



FISIOPATOLOGIA E ABORDAGEM FARMACOLÓGICA DO STATUS EPILEPTICUS EM CÃES

Júlia Alves Lima^{1*}; Andrine Cristiane Soares de Souza²; Caroline de Souza Laurentino¹; Ana Luisa Lopes¹, Lucas Matheus Gonzaga Souza¹, Larissa Naienne Silva¹, Eliane Gonçalves de Melo³

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

²Médica Veterinária e Doutoranda em Ciência Animal – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

³ Professora e vice-diretora da Escola de Veterinária da Universidade de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

*Contato: julialima6300@gmail.com

INTRODUÇÃO

O *status epilepticus* (SE) ou estado de mal epiléptico é definido pela International League Against Epilepsy (ILAE) como uma condição resultante da falha dos mecanismos responsáveis pelo término das crises epilépticas ou do início de mecanismos que levam a crises anormalmente prolongadas¹. O SE leva a uma série de alterações patológicas a nível cerebral, que cursam em excitotoxicidade e morte neuronal, além de repercussões sistêmicas como hipóxia, acidose metabólica e colapso respiratório². Para compreender quais fármacos devem ser utilizados nos estágios de SE, é importante compreender os mecanismos fisiopatológicos por trás da doença. O presente trabalho tem como objetivo evidenciar os mecanismos fisiopatológicos e os fármacos utilizados no SE.

MATERIAL ou MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão de literatura foi desenvolvida a partir de buscas em bases de dados (PubMed e Google Scholar) utilizando os termos “seizure” “status epilepticus” “epilepsy” “canine” “pathophysiology” e “treatment” utilizadas de forma isolada ou associadas entre si.

RESUMO DE TEMA

Crises epilépticas convencionais são definidas por um aumento sincronizado da atividade sináptica cerebral e duram entre segundos a cerca de 3 minutos.³ Diversos mecanismos são responsáveis pelo término das crises epilépticas, dentre eles podemos citar a liberação da adenosina (pela degradação de ATP, que hiperpolariza a membrana do neurônio, inibindo canais iônicos de sódio, responsáveis pelo disparo de potenciais de ação e sinapses, possuindo uma ação anticonvulsivante), a acidificação do meio intra e extracelular (que aumenta a ação de canais GABA_A, aumentando a atividade sináptica inibitória e diminuindo a ação de receptores inibitórios como o NMDA) e o aumento da concentração de potássio extracelular (que bloqueia a ação de canais de sódio, impedindo a liberação de potenciais de ação)^{4,5,6}. Quando esses mecanismos falham, um cenário de *status epilepticus* é instalado.

Outros mecanismos patológicos também contribuem para o aumento da atividade excitatória cerebral e consequentemente para o SE, como o aumento da expressão de canais de NMDA (canais de glutamato que possuem atividade excitatória) ou a internalização de canais GABA_A². A inflamação no ambiente cerebral também contribui para a perpetuação do cenário de SE, como a astrogliose, por exemplo, que aumenta a atividade da enzima AMPK, que converte a adenosina em AMP, diminuindo a disponibilidade da substância no ambiente cerebral^{6,7}.

Os mecanismos patológicos ao longo do tempo, no SE, contribuem para um cenário de refratariedade a terapia farmacológica, dificultando sua abordagem e fazendo-se necessária a intervenção com fármacos cada vez mais agressivos e com mais efeitos colaterais para cessar a atividade epiléptica². Assim como na medicina humana, a classificação do SE leva em consideração o tempo e a progressão de alterações patofisiológicas que levam a refratariedade a abordagem farmacológica, direcionando o uso de fármacos no momento correto para cessar a crise epiléptica^{2,8}. A tabela 1 descreve os estágios do SE, com o tempo de início de cada um e as alterações patológicas observadas em cada momento.

Tabela 1: Estágios do *status epilepticus*, tempo após o início das crises e alterações patológicas (Fonte: Autoral).

Estágio	Tempo após o início das crises	Alterações patológicas encontradas
SE iminente	5 a 10 minutos	Alteração no equilíbrio iônico e de neurotransmissores
SE estabelecido	10 a 30 minutos	Aumento da expressão de receptores NMDA e internalização da porção gama de receptores GABA _A

SE refratário	A partir de 30 minutos	Excitotoxicidade e morte neuronal Internalização de receptores GABA _A e aumento da expressão da glicoproteína P
SE superrefratário	A partir de 24h	Alterações gênicas que contribuem para a epileptogênese e a morte neuronal

O primeiro estágio, denominado *status epilepticus* iminente, entre 5 e 10 minutos após o início das crises, é caracterizado por uma série de alterações no equilíbrio iônico e de neurotransmissores que contribuirão para o desenvolvimento patológico das próximas fases^{2,9}. A partir desse momento, ao contrário de crises epilépticas convencionais, que são auto-limitantes, é necessária a intervenção farmacológica para cessar as crises⁹. Os benzodiazepínicos (BZD) são considerados medicações de primeira linha para cessar as crises nesse momento, em que ainda há uma boa disponibilidade de receptores GABA_A, onde os benzodiazepínicos agem aumentando o influxo de cloreto no neurônio pós sináptico e hiperpolarizando a célula, causando um efeito inibitório da atividade neuronal e epiléptica^{2,9,10,11}.

Os principais benzodiazepínicos utilizados são o midazolam e o diazepam⁹. O midazolam apresenta uma maior potência em relação ao diazepam, embora a administração rápida e com uma via de rápida ação, seja mais importante que de fato a escolha entre os dois fármacos^{9,11}. A via intravenosa é a via de predileção na maioria das abordagens emergenciais. No entanto, em um cenário de SE, pode ser difícil e demorada o estabelecimento de um acesso intravenoso^{9,12}. Com isso, surgem outras possibilidades como o midazolam intranasal, que além de ser absorvido pela mucosa nasal e atingir a corrente sanguínea, também chega ao cérebro através do nervo olfatório pela placa cribiforme. No entanto, a via nasal necessita de um dispositivo de atomização que dispersa as gotículas de fármaco pela mucosa nasal, que não é de fácil acesso e nem sempre está disponível. Nesse cenário, o Diazepam por via retal, embora seja de ação mais lenta que o midazolam intranasal e a via intravenosa, pode ser uma possibilidade mais rápida levando em consideração o tempo gasto e a dificuldade para estabelecer um acesso em um animal em estado de crises epilépticas.^{2,9,10,11,12}

O segundo estágio de SE, denominado de *status epilepticus* estabelecido, ocorre entre 10 e 30 minutos, onde o cérebro já possui mecanismos significativos de refratariedade estabelecidos, relacionados a expressão de receptores (aumento da expressão de receptores NMDA e internalização da porção gama do receptor GABA_A, que determinam o início da refratariedade a BZD no SE²). Por esse motivo, é necessária a intervenção com outros fármacos que possuem mecanismos diferentes de ação, como o fenobarbital (que possui ação gabaérgica em sítio de ligação diferente dos BZDs e diminui a liberação de glutamato) e o levetiracetam (que diminui a liberação de vesículas de neurotransmissores na fenda sináptica)^{2,11,13,14}. Enquanto o fenobarbital deve ser utilizado por via intravenosa, com a dose usual em animais que já fazem uso do fármaco ou dose de ataque, o levetiracetam pode ser administrado por via oral ou retal, já que não existe a apresentação injetável de levetiracetam no Brasil atualmente. Nesse momento também existe a possibilidade de administração de infusão contínua de BZD.^{2,14}

O *status epilepticus* refratário é o terceiro estágio do SE, e inicia-se a partir de 30 minutos após o início das crises. Após esse momento, existem complicações permanentes causados pela persistência da crise epiléptica, incluindo excitotoxicidade, levando a morte neuronal (pelo acúmulo de cálcio intraneuronal, que leva a ativação de caspases e consequentemente, a apoptose), principalmente. Essas alterações são irreversíveis e, por esse motivo, a intervenção de forma rápida e assertiva, é fundamental para prevenir complicações e danos permanentes^{1,3,15}.

Além da progressão das alterações fisiopatológicas já vistas nos outros estágios do SE, há um aumento na internalização de receptores



XII Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

GABA, tornando o uso de BZD ineficaz. A progressão da atividade epiléptica também contribui para o aumento da glicoproteína P, uma proteína que é responsável pelo transporte de substâncias para fora da barreira hematoencefálica, em direção a corrente sanguínea. Com isso, a uma diminuição da atividade de fármacos que precisam atravessar a barreira hematoencefálica para estabelecer seu efeito, o que contribui ainda mais para a refratariedade ao tratamento^{2,16}.

A partir desse momento, é necessária a intervenção com sedativos e anestésicos para cessar a atividade epiléptica. O uso da cetamina nesse estágio, possui grande notoriedade, devido a sua ação antagonista de NMDA, prevenindo a excitotoxicidade¹⁵. A dexmedetomidina também é uma possibilidade de utilização nesse momento, gerando um relaxamento e uma diminuição do gasto energético a nível sistêmico, agindo em outras complicações como o acúmulo de lactato pelo excesso de gasto energético associado ao consumo de oxigênio pela atividade motora excessiva^{2,11}.

Quando o SE ainda é arresponsivo a esses fármacos, existe a possibilidade da utilização de propofol em infusão contínua, que possui ação GABAérgica, diminui a liberação de glutamato e agoniza a liberação de glicina, ou do uso de anestésicos inalatórios².

O último estágio do SE é chamado de *status epilepticus* superrefratário, a partir de 24h a partir do início das crises. Nesse momento, além de todos os mecanismos patológicos vistos até aqui, existe uma alteração na expressão gênica que levam a síntese de proteínas proepileptogênicas, diminuição da plasticidade neuronal e a morte neuronal. Embora existam algumas possibilidades de tratamento como a neuroestimulação e o uso de corticosteróides e outros imunomoduladores, esse estágio é pouco ou arresponsivo a intervenção terapêutica². A melhor forma de lidar com o SE superrefratário, é evitar que ele aconteça a partir da abordagem rápida e correta do SE em estágios anteriores. A tabela 2 resume os principais fármacos utilizados em cada momento do SE.

Tabela 2: Fármacos utilizados no SE

Linha de tratamento	Estágio de SE recomendado	Fármacos utilizados
Primeira linha	SE Iminente e estabelecido	Benzodiazepínicos (midazolam ou Diazepam)
Segunda linha	SE estabelecido	Fenobarbital e Levetiracetam
Terceira linha	SE refratário	Cetamina, dexmedetomidina, propofol e anestésicos inalatórios
Quarta linha	SE superrefratário	Neuroestimulação e imunomoduladores (pouco ou arresponsivo)

Além da intervenção farmacológica com o objetivo de cessar o status epiléptico, é fundamental que o animal em *status epilepticus* receba um tratamento de suporte incluindo a oxigenação, monitoração e correção dos níveis de glicose e tratamento para o edema cerebral que surge após uma crise epiléptica prolongada, como o uso de manitol, salina hipertônica e corticosteróides^{2,17}.

Crises epilépticas são um sinal clínico de algum distúrbio no ambiente cerebral, e não uma doença em si (embora a epilepsia seja definida como a doença caracterizada pela presença de crises epilépticas). Por esse momento, frente a um cenário de status epilepticus, é fundamental que sejam investigadas causas de base a nível sistêmico (crises epilépticas reativas), a nível cerebral (epilepsia estrutural) ou de origem idiopática, por eliminação (epilepsia idiopática)^{2,17,18}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos por trás do desenvolvimento do *status epilepticus*, sua progressão e suas consequências é fundamental para uma abordagem farmacológica correta, no momento correto. A intervenção farmacológica deve ser feita da forma mais rápida e eficaz possível, levando em consideração assim como a escolha de fármacos, a escolha correta da via de administração, afim de prevenir a progressão e a refratariedade do status epilepticus. Novos estudos são necessários para o desenvolvimento de fármacos que superem os obstáculos estabelecidos pelas alterações patofisiológicas do SE. Além do tratamento farmacológico visando a interrupção da crise, é fundamental a adoção de uma terapia de suporte ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TRINKA, Eugen, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56.10: 1515-1523.
2. CHARALAMBOUS, Marios, et al. Defining and overcoming the therapeutic obstacles in canine refractory status epilepticus. *The Veterinary Journal*, 2022, 283: 105828.
3. BERENDT, Mette, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC veterinary research*, 2015, 11.1: 1-11.
4. ZUBLER, Frédéric, et al. Seizure termination. *International review of neurobiology*, 2014, 114: 187-207.
5. LADO, Fred A.; MOSHÉ, Solomon L. How do seizures stop?. *Epilepsia*, 2008, 49.10: 1651-1664.
6. BALTOS, Jo-Anne, et al. The role of the adenosine system in epilepsy and its comorbidities. *British Journal of Pharmacology*, 2023.
7. MISKIN, Chandrabhaga; HASBANI, Daphne M. Status epilepticus: immunologic and inflammatory mechanisms. In: *Seminars in Pediatric Neurology*. WB Saunders, 2014. p. 221-225.
8. BLADES GOLUBOVIC, Susan; ROSSMEISL JR, John H. Status epilepticus in dogs and cats, part 1: etiopathogenesis, epidemiology, and diagnosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 2017, 27.3: 278-287.
9. CHARALAMBOUS, Marios, et al. First-line management of canine status epilepticus at home and in hospital—opportunities and limitations of the various administration routes of benzodiazepines. *BMC veterinary research*, 2021, 17: 1-19.
10. BLADES GOLUBOVIC, Susan; ROSSMEISL JR, John H. Status epilepticus in dogs and cats, part 2: treatment, monitoring, and prognosis. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 2017, 27.3: 288-300.
11. KATZUNG, Bertram G.; VANDERAH, Todd W. *Farmacologia básica e clínica*. Artmed Editora, 2022.
12. CHARALAMBOUS, Marios, et al. Intranasal midazolam versus rectal diazepam for the management of canine status epilepticus: a multicenter randomized parallel-group clinical trial. *Journal of veterinary internal medicine*, 2017, 31.4: 1149-1158.
13. TRINKA, E.; WHELESS, J.; BERTRAM, E. H. Second-line therapy for status epilepticus: what's the latest. *Trial results: clinical equivalence*. *Epigraph*, 2020, 22: 1-6.
14. DESHPANDE, Laxmikant S.; DELORENZO, Robert J. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Frontiers in neurology*, 2014, 5: 11.
15. DU, Ke, et al. Mechanism of cell death pathways in status epilepticus and related therapeutic agents. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 149: 112875.
16. KNOX, Emily G., et al. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *Molecular psychiatry*, 2022, 27.6: 2659-2673.
17. DEWEY, Curtis W.; DA COSTA, Ronaldo C. (ed.). *Practical guide to canine and feline neurology*. John Wiley & Sons, 2015.
18. PODELL, M., et al. 2015 ACVIM small animal consensus statement on seizure management in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2016, 30.2: 477-490.

APOIO:

