois apresenta resultados satisfatórios quando utilizado em associação com esses fármacos anticonvulsivantes (Chandler, 2006; Podell, 2004; Platt, 2008).

Além disso, estudos demonstram que a associação do levetiracetam ao fenobarbital e ao brometo de potássio pode promover redução da frequência das convulsões em aproximadamente 54% dos cães tratados, isso evidencia seu potencial como terapia adjuvante no manejo da epilepsia refratária. Entretanto, observa-se que sua eficácia tende a ser mais pronunciada nas fases iniciais do tratamento, seguida por uma redução progressiva da resposta anticonvulsivante, que posteriormente se mantém mais estável ao longo do tempo, aspecto que deve ser considerado durante o acompanhamento clínico e na avaliação da resposta terapêutica a médio e longo prazo (French *et al.*, 2006; Volk *et al.*, 2007).

## **2.2. Fenobarbital**

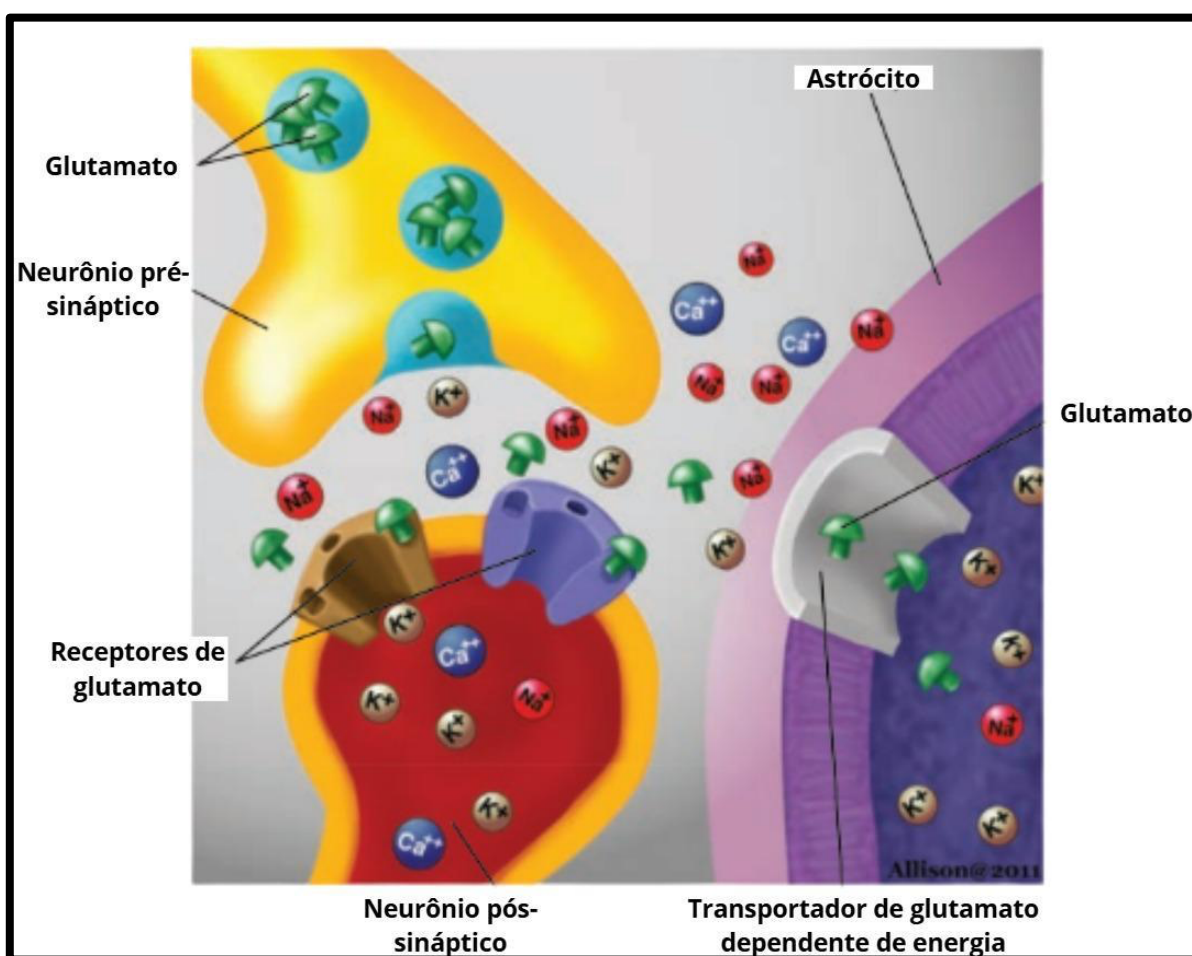
### **2.2.1. Farmacologia**

O fenobarbital é um antiepilético pertencente à classe dos barbitúricos e foi um dos primeiros anticonvulsivantes desenvolvidos, tendo sua propriedade terapêutica reconhecida em 1912. Desde então, permanece como um dos principais fármacos de eleição no tratamento da epilepsia em cães, em razão de sua alta eficiência, relativa segurança, baixo custo e forma de apresentação. Após a administração oral, o fenobarbital é absorvido pelo trato gastrointestinal, com início da absorção aproximadamente duas horas após a ingestão e alcance da concentração plasmática máxima entre quatro e oito horas. Além disso, quando utilizado em monoterapia, o fenobarbital é capaz de controlar convulsões em uma parcela significativa dos pacientes epiléticos, com taxas de sucesso satisfatórias relatadas entre 60% e 80% (Rang *et al.*, 2004; Boothe *et al.*, 2012; Dewey & da Costa, 2016; Podell *et al.*, 2016).

A terapia geralmente é iniciada com doses entre 2 e 5 mg/kg por via oral a cada 12 horas em cães. Assim, os ajustes de dose devem ser realizados com base na resposta clínica e na monitorização das concentrações séricas do fármaco, uma vez que há grande variabilidade individual na metabolização e resposta terapêutica (Berendt, 2004; Dewey & da Costa, 2016).

### 2.2.2. Farmacodinâmica

O mecanismo de ação do fenobarbital está relacionado principalmente à modulação da neurotransmissão inibitória no sistema nervoso central. O fármaco potencializa a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório cerebral, por meio da interação com os receptores GABA-A. Essa interação promove aumento da abertura dos canais de cloro associados a esses receptores, que resulta em hiperpolarização da membrana neuronal e, conseqüentemente, redução da excitabilidade dos neurônios (Figura1) (Dewey & da Costa, 2016; Podell *et al.*, 2016).



Fonte: Adaptado de Platt & Olby, 2013

Figura 1- Receptores de glutamato no SNC geralmente responsáveis pela excitação de neurônios associados.

Além disso, o fenobarbital também contribui para a redução da excitabilidade neuronal ao inibir os efeitos do glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, assim, contribui para a redução da propagação das descargas elétricas responsáveis pelas crises convulsivas (Huff & Fountain, 2011).

### 2.2.3. Farmacocinética

Após administração oral, o fenobarbital é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, e atinge concentrações plasmáticas máximas entre quatro e oito horas. Ademais, o estado de equilíbrio das concentrações séricas geralmente ocorre entre duas e quatro semanas após o início da terapia, período recomendado para a primeira avaliação da concentração do fármaco (Levitski & Trepanier, 2000; Platt & Olby, 2004).

Em relação à eliminação, o fenobarbital é metabolizado principalmente no fígado, enquanto uma fração menor é eliminada inalterada pela urina (Platt e Olby, 2004). Em cães, a meia-vida de eliminação varia aproximadamente entre 40 e 90 horas, o que permite a manutenção de concentrações séricas relativamente estáveis com administração a cada 12 horas (Dewey & da Costa, 2016).

Além disso, o fenobarbital atua como potente indutor das enzimas microssomais hepáticas do citocromo P450, e pode acelerar tanto o seu próprio metabolismo quanto o de outros fármacos metabolizados pelo fígado. A faixa terapêutica sérica recomendada em cães varia entre 15 e 45 µg/ml, sendo necessária a monitorização periódica dessas concentrações com a finalidade de assegurar adequada eficácia terapêutica e evitar efeitos tóxicos (Hojo *et al.*, 2002; Boothe *et al.*, 2012; Podell *et al.*, 2016).

### 2.2.4. Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentemente observados durante o início da terapia com fenobarbital incluem sedação, ataxia, polifagia, poliúria e polidipsia. Esses sinais tendem a diminuir após algumas semanas de tratamento, à medida que ocorre adaptação do organismo ao fármaco (Dewey & da Costa, 2016; Podell *et al.*, 2016).

Entre as complicações mais relevantes associadas ao uso prolongado do fenobarbital destaca-se a hepatotoxicidade, especialmente quando as concentrações séricas permanecem elevadas por períodos prolongados. Alterações laboratoriais como aumento das enzimas

hepáticas, particularmente fosfatase alcalina e alanina aminotransferase, podem ser observadas durante o tratamento (Müller *et al.*, 2000; Nelson & Couto, 2015).

Além disso, reações idiossincráticas também podem ocorrer, embora sejam consideradas raras, incluem anemia, neutropenia e trombocitopenia imunomediadas, todavia geralmente são reversíveis após a suspensão do medicamento. Adicionalmente, o uso crônico do fenobarbital pode interferir no metabolismo dos hormônios tireoidianos, levando à redução das concentrações séricas de tiroxina (T4) e aumento do hormônio estimulante da tireoide (TSH), podendo simular ou induzir síndrome do eutireoideo doente (Podell *et al.*, 2004; Lorenz e Kornegay, 2006).

### **2.3. Bioquímicas séricas aplicadas à avaliação hepática**

#### **2.3.1. Bioquímicas séricas relacionadas à lesão hepatocelular e colestase**

As enzimas hepáticas constituem ferramentas fundamentais para a identificação de alterações que acometem o parênquima hepático ou os mecanismos de excreção biliar. De modo geral, essas proteínas encontram-se localizadas no interior dos hepatócitos ou associadas às membranas celulares e, em condições fisiológicas, circulam em concentrações mínimas na corrente sanguínea. No entanto, quando há processos patológicos que envolvem dano celular ou interferência no fluxo biliar, ocorre a liberação dessas enzimas para a circulação ou o estímulo de sua síntese, que resulta em elevações detectáveis nos exames laboratoriais (Center, 2007; Kaneko *et al.*, 2008; Thrall *et al.*, 2012).

Nesse contexto, é fundamental destacar que o aumento da atividade sérica das enzimas hepáticas indica a ocorrência de injúria celular ou de estímulo metabólico, mas, por si só, não reflete a capacidade funcional ou a reserva hepática do órgão. Assim, embora esses marcadores sejam úteis para sinalizar agressões ao fígado, sua interpretação isolada não permite concluir sobre a presença de insuficiência hepática, sendo necessária a associação com outros parâmetros laboratoriais e clínicos (Stockham & Scott, 2011; Thrall *et al.*, 2012).

Entre os marcadores de lesão hepatocelular, a alanina aminotransferase (ALT) destaca-se por apresentar elevada especificidade para o parênquima hepático em pequenos animais. Trata-se de uma enzima predominantemente citosólica, cuja atividade sérica aumenta de forma proporcional à extensão do dano aos hepatócitos. Entretanto, apesar de sua sensibilidade, a ALT não fornece informações diretas sobre a reversibilidade da lesão nem sobre o grau de comprometimento funcional do fígado. Em contraste, a aspartato aminotransferase (AST), embora também esteja presente nos hepatócitos, possui distribuição significativa em tecidos

musculares e em eritrócitos, o que reduz sua especificidade. Dessa forma, a elevação concomitante de ALT e AST reforça a origem hepática da injúria, ao passo que aumentos isolados de AST estão mais frequentemente relacionados a lesões musculares (Stockham & Scott, 2011; Thrall *et al.*, 2012).

Por outro lado, nos processos associados à colestase ou à indução enzimática, a fosfatase alcalina (FA) e a gama-glutamilttransferase (GGT) assumem maior relevância diagnóstica. A FA é uma enzima ligada à membrana celular, cuja elevação em cães pode ocorrer em decorrência de colestase, indução por fármacos ou aumento da atividade osteoblástica em animais jovens. Já a GGT apresenta maior especificidade para o epitélio biliar, pois é considerada um marcador sensível de alterações nos ductos biliares. Assim, sua elevação está frequentemente associada à hiperplasia ou à obstrução extra-hepática, e apresenta especial importância diagnóstica em felinos (Stockham & Scott, 2011; Thrall *et al.*, 2012).

### **2.3.2. Bioquímicas séricas relacionadas à função hepática**

Diferentemente dos marcadores de lesão, que refletem alterações estruturais imediatas nos hepatócitos, as provas de função hepática têm como objetivo avaliar a capacidade efetiva do fígado em desempenhar suas funções metabólicas e sintéticas. Isso se deve ao fato do órgão possuir uma expressiva reserva funcional, o que implica que alterações significativas nesses parâmetros costumam ser observadas apenas em estágios avançados de doença, geralmente quando há perda superior a 70% da massa funcional hepática (Stockham & Scott, 2011).

De maneira geral, a avaliação funcional hepática fundamenta-se em três pilares principais: a capacidade de síntese de proteínas e metabólitos, a eficiência dos processos de conjugação e a habilidade de excreção de substâncias. Nesse sentido, a mensuração de analitos como bilirrubinas totais e frações e a albumina fornece informações relevantes sobre a função excretora e a produção proteica do fígado, respectivamente. Além disso, parâmetros como colesterol, ureia e glicose complementam essa análise, pois permitem uma visão mais abrangente do estado metabólico e da integridade funcional do órgão (Thrall *et al.*, 2012).

A bilirrubina consiste no principal pigmento biliar resultante da degradação das hemácias senescentes pelo sistema fagocítico mononuclear. Na circulação sanguínea, a fração não conjugada é transportada ligada à albumina, em razão de sua insolubilidade em água, e depende da integridade dos hepatócitos para sua captação e posterior conversão em bilirrubina conjugada por meio da ligação ao ácido glicurônico. Dessa forma, a avaliação das frações de bilirrubina indireta (não conjugada) e da bilirrubina direta (conjugada) permite diferenciar

alterações pré-hepáticas, hepatocelulares e colestáticas, o que favorece uma interpretação clínica mais precisa. Assim, quando há falhas nos mecanismos de captação, conjugação ou excreção biliar, ocorre o aumento das concentrações séricas desse pigmento, o que pode culminar em sua deposição tecidual e no desenvolvimento de icterícia (Stockham & Scott, 2011; Thrall *et al.*, 2012).

No que se refere à albumina, trata-se da principal proteína plasmática sintetizada exclusivamente pelo fígado, e desempenha papel essencial na manutenção da pressão oncótica e no transporte de diversas moléculas. Entretanto, devido à sua longa meia-vida, reduções nos níveis séricos associadas à falência hepática tendem a indicar processos crônicos, nos quais a capacidade de síntese proteica encontra-se significativamente comprometida. Dessa forma, a hipoalbuminemia em pacientes com hepatopatias avançadas está frequentemente associada a prognóstico reservado, uma vez que reflete a perda da função sintética do órgão (Stockham & Scott, 2011; Willard & Tvedten, 2012).

Por fim, o metabolismo da ureia e da glicose também fornece informações relevantes sobre a função hepática. O fígado é o principal local de conversão da amônia em ureia portanto concentrações séricas reduzidas desse metabólito, na ausência de outras causas, podem sugerir insuficiência hepática grave. De modo semelhante, a hipoglicemia pode manifestar-se em estágios avançados de falência hepática, uma vez que o órgão perde a capacidade de realizar gliconeogênese e de manter reservas adequadas de glicogênio para a homeostase energética. Ademais, a dosagem de colesterol atua como um marcador complementar na avaliação de distúrbios hepatobiliares, visto que a hipocolesterolemia costuma indicar falha sintética em doenças crônicas, enquanto a hipercolesterolemia é frequentemente observada em processos de obstrução biliar, nos quais a eliminação dessa molécula encontra-se comprometida (Stockham & Scott, 2011; Thrall *et al.*, 2012).

#### **2.4. Hepatotoxicidade associada ao uso de fenobarbital em cães**

O fígado apresenta elevada vulnerabilidade a injúrias em razão de sua atuação central no metabolismo e na biotransformação de substâncias exógenas. Essa função o expõe de forma contínua tanto aos fármacos administrados quanto aos metabólitos gerados durante esses processos, o que torna o órgão particularmente suscetível a danos induzidos por agentes terapêuticos. Nesse sentido, a toxicidade crônica associada ao uso prolongado de medicamentos é considerada uma das potenciais causas de hepatopatia crônica em cães. Entretanto, embora

essa condição seja amplamente descrita na espécie, sua prevalência exata ainda não se encontra claramente estabelecida (Barros, 2011; Cullen & Brown, 2012).

Dentre os fármacos com potencial hepatotóxico, destaca-se o fenobarbital, sobretudo em tratamentos de longa duração. Em cães submetidos à terapia contínua por períodos superior a seis meses, as lesões hepáticas observadas têm sido atribuídas, de maneira consistente, ao uso crônico desse medicamento, o que reforça a necessidade de monitoramento hepático periódico durante a terapia anticonvulsivante (Barros, 2011; Cullen & Brown, 2012).

As drogas hepatotóxicas podem ser classificadas em duas categorias principais: hepatotoxinas intrínsecas, cujos efeitos são previsíveis e dose-dependentes, afetam a maioria dos animais expostos; e hepatotoxinas idiossincráticas, caracterizadas por reações inesperadas que acometem apenas uma pequena parcela dos indivíduos tratados. No caso dos anticonvulsivantes, como o fenobarbital, a hepatotoxicidade pode estar relacionada tanto a reações idiossincráticas quanto a mecanismos intrínsecos dependentes da dose e do tempo de exposição (Stalker & Hayes, 2007; Cullen & Brown, 2012).

Em cães, o fenobarbital induz o sistema enzimático microsomal do citocromo P450, responsável por reações de oxidação hepática. Essa indução enzimática pode resultar na bioativação da molécula, que favorece a formação de metabólitos potencialmente tóxicos e contribui para a ocorrência de lesão celular hepática, especialmente durante tratamentos prolongados (Graham *et al.*, 2002).

Do ponto de vista laboratorial, o uso crônico do fenobarbital em cães adultos está associado ao aumento dos níveis séricos de ALT, AST e FA, geralmente observados após cerca de três meses de tratamento. Em contrapartida, não são comumente observadas elevações significativas nos níveis séricos de gama-glutamilttransferase, bilirrubina, colesterol ou proteína total (Foster *et al.*, 2000; Müller *et al.*, 2000).

Além disso, o diagnóstico das doenças hepáticas, especialmente das afecções inflamatórias crônicas, representa um desafio clínico, uma vez que os sinais clínicos e bioquímicos iniciais são frequentemente inespecíficos. Ademais, alterações detectáveis nos exames laboratoriais geralmente acontecem quando no mínimo 70% do parênquima hepático já se encontra comprometido, o que reforça a importância do monitoramento preventivo em pacientes submetidos à terapia anticonvulsivante prolongada (Carvalho, 2004).

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), sob protocolo nº 1459211025. A pesquisa foi conduzida com cães provenientes de um serviço de atendimento veterinário especializado em neurologia, situado na cidade de Goiânia, Goiás.

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.

Após a triagem inicial, foi disponibilizado aos responsáveis legais dos cães um questionário estruturado que funcionou como uma anamnese dirigida, em formato online, contendo informações referentes à raça, idade, tempo de uso do fenobarbital, dose e frequência de administração, realização prévia de dosagem sérica do fármaco, profissional responsável pelo acompanhamento clínico, exames realizados para o diagnóstico da epilepsia, uso concomitante de outros medicamentos e ocorrência de enfermidades associadas durante o tratamento. As questões que compuseram o questionário estão descritas no Quadro 1. As informações obtidas permitiram a caracterização do perfil clínico dos pacientes e a confirmação da elegibilidade para participação na pesquisa.

Quadro 1 – Questionário estruturado aplicado aos responsáveis legais dos cães em uso crônico de fenobarbital

| Questões | Pergunta                                            | Aspecto avaliado                                                                                   |
|----------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 01       | Há quanto tempo o paciente faz uso de fenobarbital? | <p>Menos de 6 meses</p> <p>Entre 6 meses e 1 ano</p> <p>Entre 1 e 2 anos</p> <p>Mais de 2 anos</p> |

|    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 02 | Qual a dose de fenobarbital o paciente utiliza?                                                                   | Dose diária de fenobarbital informada pelo responsável (em mg ou unidade referida).                                                                    |
| 03 | Qual a frequência?                                                                                                | Frequência de administração do fenobarbital (12/12 horas ou 24/24 horas).                                                                              |
| 04 | Já realizou dosagem de fenobarbital (exame de sangue que verifica o quanto tem de remédio no sangue)?             | Realização prévia de dosagem sérica de fenobarbital (sim ou não), com período informado quando positivo.                                               |
| 05 | O paciente foi atendido por qual tipo de profissional?                                                            | Tipo de profissional responsável pelo acompanhamento clínico (clínico geral ou médico-veterinário especializado em neurologia).                        |
| 06 | O paciente quando começou a apresentar crises realizou algum desses exames complementares para descobrir a causa? | Exames complementares realizados para investigação da causa das crises (radiografia, tomografia, ressonância magnética, análise de líquido ou nenhum). |
| 07 | O paciente toma algum outro remédio associado ao fenobarbital? Se sim, quais?                                     | Uso de medicamentos associados ao fenobarbital durante o tratamento (sim ou                                                                            |

|    |                                                                                              |                                                                                                                             |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                              | não), com especificação do fármaco quando presente.                                                                         |
| 08 | O paciente teve alguma outra enfermidade enquanto está/estava no tratamento de fenobarbital? | Ocorrência de enfermidades concomitantes durante o tratamento com fenobarbital (sim ou não), com descrição quando presente. |

Fonte: Autor (2026).

Os animais selecionados foram então atendidos, e os respectivos proprietários legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no qual estavam descritos todos os procedimentos a serem realizados. A coleta de material biológico foi realizada após jejum alimentar previamente estabelecido de 10 a 12 horas.

Para a coleta sanguínea, os cães foram fisicamente contidos sem uso de medicamentos, possibilitando o acesso à veia jugular externa. Após antisepsia local com álcool, foram coletados 5 mL de sangue venoso utilizando seringa descartável. As amostras foram acondicionadas em dois tipos de tubos, um contendo gel ativador de coágulo e outro contendo fluoreto de sódio. Os tubos com ativador de coágulo foram protegidos da luz por meio de envolvimento em papel alumínio. Após identificação, todas as amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Patologia Clínica da PUC Goiás.

No laboratório, as amostras acondicionadas em tubos com ativador de coágulo foram submetidas à centrifugação para separação do soro. Posteriormente, uma alíquota de 0,5 mL do soro foi separada e destinada à dosagem sérica de fenobarbital, realizada em laboratório externo à universidade. O volume remanescente dessas amostras, assim como as amostras provenientes dos tubos contendo fluoreto de sódio, foram devidamente aliquotadas para as análises bioquímicas.

A concentração sérica de albumina foi mensurada pelo método colorimétrico do verde de bromocresol. As atividades das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) foram avaliadas pelo método cinético ultravioleta. A bilirrubina total foi determinada 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 bilirrubina indireta foi obtida por cálculo, correspondente à diferença entre a bilirrubina total e a bilirrubina direta.

O colesterol total foi quantificado por método enzimático colorimétrico. A atividade da fosfatase alcalina (FA) foi avaliada pelo método cinético padronizado pela *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC). A creatinina foi mensurada pelo método cinético colorimétrico de tempo fixo. A atividade da gama-glutamyltransferase (GGT) foi avaliada pelo método cinético descrito por Szasz, modificado e padronizado pela IFCC.

A glicose foi mensurada pelo método enzimático colorimétrico glicose oxidase-peroxidase (GOD-PAP), segundo o princípio de Trinder. Os triglicerídeos foram quantificados por método enzimático colorimétrico, e a ureia foi mensurada pelo método cinético de tempo fixo utilizando o sistema urease–glutamato desidrogenase.

Os resultados foram submetidos a análise estatística utilizando o Coeficiente de Correlação de postos de Spearman pois os dados não seguiam uma distribuição normal.

## RESULTADOS

Inicialmente, foram selecionados oito cães para participação no estudo em questão. Observou-se uma diversidade racial entre os animais avaliados, com inclusão de cães de pequeno e grande porte, sendo a raça Yorkshire Terrier a mais prevalente, correspondendo a 25% da amostra. A média de idade foi de 5 anos e 10 meses.

Em relação ao tempo de uso do fenobarbital, verificou-se que 50% (n=4) dos animais faziam uso do fármaco por um período entre 1 e 2 anos, enquanto os demais 50% (n=4) utilizavam o medicamento há mais de 2 anos. Quanto à posologia, todos os cães incluídos no estudo recebiam o fenobarbital com frequência de administração a cada 12 horas.

Ressalta-se que todos os animais avaliados (100%) eram acompanhados por médico-veterinário especializado em neurologia. No que se refere ao protocolo terapêutico, observou-se que 62,5% (n=5) dos cães estavam em monoterapia com fenobarbital, enquanto 37,5% (n=3) utilizavam o fármaco em associação com brometo de potássio. Além disso, o monitoramento periódico da concentração sérica de fenobarbital foi realizado em 87,5% (n=7) dos animais.

Os valores séricos das enzimas indicativas de lesão hepática dos cães em tratamento crônico com fenobarbital estão apresentados na Tabela 1. Observou-se variação individual entre os animais, com elevação mais evidente da FA em alguns casos.

Tabela 1 - Valores séricos das enzimas indicativas de lesão hepática em cães em tratamento crônico com fenobarbital.

| Resultados de lesão hepática |                  |                      |                   |                    |
|------------------------------|------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| ANIMAL                       | ALT              | AST                  | FA                | GGT                |
| Nº                           | (Ref: 10-88 U/L) | (Ref: 23,0-66,0 U/L) | (Ref: 20-156 U/L) | (Ref: 1,2-8,0 U/L) |
| 01                           | 16,9             | 28,5                 | 43,5              | 0,8                |
| 02                           | 33,0             | 32,0                 | 46,3              | 0,0                |
| 03                           | 133,7            | 33,6                 | 308,4             | 5,2                |
| 04                           | 92,2             | 34,5                 | 134,3             | 4,7                |
| 05                           | 33,0             | 52,5                 | 338,7             | 2,0                |
| 06                           | 103,9            | 44,4                 | 3007,9            | 8,1                |
| 07                           | 95,3             | 65,6                 | 687,0             | 3,7                |
| 08                           | 53,0             | 50,9                 | 75,0              | 4,5                |
| Média                        | 72,6             | 42,8                 | 580,1             | 3,6                |
| Desvio padrão                | 40,7             | 12,8                 | 960,6             | 2,5                |

Fonte: Autor (2026).

Os parâmetros bioquímicos relacionados à função hepática dos cães avaliados estão descritos na Tabela 2. De modo geral, as bilirrubinas e suas frações permaneceram dentro dos intervalos de referência. A albumina apresentou variação individual e o animal 6 não apresentou valor mensurável para essa bioquímica devido à insuficiência de amostra. Observou-se variabilidade individual para colesterol, glicose e ureia.

Tabela 2 - Parâmetros séricos indicativos da função hepática de cães em tratamento crônico com fenobarbital.

| Resultados de função hepática |                     |                      |                       |                       |                      |                     |                         |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|
| Animal                        | Albumina            | Bilirrubina total    | Bilirrubina direta    | Bilirrubina indireta  | Colesterol           | Glicose             | Ureia                   |
| Nº                            | (Ref: 2,6-3,3 g/dL) | (Ref: 0,1-0,6 mg/dL) | (Ref: 0,06-0,3 mg/dL) | (Ref: 0,01-0,5 mg/dL) | (Ref: 135-270 mg/dL) | (Ref: 70-110 mg/dL) | (Ref: 21,4-59,92 mg/dL) |
| 01                            | 3,4                 | 0,11                 | 0,05                  | 0,06                  | 225,4                | 87,2                | 44,3                    |
| 02                            | 3,1                 | 0,04                 | 0,02                  | 0,02                  | 128,0                | 77,1                | 44,8                    |
| 03                            | 2,5                 | 0,08                 | 0,04                  | 0,04                  | 186,7                | 91,2                | 27,5                    |
| 04                            | 3,0                 | 0,07                 | 0,03                  | 0,04                  | 238,9                | 65,04               | 37,1                    |
| 05                            | 2,6                 | 0,10                 | 0,07                  | 0,03                  | 254,3                | 91,9                | 24,0                    |
| 06                            | -                   | 0,09                 | 0,06                  | 0,06                  | 169,9                | 72,7                | 37,1                    |
| 07                            | 3,1                 | 0,05                 | 0,02                  | 0,03                  | 521,2                | 66,4                | 43,0                    |
| 08                            | 3,1                 | 0,06                 | 0,01                  | 0,05                  | 161,1                | 67,3                | 32,5                    |
| <b>Média</b>                  | 2,97                | 0,075                | 0,037                 | 0,041                 | 235,69               | 77,36               | 36,29                   |
| <b>Desvio Padrão</b>          | 0,31                | 0,024                | 0,021                 | 0,014                 | 122,98               | 11,31               | 7,80                    |

Fonte: Autor (2026).

As concentrações séricas de fenobarbital dos cães avaliados estão apresentadas na Tabela 3. Observou-se variação individual entre os animais, com valores distribuídos dentro e

acima do intervalo terapêutico recomendado para a espécie e somente um animal apresentou concentração acima do limite máximo.

Tabela 3 - Concentração sérica de fenobarbital em cães submetidos ao tratamento crônico.

| <b>Resultados de concentração sérica do fenobarbital</b> |                            |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>ANIMAL</b>                                            | <b>FENOBARBITAL</b>        |
| Nº                                                       | <i>(Ref: 15-40 mcg/mL)</i> |
| <b>01</b>                                                | 17                         |
| <b>02</b>                                                | 19                         |
| <b>03</b>                                                | 50                         |
| <b>04</b>                                                | 40                         |
| <b>05</b>                                                | 25                         |
| <b>06</b>                                                | 38                         |
| <b>07</b>                                                | 36                         |
| <b>08</b>                                                | 19                         |
| <b>Média</b>                                             | 30,5                       |
| <b>Desvio Padrão</b>                                     | 12,15                      |

Fonte: Autor (2026).

A análise de correlação entre as concentrações séricas de fenobarbital e os parâmetros bioquímicos avaliados demonstrou correlação positiva muito forte e estatisticamente significativa com a ALT, correlação positiva forte e significativa com a GGT e correlação negativa forte e significativa com a albumina.

Os parâmetros AST, ureia, colesterol, glicose e bilirrubina total não apresentaram correlação estatisticamente significativa com as concentrações séricas do fármaco. A FA apresentou correlação moderada a forte, porém sem significância estatística. Os coeficientes de correlação de Spearman, valores de p e a força das associações estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Coeficiente de Spearman da correlação dos níveis séricos do fenobarbital e os parâmetros ALT, GGT, FA, Albumina, Ureia, Colesterol, AST e Bilirrubinas totais

| Resultado da correlação |          |         |                                       |
|-------------------------|----------|---------|---------------------------------------|
| Parâmetro analisado     | Spearman | Valor p | Força da correlação                   |
| ALT                     | 0,87     | 0,004   | Muito Forte Positiva (Significativo)  |
| GGT                     | 0,79     | 0,019   | Forte Positiva (Significativo)        |
| FA                      | 0,63     | 0,09    | Moderada a Forte Positiva (Tendência) |
| Albumina                | -0,82    | 0,023   | Forte Negativa (Significativo)        |
| Ureia                   | -0,45    | 0,253   | Moderada Negativa (Não significativo) |
| Colesterol              | 0,25     | 0,547   | Fraca Positiva (Não significativo)    |
| AST                     | 0,21     | 0,608   | Fraca Positiva (Não significativo)    |
| Bilirrubina T           | -0,04    | 0,91    | Inexistente                           |
| Glicose                 | -0,17    | 0,69    | Fraca Negativa (Não Significativo)    |

Fonte: Autor (2026).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliou-se a relação entre as concentrações séricas de fenobarbital e parâmetros bioquímicos hepáticos em cães submetidos à terapia anticonvulsivante crônica. A identificação das correlações tanto positivas quanto negativas reforça que os efeitos do fármaco sobre o fígado são dependentes da concentração sérica ao longo do tratamento. Apesar de sua eficácia como anticonvulsivante de primeira linha, sua metabolização hepática impõe elevada demanda funcional ao órgão, especialmente em terapias prolongadas, o que evidencia a necessidade de avaliação individualizada dos pacientes e monitoramento contínuo durante o tratamento (Thomas & Dewey 2017).

Em relação ao fator racial, embora a literatura demonstre alterações na farmacocinética do fenobarbital em cães de raças de pastoreio, como Collies e pastores, associadas à mutação do gene ABCB1 (MDR1), essa variável não pode ser observada no presente estudo, uma vez que não foram incluídos animais dessas raças. A raça Yorkshire foi a mais representada pois representou 25% das amostras, o que limita qualquer interferência sobre influência racial (Coelho, 2021).

Quanto à idade, Chang *et al.*, (2016) sugeriram que alterações bioquímicas associadas ao fenobarbital podem ser mais evidentes em animais jovens ou com mais de 8 anos. Portanto, ao considerar a média de 5 anos e 10 meses de idade dos animais desse presente estudo, as alterações apresentadas nos exames tem uma menor correlação com o fator idade (Chang *et al.*, 2016).

Apenas um animal apresentou concentração sérica do fenobarbital acima do limite máximo recomendado. Embora níveis elevados estejam associados a potencial hepatotóxico e a efeitos adversos como discrasia sanguínea idiossincrática e dermatite necrolítica (Podell, 2015), essa elevação isolada da concentração sérica em um único animal não refletiu em alterações bioquímicas significativas neste estudo. Esse achado sugere que aumentos pontuais da concentração sérica, quando não acompanhados de alterações laboratoriais concomitantes, podem não representar, isoladamente, comprometimento hepático relevante.

A compreensão do metabolismo hepático do fenobarbital auxilia na interpretação dos achados laboratoriais identificadas. Segundo Boothe (2012), o fenobarbital é metabolizado principalmente no fígado por meio do sistema citocromo P450, que resulta em indução enzimática e aumento da capacidade metabólica hepática. Esse processo acelera a biotransformação de diversas substâncias e representa um mecanismo adaptativo ao uso crônico

do fármaco além de resultar na elevação de enzimas séricas, o que reflete tanto na adaptação metabólica quanto em possíveis alterações hepatocelulares estruturais sem necessariamente indicar injúria hepática (Center, 2007; Kaneko *et al.*, 2008).

A correlação positiva muito forte observada entre as concentrações séricas de fenobarbital e os valores de ALT indica relação direta entre o aumento do fármaco e a elevação dessa enzima, o que sugere impacto sobre a integridade hepatocelular (Stockham & Scott, 2011). Embora aumentos moderados possam refletir indução enzimática, elevações persistentes devem ser interpretadas com cautela, pois podem indicar evolução para hepatopatia (Nelson & Couto, 2015). Além disso, a sobrecarga metabólica hepática pode favorecer a formação de metabólitos reativos e estresse oxidativo, além de contribuir para danos subclínicos aos hepatócitos (Center, 2007). Assim, os resultados demonstram que a ALT se comporta como um indicador sensível da ação do fenobarbital e pode permitir identificar alterações precoces associadas ao uso crônico do fármaco.

Em contrapartida, a AST não apresentou correlação significativa com as concentrações séricas de fenobarbital, o que sugere ausência de dano hepatocelular profundo. No entanto, por estar presente em diferentes tecidos e apresentar menor especificidade hepática, sua interpretação isolada torna-se limitada (Stockham & Scott, 2011; Thrall *et al.*, 2012).

A correlação positiva forte observada entre as concentrações séricas de fenobarbital e a GGT evidencia o impacto direto do fármaco sobre o sistema hepatobiliar. Esse achado reflete os efeitos da exposição crônica ao anticonvulsivante, cuja interpretação deve ser feita de forma integrada aos demais parâmetros bioquímicos. Essa correlação alinha-se à literatura (Kaneko *et al.*, 2008), que aponta que a elevação da GGT decorre, predominantemente, de processos de indução enzimática induzidos por medicamentos, mais do que da ocorrência de lesão estrutural direta. Dessa forma, o aumento desse analito no presente estudo sugere uma resposta adaptativa das células hepáticas ao fenobarbital.

Além disso, a correlação moderada da FA não demonstrou significância estatística, porém alguns animais demonstraram elevações expressivas, o que reforça a variabilidade individual na resposta ao fármaco (Müller *et al.*, 2000). O fenobarbital é reconhecido como potente indutor dessa isoenzima, e promove aumento expressivo da atividade sérica da FA sem que haja, necessariamente, colestase verdadeira ou obstrução biliar. Segundo Stockham e Scott (2011), elevações de até 10 a 20 vezes dos valores de referência podem ocorrer exclusivamente em decorrência da indução medicamentosa, especialmente em tratamentos prolongados, o que explica a amplitude dos valores observados neste estudo. A resposta exacerbada observada em

alguns animais evidencia o caráter idiossincrático da indução da FA. Conforme descrito por Center (2007), essa variabilidade individual dificulta a utilização da FA como marcador isolado de lesão hepática em cães sob tratamento anticonvulsivante, tornando essencial a associação com outros parâmetros bioquímicos e clínicos.

A avaliação conjunta da GGT e da FA sugere que o fenobarbital promove predominantemente alterações relacionadas à indução enzimática e adaptação hepatobiliar, mais do que colestase obstrutiva propriamente dita. A manutenção de valores baixos de bilirrubina total na maioria dos animais reforça essa interpretação, uma vez que, em casos de colestase verdadeira, seria esperado aumento concomitante desse marcador. Assim, a interpretação conjunta desses parâmetros demonstra que as alterações observadas refletem predominantemente mecanismos adaptativos do fígado frente à exposição crônica ao fenobarbital, e não necessariamente processos patológicos irreversíveis.

Adicionalmente, as bilirrubinas totais não apresentaram correlação com as concentrações séricas de fenobarbital, mantendo-se dentro dos valores de referência na maioria dos animais. A ausência de elevação desse marcador reforça a inexistência de colestase obstrutiva ou comprometimento significativo do fluxo biliar, mesmo na presença de elevação de enzimas como FA e GGT. Esse padrão é compatível com processos de indução enzimática medicamentosa, nos quais há adaptação hepatobiliar sem prejuízo funcional relevante (Center, 2007; Kaneko *et al.*, 2008).

A correlação negativa forte observada entre as concentrações de fenobarbital e a albumina sugere uma tendência de redução crônica e progressiva dessa proteína em pacientes sob terapia prolongada (Müller, 2000). Contudo, por se tratar de um analito inespecífico, oscilações na albumina sérica isolada não permitem diagnosticar insuficiência ou falência funcional do órgão. Conforme apontado por Nelson e Couto (2015), embora a redução na síntese de albumina classicamente ocorra em estágios avançados de hepatopatias, essa avaliação exige correlação diagnóstica complexa. Contudo, por se tratar de um analito inespecífico, oscilações na albumina sérica isolada não permitem diagnosticar a perda de função do órgão. Conforme apontado por Nelson e Couto (2015), embora a redução nessa proteína ocorra classicamente em estágios avançados de hepatopatias, essa avaliação exige cautela. No presente estudo, a ausência de outras alterações clínicas e laboratoriais concomitantes reforça que o achado não deve ser interpretado de forma isolada (Center, 2007). Dessa maneira, os resultados evidenciam que o fenobarbital impacta o perfil proteico sérico, e funciona como um indicador de triagem que demanda monitoramento contínuo e sugere comprometimento progressivo da

função sintética hepática, sem, contudo, configurar um diagnóstico definitivo de disfunção hepática instalada.

O colesterol apresentou correlação fraca e não significativa com os níveis séricos de fenobarbital, o que indica que o fármaco não promoveu alterações consistentes no metabolismo lipídico dos animais avaliados. Alterações nos níveis de colesterol podem estar associadas a disfunções hepáticas crônicas, colestase ou endocrinopatias, porém a ausência de correlação neste estudo sugere preservação da capacidade metabólica hepática relacionada à síntese e excreção de lipídios (Nelson & Couto, 2015). Esse resultado corrobora a interpretação de que, apesar das alterações enzimáticas observadas, a maioria dos animais apresentou adaptações metabólicas sem repercussão clínica significativa sobre o metabolismo lipídico.

No que se refere à ureia, observou-se correlação negativa moderada com as concentrações séricas de fenobarbital, porém sem significância estatística. Considerando a ureia como marcador da função hepática, esse achado sugere que, na população avaliada, o uso crônico do fenobarbital não comprometeu de forma relevante a capacidade hepática de converter a amônia em ureia por meio do ciclo da ureia. Valores reduzidos de ureia estão associados à diminuição da função hepática, uma vez que refletem falhas na detoxificação da amônia; entretanto, a ausência de significância estatística indica preservação da função metabólica hepática nos animais estudados, o que reforça que a variabilidade observada pode estar relacionada a fatores fisiológicos e nutricionais, não sendo possível atribuir as alterações exclusivamente ao efeito do fármaco (Stockham & Scott, 2011).

Em relação à glicose, observou-se correlação fraca e não significativa com as concentrações séricas de fenobarbital, o que indica que o uso crônico do fármaco não exerceu influência relevante sobre a função metabólica hepática dos animais avaliados. A glicose, nesse contexto, foi interpretada como marcador indireto da capacidade do fígado de manter a gliconeogênese e a homeostase energética, especialmente em situações de jejum. Alterações glicêmicas associam-se à disfunção hepática quando há redução das reservas hepáticas e incapacidade de produção adequada de glicose, o que não se evidenciou neste estudo, uma vez que os valores permaneceram, em sua maioria, dentro dos intervalos de referência (Nelson & Couto, 2015). Esses achados reforçam a preservação da função metabólica hepática, mesmo em animais submetidos ao tratamento anticonvulsivante crônico com fenobarbital.

Os resultados desse estudo sugeriram que a manutenção das concentrações séricas dentro da faixa terapêutica reduz significativamente o risco de toxicidade hepática. Dessa forma, o acompanhamento periódico dos níveis séricos de fenobarbital associado à avaliação

rotineira do perfil bioquímico hepático constitui ferramenta essencial na prática clínica, e permite ajustes precoces na dose, prevenção de danos hepáticos irreversíveis e melhor prognóstico a longo prazo para pacientes epiléticos em tratamento crônico (Müller *et al.*, 2000; Boothe *et al.*, 2012).

Apesar dos achados relevantes, este estudo apresenta limitações, como o reduzido tamanho amostral, que pode restringir a extrapolação dos resultados, embora os dados obtidos sejam consistentes com a literatura disponível (Thrall *et al.*, 2012). A ausência de avaliação histopatológica hepática limita a caracterização das alterações estruturais, uma vez que os marcadores bioquímicos isoladamente não permitem diagnóstico definitivo das lesões hepáticas (Center, 2017). Portanto, estudos futuros com maior número de animais e delineamentos metodológicos mais robustos são necessários para aprofundamento das relações observadas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, portanto, que existe uma associação relevante entre a concentração sérica de fenobarbital e alterações em parâmetros bioquímicos hepáticos, especialmente ALT, que reforça a necessidade de monitoramento contínuo em pacientes submetidos ao tratamento com esse fármaco. Assim, evidencia-se a importância da integração entre avaliação clínica e laboratorial na condução terapêutica de pacientes com crises epiléticas, e visa o uso racional do fenobarbital com manutenção da eficácia antiepilética e maior segurança hepática.

Entretanto, assim como abordado na discussão, o presente estudo apresenta limitações importantes, especialmente o número reduzido de animais avaliados, o que pode limitar a consistência das associações observadas. Ainda assim, em estudos futuros a inclusão de exames complementares como ultrassonografia abdominal, elastografia hepática ou avaliação histopatológica poderiam contribuir para uma avaliação mais abrangente das possíveis alterações associadas ao uso de fenobarbital.

## REFERÊNCIAS

AMARAL, H. A.; LARSSON, M. H. M. A. Estudo da variação da concentração sérica de fenobarbital em cães cronicamente medicados. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 43, n. 2, 2006. DOI: 10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2006.26457.

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, n. 1, 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, n. 176, 2015. DOI 10.1186/s12917-015-0464-z

BOOTHE, D. M. **Small animal clinical pharmacology and therapeutics**. 2. ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders, 2011.

BOOTHE, D. M. Therapeutic monitoring of phenobarbital in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 240, n. 9, p. 1073-1080, 2012. DOI: 10.2460/javma.240.9.1073.

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. DOI: 10.2460/javma.240.9.1073.

CARNEIRO, A. A.; HASHIZUME, E. Y.; ELIAS, B. C. Epilepsia idiopática em cães. **Revista Terra e Cultura**, v. 33, número especial, Londrina: UniFil, 2018.

CENTER, S. A. Interpretation of liver enzyme elevations in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 37, n. 2, p. 297–333, 2007. DOI: 10.1016/j.cvsm.2006.11.009.

CHANG, Y.; HADOX, E.; SZALOVITS, B.; et. al. Serum Biochemical Phenotypes in the Domestic Dog. *PLoS One*. [online]. 2016; v.11, n.2. [Acesso em: 14 de maio de 2026]. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149650>

CHARALAMBOUS, M.; BRODBELT, D.; VOLK, H. A. **Epilepsy diagnosis and treatment in dogs**. **Veterinary Journal**, v. 201, n. 2, p. 161–170, 2014. DOI:10.1186/s12917-014-0257-9

COELHO, M. P. R. C.; MELO, E. G.; SERRA, T. L.; et. al. Tratamento da epilepsia em cães - revisão. *Neurologia* [online]. 2021; v. 26, n. 151, p. 50. [Acesso em: 14 de maio de 2026]. Disponível em: 10.46958/rcv.2021.XXVI.n.151.p.50-y.

DE RISIO, L.; MUÑANA, K. **A practical guide to seizure disorders in dogs and cats**. **Edra Publishing**, 2022.

DEVINSKY, O. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. **Epilepsy Currents**, v. 4, n. 2, p. 43-46, 2004. DOI: 10.1111/j.1535-7597.2004.42001.x.

DEWEY, C. W.; DA COSTA, R. C. **Practical guide to canine and feline neurology**. 3rd ed. Ames (IA): Wiley Blackwell; 2016.

GITAÍ, D. L. G. et al. Genes e epilepsia I: epilepsia e alterações genéticas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, n. 3, p. 272–278, jun. 2008.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders, 2004.

FERRONI, L. O.; ALMEIDA JÚNIOR, S. T. Epilepsia idiopática em cães – aspectos terapêuticos. **VI Congresso Internacional do Grupo Unis**, 2020.

FISHER, Robert S.; VAN EMDE BOAS, W.; BLUME, W.; 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. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.

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

LORENZ, Michael D.; KORNEGAY, James N. **Neurologia veterinária**. 4. ed. Barueri: Manole, 2006. ISBN 8520423191.

MÜLLER, R. S.; KIRKWOOD, R.; MEYER, H. P. Thyroid function and serum enzyme changes in dogs receiving phenobarbital. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 3, p. 277-283, 2000. DOI: 10.1892/0891-6640(2000)014<0277:TFASHE>2.3.CO;2.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Small Animal Internal Medicine**. 5. ed. São Paulo: Elsevier, 2015.

OTTKA, C. et al. Serum NMR metabolomics uncovers multiple metabolic changes in phenobarbital-treated dogs. **Metabolomics**, v. 17, n. 6, jun. 2021.

PLATT, S. R.; OLBY, N. J. **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**. 4. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2013.

PLATT, S. R. *Getting tough on seizures*. **BSAVA Companion**, Gloucester, v. 2008, n. 8, p. 21–23, 2008.

PODDAR, S.; CHARALAMBOUS, A.; VOLK, H. A. Therapeutic drug monitoring and adverse effects of antiepileptic drugs in dogs: review and recommendations. **BMC Veterinary Research**, v. 14, art. 123, 2018. DOI: 10.1186/s12917-018-1386-3.

PODDAR, S.; CHARALAMBOUS, A.; VOLK, H. A. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in dogs: a review. **BMC Veterinary Research**, v. 14, art. 123, 2018. DOI: 10.1186/s12917-018-1386-3.

PODELL, M. **Antiepileptic drug therapy and monitoring**. *Top Companion Animal Medicine*, v. 28, n. 2, p. 59–66, 2013.

PODELL, M.; VOLK, H. A.; BERENDT, M.; et. al. 2015 **ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs**. *J Vet Intern Med*. [online]. 2015; v.30, n.2., p. 477-490. [Acesso em: 14 de maio de 2026]. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.13841>.

SERRANO, S.; HUGHES, D.; CHANDLER, K. Use of Ketamine for the Management of Refractory Status Epilepticus in a Dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 1, p. 194-197, 2006. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02841.x.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology**. 2. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 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.2009.09.004

THOMAS, W. B.; DEWEY, C. W. **Epilepsy and anticonvulsant therapy in dogs**. In: DEWEY, C. W.; FLETCHER, D. J. **Canine and Feline Neurology**. 4. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2017. p. 307-330.

THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLEN, D.; CAMPBELL, T. W. **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. 3. ed. Hoboken: Wiley, 2015.

TREPANIER, L. A. Clinical pharmacology of anticonvulsants in dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, n. 5, p. 1109-1127, 2013. DOI: 10.1016/j.cvsm.2013.04.004.

TREPANIER, L. A. **Considerações metodológicas e farmacocinéticas em estudos com anticonvulsivantes**. In: **Tópicos em farmacologia veterinária**. [S.l.]: [s.n.], 2013.

## ANEXO I

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO DE PRODUÇÃO  
ACADÊMICA

O(A) estudante Caroline Venâncio Faquim  
do curso de Medicina Veterinária, matrícula 2022.1.0130.0353-0,  
telefone: (62) 99138756, e-mail venanciocaroline@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  
Relação entre a concentração sérica de fenobarbital e parâmetros bioquímicos hepáticos em  
cães.

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, 17 de junho de 2026.

Assinatura do(s) autor(es): Caroline Venâncio Faquim

Nome completo do autor: Caroline Venâncio Faquim

Assinatura do professor-orientador: Emile Suenes

Nome completo do professor-orientador: Emile Suenes de P. D. Garland

