



POLIRRADICULONEUROPATIA PERIFÉRICA DESMIELINIZANTE ASSOCIADA AO USO DE CARBAMAZEPINA EM CÃO - RELATO DE CASO

Silvana Marques Caramalac¹, Thiago Dias Fernandes², Simone Marques Caramalac³, Mariana Isa Poci Palumbo⁴

¹Mestranda de Clínica Médica de Pequenos Animais do curso de pós-graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UFMS, Campo Grande, MS, Brasil - Email: silvanacaramalac@gmail.com

²Neurologista no Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, UFMS, Campo Grande, MS, Brasil - Email: thiagodf83@hotmail.com

³Mestranda de Anestesiologia Veterinária do curso de pós-graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UFMS, Campo Grande, MS, Brasil - Email: simonecaramalac@gmail.com

⁴Profª Adj. de Clínica Médica e Terapêutica de Pequenos Animais da FAMEZ, UFMS, Campo Grande, MS, Brasil - Email: mariana.palumbo@ufms.br

Resumo: Diferentes fármacos são utilizados no tratamento da epilepsia e, assim como outros medicamentos, podem induzir a ocorrência de efeitos colaterais, alguns tão graves que geram necessidade de descontinuidade e substituição da terapia. A carbamazepina pode levar a alterações nos sistemas cardiovascular, respiratório e neurológico, sendo descritos na literatura casos de indução de miastenia gravis como distúrbio neuromuscular. Este trabalho relata o caso de um cão que desenvolveu polirradiculoneuropatia periférica desmielinizante, tendo como provável desencadeante carbamazepina. O paciente apresentou tetraparesia, ausência de reflexos espinhais nos quatro membros, fraqueza cervical, diminuição do reflexo palpebral bilateral e esforço respiratório. A eletroneuromiografia demonstrou sinais de desmielinização. Este, portanto, é o primeiro relato de associação entre carbamazepina e polirradiculoneuropatias desmielinizante em cão.

Palavras-chave: eletroneuromiografia, epilepsia, fármacos, Síndrome de Guillain- Barré

DEMYELINATING PERIPHERAL POLYRADICULONEUROPATHY ASSOCIATED WITH THE USE OF CARBAMAZEPINE IN DOG - CASE REPORT

Abstract: Different drugs are used in the treatment of epilepsy and, like other drugs, may induce the occurrence of side effects, some of them so serious that they generate a need for discontinuation and replacement therapy. Carbamazepine may lead to changes in the cardiovascular, respiratory and neurological systems, and cases of induction of myasthenia gravis as a neuromuscular disorder have been described in the literature. This paper reports the case of a dog that developed peripheral demyelinating polyradiculoneuropathy, probably triggered carbamazepine. The patient presented tetraparesis, absence of spinal reflexes in the four limbs, cervical weakness, decreased bilateral eyelid reflex and respiratory effort. Electroneuromyography showed signs of demyelination. This, therefore, is the first report of association between carbamazepine and demyelinating polyradiculoneuropathy in dogs.

Key words: electroneuromyography, epilepsy, drugs, Guillain-Barré syndrome

Introdução

A epilepsia é a desordem neurológica mais comum em cães e humanos, sendo caracterizada por episódios de crises epiléticas recorrentes causadas por descargas paroxísticas de neurônios cerebrais. Em cães, o fenobarbital é o fármaco de primeira escolha no tratamento, mas na ausência de resposta satisfatória a terapia, associa-se o brometo de potássio. Entretanto, em torno de 30% dos casos, não há resposta clínica eficaz, de modo que deve-se buscar fármacos alternativos, como carbamazepina, gabapentina, levotiracetam, zonisamida e felbamato, mas poucos são os estudos relacionados ao uso destas medicações na veterinária (Chandler, 2006). A carbamazepina é um composto derivado iminodibenzil, estruturalmente semelhante aos antidepressivos tricíclicos, extensivamente usada em humanos para tratamento de epilepsia, dor neuropática e transtornos afetivos (Ambrósio et al., 2002).



Contudo, este fármaco pode induzir efeitos colaterais e tóxicos ao sistema nervoso, que manifestam-se como sedação, ataxia, vertigem, diplopia, nistagmo, cefaléia, esturpor e coma (Ambrósio et al., 2002).

Polirradiculoneuropatidesmielinizante inflamatória aguda, denominada a Síndrome de Guillain-Barré na medicina humana, consiste em uma polineuropatia imunomediada caracterizada por desmielinização de raízes nervosas ventrais e dorsais, com degeneração axonal secundária, resultando em tetraparesia/plegia flácida aguda ascendente. O presente estudo tem como objetivo relatar o primeiro caso de polirradiculoneuropatidesmielinizante aguda associada ao uso de carbamazepina em um cão.

Relato de Caso

Um canino, fêmea, de 1 ano e 8 meses de idade, castrado, pesando 5,0 kg, da raça lhasaapso foi encaminhado para atendimento clínico no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) com histórico de tetraparesia flácida aguda há 7 dias, desenvolvida horas após administração oral de carbamazepina. Segundo relato do proprietário, o animal apresentava histórico de convulsões há 1 ano, que não diminuíram de intensidade e frequência com a administração de fenobarbital, sendo então orientado a iniciar a terapia com carbamazepina (Tegretol®, suspensão oral a 2%, Novartis), na dose de 5 mg/kg a cada 12 horas. Entretanto, aproximadamente 2 horas após administração oral da primeira dose da medicação, foi observado que o animal começou a apresentar paresia de membros posteriores, que evoluiu para fraqueza 86 cervical generalizada ao longo de 6 horas. O exame neurológico realizado no dia do atendimento (uma semana após início do quadro clínico) evidenciou ausência de reflexos espinhais nos quatro membros, fraqueza cervical, diminuição do reflexo palpebral bilateral, paralisia de cauda e dispnéia. O nível de consciência estava normal e não foram observadas alterações em outros nervos cranianos. As sensibilidades superficial e profunda estavam preservadas. Todos os parâmetros avaliados no exame físico geral estavam normais.

Hemograma, análises bioquímicas (ALT, FA, GGT, CK, creatinina, ureia, proteína total, albumina, globulina, glicemia, colesterol, triglicérides, cálcio ionizado, fósforo, sódio e potássio), hemogasometria e análise líquórica estavam dentro nos valores de normalidade, com exceção do cálcio ionizado (0,89mmol/L, referência: 1,15 a 1,39mmol/L). Após infusão intravenosa de 1ml/kg de gluconato de cálcio e normalização do exame, o animal não apresentou melhora neurológica. Exames sorológicos de leishmaniose DPP® (Dual Path Platform, Bio-Manguinhos/FIOCRUZ) e ELISA também foram realizados no início dos sinais clínicos, sendo ambos os resultados negativos.

A partir da suspeita de crise miastênica, foi realizada aplicação intravenosa de 0,02 mg/kg de metilsulfato de neostigmina, 15 minutos após injeção subcutânea de 0,022 mg/kg atropina, não havendo sinais de melhora clínica após a medicação. Uma amostra de soro foi submetida à dosagem de anticorpos anti-receptores de acetilcolina (ACh) por ELISA, com resultado negativo (0,08 nmol/L; referência: <0,6 nmol/L). Devido a gravidade do quadro clínico optou-se por iniciar tratamento empírico com brometo de piridostigmina (mestison®, 1 mg/kg, VO a cada 12 horas) e prednisona (meticorten®, 1 mg/kg, VO a cada 24 horas por 7 dias). O paciente foi reavaliado 7 dias após início do tratamento com piridostigmina e corticosteróide e não apresentava mais dispnéia sendo observada discreta melhora na fraqueza de musculatura cervical (sustentava a cabeça por alguns segundos). Neste dia, foi realizado exame eletromiográfico.

Foi utilizado equipamento modelo Neuromep Micro da Neurosoft®, com banda passante de 20 a 3000Hz para estudos de condução motora e 20 a 10.000 Hz para miografias). Estudos de condução motora evidenciaram prolongamentos de latências motoras distais, reduções de amplitudes, dispersões temporais, morfologias sugerindo desmielinização e acentuadas reduções de velocidades. Em membro anterior direito (nervo ulnar), observou-se bloqueio de condução. As eletromiografias demonstraram atividades insercionais aumentadas, atividades espontâneas frequentes dos tipos ondas agudas positivas e fibrilações, potenciais de unidades motoras com sinais de reinervação recente em músculos paravertebrais lombares e recrutamento acentuadamente reduzido ou ausente. As alterações foram compatíveis com polirradiculoneuropatia periférica, desmielinizante, com sinais de degeneração axonal secundária acentuada.

O proprietário foi orientado a suspender a administração da piridostigmina e iniciar fisioterapia intensiva. O animal voltou a deambular em aproximadamente 30 dias e o exame neurológico normalizou-se após 2 meses.



Discussão

Diferentes doenças podem levar ao comprometimento do sistema nervoso periférico, que apresentam como característica comum a redução ou ausência de reflexos espinhais. Em cães, a tetraparesia flácida aguda está relacionada a quatro principais diagnósticos diferenciais: paralisia do carrapato, botulismo, miastenia gravis e polineuropatia periférica aguda (Añor, 2014). Inicialmente, suspeitou-se de intoxicação, apesar da medicação ter sido administrada dentro da dose preconizada para a espécie. Segundo Ambrósio (2002), a toxicidade aguda por carbamazepina em doses terapêuticas pode afetar o sistema nervoso central e gastrointestinal, causando sedação, ataxia, tontura, náusea, vômito, constipação e diarreia. Como o animal havia recebido uma única dose de carbamazepina e não tinha apresentado nenhuma melhora clínica sete dias após suspensão da medicação, a possibilidade de ser um caso de intoxicação era mínima. Além disso, não havia manifestado sinais gastrointestinais.

Na síndrome de Guillain-Barré o líquido cefalorraquidiano é caracterizado pela dissociação proteíno-citológica, em que há o aumento de proteínas sem pleocitose (Sampaio *et al.*, 2011), embora não tenha sido observado no paciente deste relato. Isso ocorre devido a alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica (Sampaio *et al.*, 2011). Entretanto Cuddon(2002) verificou casos de polirradiculoneuropatia com valores de proteína dentro do normal nos primeiros dias após o início da doença, o que também já foi observado em humanos com esta condição

As alterações eletromiográficas presentes em animais com polirradiculoneuropatia são diminuição da amplitude do potencial de ação muscular composto, latência mínima da onda F aumentada, aumento da razão da onda F e diminuição da amplitude da onda F (Cuddon, 1998). O registro de potenciais de fibrilação e ondas agudas positivas são característicos e ocorrem em todos os casos (Añor, 2014), sendo observadas no presente relato.

No presente caso, a concentração de anticorpos anti-receptores de Ach estavam dentro do intervalo de normalidade, além disso, os resultados da eletromiografia não foram compatíveis com miastenia gravis. Os sinais clínicos da paciente deste relato são compatíveis com polirradiculoneuropatia desmielinizante aguda que manifesta-se como paralisia muscular aguda. Segundo a literatura consultada, não foram encontrados relatos da sua associação com uso de medicamentos, sendo comumente desencadeada por infecções que levam à formação de anticorpos que combatem antígenos-alvo presentes nos nervos periféricos e raízes nervosas ventrais.

Conclusão

Os registros eletromiográficos foram fundamentais para o diagnóstico de polirradiculoneuropatia desmielinizante neste paciente. Ressalta-se a importância de considerar a carbamazepina como um possível indutor de toxicidade neuronal periférica em cães.

Referências Bibliográficas

- AMBRÓSIO, A.F.; SOARES-DA-SILVA, P.; CARVALHO, C.M.; CARVALHO, A.P. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem. Res.*, v. 27, n. 1-2, p. 121-130, 2002.
- AÑOR, S. Acute lower motor neuron tetraparesis. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*, v. 44, n. 6, p. 1201-1222, 2014.
- CHANDLER, K. Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *Vet. J.*, v.172, p.207-217, 2006.
- CUDDON, P.A. Electrophysiologic Assessment of Acute Polyradiculoneuropathy in Dogs: Comparison with Guillain-Barré Syndrome in People. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 12, n. 4, p. 294-303, 1998.
- CUDDON, P.A. Acquired canine peripheral neuropathies. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 32, n. 1, p. 207-249, 2002.
- SAMPAIO, M.J.; FIGUEIROA, S.; TEMUDO, T. et al., Síndrome de Guillain-Barré em idade pediátrica. Protocolo de actuação. *Acta Pediatr. Port.*, v.42, n.1, 33-42, 2011.