



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**DISCINESIA PAROXÍSTICA EM CÃES**

**Nádia Filipa Fernandes Bastos**

Coimbra, julho de 2021



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**DISCINESIA PAROXÍSTICA EM CÃES**

**Coimbra, julho de 2021**

**Nádia Filipa Fernandes Bastos**

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**Constituição do Júri**

*Presidente do Júri: Prof. Doutora Sofia Duarte*

*Arguente: Prof. Doutora Ana Calado*

*Orientador: Prof. Doutora Liliana Montezinho*

**Orientador Interno**

Prof. Doutora Liliana Montezinho

**Coorientador Interno**

Mestre Silvana Guedes

**Orientadores Externos**

Prof. Doutor José Miguel Campos  
Centro Cirúrgico Veterinário Assafarge

Dr. Jordi Manubens  
Hospital Veterinari Molins

Dissertação do Estágio Curricular do Ciclo de Estudos  
Conducente ao Grau de Mestre em Medicina Veterinária da EUVG

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, por todo o amor e apoio que sempre me deram, por todos os sacrifícios que fizeram, por sempre terem acreditado em mim e por me terem proporcionado a oportunidade de seguir o sonho de ser médica veterinária. À minha irmã, pela ajuda, carinho e pelas gargalhadas às suas parvoíces.

Ao Ivo, por toda a paciência que sempre teve comigo perante as minhas inseguranças e momentos de ansiedade ao longo do curso, por nunca me fazer duvidar de mim, por ser o meu pilar todos os dias e por caminhar a meu lado nas várias etapas da minha vida, completando-a.

Ao meu avô, pelos almoços no meio dos longos dias estudo, pelas longas conversas e pela sabedoria que transmite. E à minha avó, que ficaria feliz se me pudesse ver a realizar este sonho.

À Professora Doutora Liliana Montezinho, por ter aceite ser minha orientadora, pelo incentivo na escolha do tema, por todo o apoio, prestabilidade e ajuda na realização desta dissertação.

À minha coorientadora, Mestre Silvana Guedes, pela atenção, sugestões, excelência e disponibilidade constante e por toda a simpatia que sempre demonstrou.

Ao Professor Doutor José Miguel Campos por toda a ajuda, disponibilidade e partilha de conhecimentos, e a toda a equipa do Centro Cirúrgico Veterinário Assafarge, em especial à Dra. Ana Luísa Pinto pela confiança, boa disposição e disponibilidade em me explicar os casos assistidos.

Ao Dr. Jordi Manubens Grau pela oportunidade concedida, simpatia e receção acolhedora. A toda a fantástica equipa do Hospital Veterinari Molins pela oportunidade de integrar uma equipa de excelência, num ambiente de referência. Pela prontidão no esclarecimento de qualquer dúvida, pelo exemplo de medicina veterinária e pelas portas abertas a oportunidades futuras da minha formação médico-veterinária.

Um obrigado especial à Dra. Carme Valls por me fazer gostar ainda mais da área da Neurologia, pelo exemplo de dedicação e competência, pela permanente exigência, promoção do pensamento crítico e por todos os conselhos que me deu.

Aos amigos que fiz ao longo do curso e com quem caminhei ao longo destes anos, e a todos os outros que de alguma forma também contribuíram para a minha formação académica e pessoal. Em especial à Maria, pelas gargalhadas, conselhos, conversas e amizade ao longo do curso.

As minhas amigas, Ana e Anita, por me terem acompanhado ao longo destes anos nos mais variados momentos, pelos cafés a qualquer hora, pela amizade, paciência, e as múltiplas loucuras como a entrada em Barcelona.

E por último, aos meus animais, Jói e Aurora, por serem a minha companhia durante os longos dias de estudo e por provarem que ter um animal é a forma mais simples de amar.

## Índice

Agradecimentos.....	iv
Índice Geral .....	v
Índice de Figuras .....	vi
Índice de Tabelas .....	vii
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	viii
Resumo e Palavras-Chave.....	2
<i>Abstract and keywords</i> .....	3
1. Introdução .....	4
2. Doenças do Movimento .....	5
3. Discinesia Paroxística em Cães .....	5
3.1. Neurofisiopatologia .....	5
3.2. Classificação .....	8
3.2.1. Discinesias Primárias ou Hereditárias .....	8
3.2.2. Discinesias Secundárias ou Adquiridas .....	16
3.3. Abordagem Diagnóstica .....	17
3.4. Abordagem Terapêutica.....	19
3.4.1. Terapêutica Farmacológica.....	19
3.4.2. Terapêutica Não Farmacológica .....	20
3.5. Prognóstico .....	21
4. Análise Crítica e Perspetivas Futuras.....	22
5. Referências Bibliográficas .....	23

## Índice de Figuras

Figura 1 - Representação anatómica dos gânglios da base.....6

Figura 2 - Representação esquemática dos mecanismos funcionais do controlo do movimento .....7

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Discinesias paroxísticas primárias .....9

Tabela 2 - Diferenciação de discinesias paroxísticas relativamente às crises epiléticas ..... 18

## Lista de Abreviaturas e Siglas

BCAN: Gene *Brevican*

DP: Discinesia Paroxística

EEG: Eletroencefalograma

EFS: *Episodic Falling Syndrome*

GB: Gânglios da Base

GP: Globo Pálido

LCR: Líquido cefalorraquidiano

PCK2: *Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase 2* (enzima mitocondrial fosfoenolpiruvato carboxiquinase 2)

PGSD: *Paroxysmal gluten-sensitive dyskinesia* (discinesia paroxística sensível ao glúten)

PIGN: Gene *Fosfatidilinositol Glycan Anchor Biosynthesis Classe N*

SNc: *Substantia Nigra pars compacta*

SNr: *Substantia Nigra pars reticulada*

STN: Núcleo Subtalâmico

## **Discinesia Paroxística em Cães**

Nádia Bastos<sup>a</sup>, Silvana Guedes<sup>a,b</sup>, Lilliana Montezinho<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Investigação Vasco da Gama (CIVG) / Departamento de Ciências Veterinárias, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal ([nadiafbastos@hotmail.com](mailto:nadiafbastos@hotmail.com); [silvana.guedes@euvg.pt](mailto:silvana.guedes@euvg.pt); [liliana.montezinho@euvg.pt](mailto:liliana.montezinho@euvg.pt))

<sup>b</sup> Hospital Veterinário Universitário de Coimbra (HVUC), Avenida José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210 Coimbra, Portugal

## Resumo

A discinesia paroxística tem-se tornado cada vez mais reconhecida e estudada na Medicina Veterinária. É considerada uma doença do movimento e caracteriza-se por apresentar episódios de movimentos involuntários. Durante o episódio o animal permanece consciente, não se observa sinais do sistema nervoso autônomo e o comportamento pós ictal é normal. O mecanismo que suscita esta doença não é totalmente conhecido, porém alguns estudos consideram muito provável ser uma disfunção dos gânglios da base, que reflete uma alteração do funcionamento dos circuitos que contribuem para o controlo do movimento voluntário. A classificação das discinesias paroxísticas é baseada na etiologia, e permite diferenciar as discinesias paroxísticas primárias, ou de origem hereditária, das discinesias secundárias, ou de origem adquirida. Existem várias evidências de discinesia paroxística primária reportada em diversas raças de cães publicadas na literatura. A discinesia paroxística secundária está relacionada com a administração de fármacos ou doenças que causam alterações estruturais intracranianas. A abordagem de diagnóstico a esta doença deve ser criteriosa, tendo em conta uma descrição detalhada do episódio ou a visualização deste em vídeo. A realização de testes genéticos ou o teste de sensibilidade ao glúten permite diagnosticar a doença em raças de cães específicas. A abordagem terapêutica pode ser feita através da administração de fármacos antiepiléticos, como a acetazolamida, fluoxetina, levetiracetam, ou através da alteração da alimentação do animal para uma dieta sem glúten. No entanto, também há evidências de casos em animais que cessam os episódios sem qualquer tratamento instituído, sugerindo tratar-se de uma condição benigna e autolimitante. Apesar da evolução atual e constante sobre este tema, outros estudos tornam-se necessários para investigar os mecanismos genéticos e fisiopatológicos subjacentes às manifestações clínicas desta doença e assim se proceder ao seu diagnóstico com maior facilidade e rigor, bem como desenvolver abordagens terapêuticas consensuais, apoiadas por ensaios clínicos através de estudos retrospectivos, farmacológicos, bioquímicos e genéticos.

**Palavras-Chave:** Cão, Discinesia Paroxística, Discinesia Paroxística Primária, Discinesia Paroxística Secundária, Doenças do movimento, Gânglios da base, Preservação da consciência

### ***Abstract***

Paroxysmal dyskinesia has become increasingly recognized and studied in Veterinary Medicine. It is considered a movement disorder and is characterized by presenting episodes of involuntary movements. During the episode, the animal remains conscious, there are no signs of the autonomic nervous system and post-ictal behavior is normal. The mechanism that gives rise to this disease is not fully understood, but some studies consider it very likely to be a dysfunction of the basal ganglia, which reflects an alteration in the functioning of the circuits that contribute to the control of voluntary movement. The classification of paroxysmal dyskinesias is based on etiology, and makes it possible to differentiate primary paroxysmal or hereditary dyskinesias from secondary or acquired dyskinesias. There are several evidences of primary paroxysmal dyskinesia reported in different dog breeds published in the literature. Secondary paroxysmal dyskinesia is related to the administration of drugs or pathologies that cause intracranial structural changes. The diagnostic approach to this disease must be judicious, taking into account a detailed description of the episode or viewing it on video. Genetic testing or gluten sensitivity testing allows you to diagnose the disease in specific dog breeds. The therapeutic approach can be made through the administration of antiepileptic drugs, such as acetazolamide, fluoxetine, levetiracetam, or through changing the animal's diet to a gluten-free diet. However, there is also evidence of cases in animals that stop the episodes without any treatment instituted, suggesting that it is a benign and self-limiting condition. Despite the current and constant evolution on this topic, further studies are necessary to investigate the genetic and pathophysiological mechanisms underlying the clinical manifestations of this disease and thus make its diagnosis more easily and rigorously, as well as develop consensual and supported therapeutic approaches supported clinical trials through retrospective, pharmacological, biochemical and genetic studies.

**Keywords:** Basal Ganglia, Dog, Movement Disorders, Paroxysmal Dyskinesia, Preservation of Consciousness, Primary Paroxysmal Dyskinesia, Secondary Paroxysmal Dyskinesia

## 1. Introdução

As doenças do movimento são caracterizadas por movimentos anormais involuntários e autolimitantes. Estas doenças incluem o tremor, a hiperexcitabilidade do nervo periférico (fasciculações, mioquimia, neuromiotonia, miotonia, tetania/tétano), a mioclonia, a distonia e a discinesia paroxística (DP) (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021).

A DP tem conquistado um reconhecimento crescente na Medicina Veterinária. A caracterização clínica inconsistente e por vezes, imprecisa levou à adoção de terminologia de medicina humana para descrição e classificação dos episódios, no entanto, esta torna-se inadequada devido à divergência anatômica e diferença nos fatores desencadeantes. Recentemente foi publicado o Consenso Internacional do Colégio Europeu de Neurologia Veterinária de Discinesia Canina que fornece informação de qualidade científica elevada no que concerne à classificação e neurofisiopatologia (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021). Esta doença define-se pela ausência de sinais de sistema nervoso autónomo (micção, defecação, ptialismo), preservação da consciência e comportamento pós-ictal normal. Os episódios podem durar de segundos a minutos ou até horas, sendo o início e o fim do episódio abrupto (Lowrie & Garosi, 2017; Xu *et al.*, 2019). Atualmente, não se sabe ao certo o mecanismo que desencadeia esta doença, porém alguns estudos consideram muito provável ser uma disfunção dos gânglios da base (GB) (Kaji *et al.*, 2018; Richter *et al.*, 2015; Tewari *et al.*, 2017). Os GB são um conjunto de núcleos subcorticais, que desempenham um papel crucial no controlo do movimento voluntário (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021; De Lahunta *et al.*, 2015).

A classificação da DP em Medicina Veterinária, varia de acordo com a sua etiologia, pode ser categorizada em discinesia paroxística primária ou de origem hereditária, sendo esta cada vez mais reportada na literatura em diferentes raças de cães e a discinesia paroxística secundária ou de origem adquirida, causada por componentes farmacológicas ou alterações estruturais, como neoplasias intracranianas (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021).

A abordagem diagnóstica a esta doença deve ser criteriosa e completa, com um cuidadoso exame do estado geral e neurológico do animal, o seu historial clínico e a descrição detalhada do episódio (Lowrie & Garosi, 2017). Atualmente, a tecnologia dos telemóveis permite o registo dos episódios em vídeo pelo tutor o que, conseqüentemente, leva a uma melhor interpretação destes pelo médico veterinário (Polidoro *et al.*, 2020). A técnica de ressonância magnética (RM) deve ser considerada para diagnóstico de DP secundárias causadas por alterações estruturais. Adicionalmente, a realização de exames complementares específicos, como os testes genéticos em determinadas raças ou testes de sensibilidade ao glúten, permitem auxiliar com exatidão a identificação desta condição (Lowrie & Garosi, 2017).

As estratégias de manejo terapêutico mais frequentes englobam a administração de fármacos antiepiléticos (Urkasemsin & Olby, 2015). Diferentes estudos demonstram que a alimentação também poderá ter um papel importante no manejo da doença (Lowrie *et al.*, 2015; Polidoro *et al.*, 2020).

O objetivo desta revisão bibliográfica é o de compilar a informação atual da DP em cães, enquadrando-a no conjunto das doenças do movimento, fazendo uma breve explicação da neurofisiopatologia associada à disfunção dos movimentos voluntários. Esta revisão compreende também a classificação da DP, tendo em conta as particularidades e principais conclusões sobre os estudos já realizados em várias raças de cães. Por fim, também é apresentada a abordagem de diagnóstico, bem como a terapêutica e ainda o prognóstico para esta condição.

## **2. Doenças do Movimento**

As doenças do movimento são consideradas um grupo heterogêneo de síndromes neurológicas que envolvem a disfunção de movimentos e são caracterizadas pela presença de movimentos involuntários e anormais da cabeça, corpo ou membros, sem alteração da consciência (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021; De Lahunta *et al.*, 2015). Em geral, é possível categorizar as doenças do movimento em hipercinéticas ou hipocinéticas, sendo as primeiras descritas por movimentos ativos involuntários e contrações musculares espasmódicas, enquanto as últimas são caracterizadas por uma certa lentidão e redução de movimentos voluntários. Nestas doenças podem identificar-se cinco subcategorias: o tremor, a hiperexcitabilidade do nervo periférico, a mioclonia, a distonia e a discinesia paroxística (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021).

## **3. Discinesia Paroxística em cães**

A DP é caracterizada por episódios de movimentos anormais e autolimitantes. Os episódios são indolores, os sinais do sistema nervoso autónomo estão ausentes (micção, defecação, ptialismo), a consciência não é alterada e o comportamento pós-ictal é normal. Os episódios podem durar segundos, minutos ou horas, e são descritos por um início e um fim abruptos. O exame neurológico é normal entre os episódios (Lowrie & Garosi, 2017). As características referidas permitem diferenciar a DP de crises epiléticas, um dos diagnósticos diferenciais para essa condição (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021).

### **3.1. Neurofisiopatologia**

Atualmente, não se sabe ao certo o mecanismo que desencadeia esta doença, no entanto, alguns estudos consideram muito provável ser consequência de uma disfunção dos GB (Kaji *et al.*, 2018; Richter *et al.*, 2015; Tewari *et al.*, 2017). Os GB são um conjunto de núcleos subcorticais situados no telencéfalo, que desempenham um papel crucial para o controlo do movimento voluntário. Nesse conjunto pode distinguir-se o núcleo caudado, o putâmen, o núcleo endopendicular, o globo pálido (GP), o *claustrum* e a amígdala (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021; De Lahunta *et al.*, 2015) (Figura 1). O putâmen e o núcleo caudado constituem o corpo estriado, principal área de receção dos GB, sobre a qual se projetam várias áreas corticais (Obeso *et al.*, 2002). A *substantia nigra pars compacta* (SNc), a

*substantia nigra pars reticulada* (SNr) e o núcleo subtalâmico (STN) são também considerados parte dos gânglios da base, formando um sistema neuronal integrado com uma complexa conexão de todos os elementos entre si (Obeso *et al.*, 2002; Thomson & Hahn, 2012).

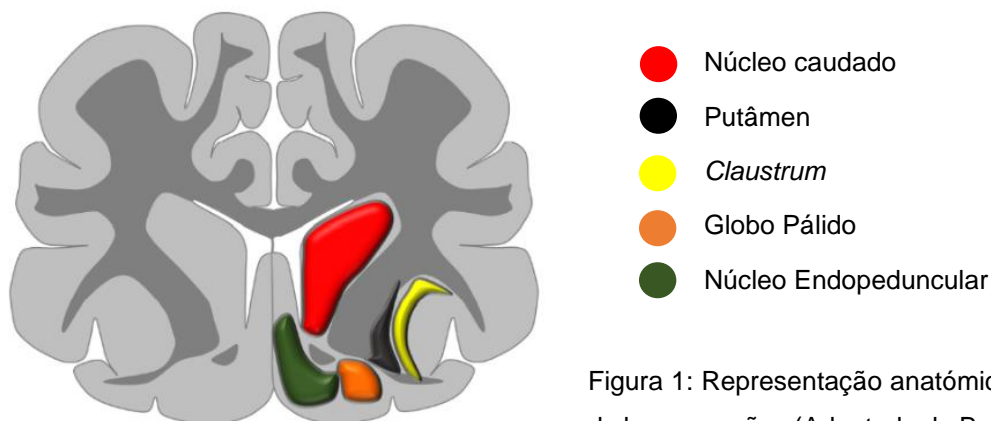
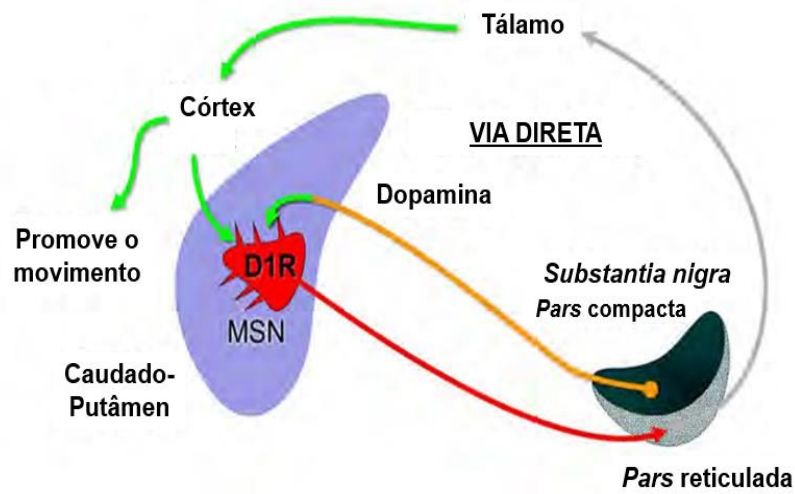


Figura 1: Representação anatômica dos gânglios da base em cães (Adaptado de Beltrán, E., 2018).

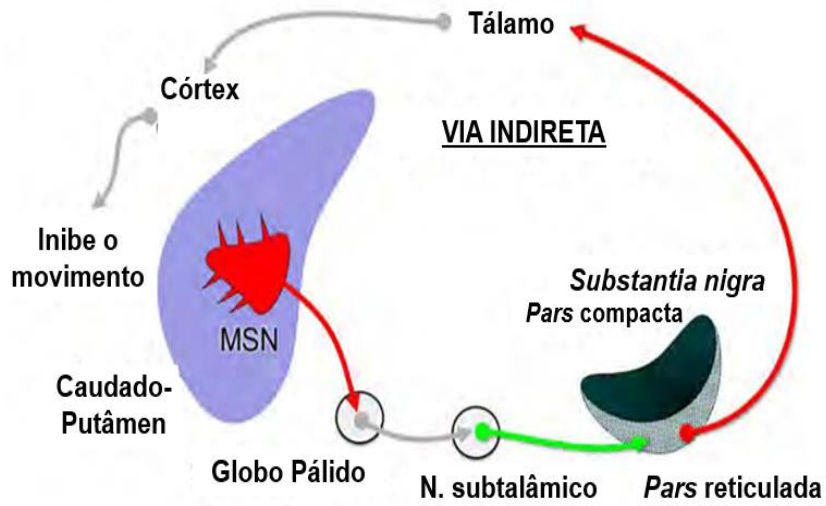
Existem dois circuitos funcionais dos GB, a via direta e a via indireta (Figura 2). A via direta tem função ativa na promoção do movimento voluntário, e permite a estimulação do núcleo caudado e do putâmen através do córtex cerebral (A) (Fazl & Fleisher, 2019; Lanciego *et al.*, 2015). Os neurónios espinhosos médios expressam recetores D1, que permitem receber informação dopaminérgica proveniente da SNc. Esta informação é responsável pela modulação da atividade da via glutamatérgica e, ao atuar nos recetores D1, leva a um aumento da inibição da SNr, que por sua vez induz o feedback positivo do tálamo para o córtex, bem como para o núcleo caudado e putâmen, promovendo o movimento voluntário. A estimulação desta via é considerada de carácter monossináptico (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021; Fazl & Fleisher, 2019).

Na via indireta (B e C), o efeito é oposto, isto é, pode inibir o movimento, mas também o pode despoletar. Os neurónios espinhosos médios do núcleo caudado e do putâmen projetam a informação inibitória, através de uma comunicação de tipo polissináptico que envolve a globo pálido, o STN e posteriormente a SNr. Esta cadeia leva a inibição do tálamo e conseqüentemente à inibição do córtex, desencadeando a inibição do movimento (B) (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021). Os neurónios da via indireta expressam principalmente recetores dopaminérgicos D2 (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021; Fazl & Fleisher, 2019). A atividade glutamatérgica tem o mesmo efeito que na via direta, do tipo excitatório, a diferença reside na modulação dopaminérgica (Obeso *et al.*, 2002). Na via indireta a dopamina ao atuar nos recetores D2 promove a sua inibição, colocando em atividade o GP que através de neurónios GABAérgicos, inibe a atividade deste e do STN, permitindo o movimento voluntário (C) (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021; Fazl & Fleisher, 2019; Lanciego *et al.*, 2015).

(A)



(B)



(C)

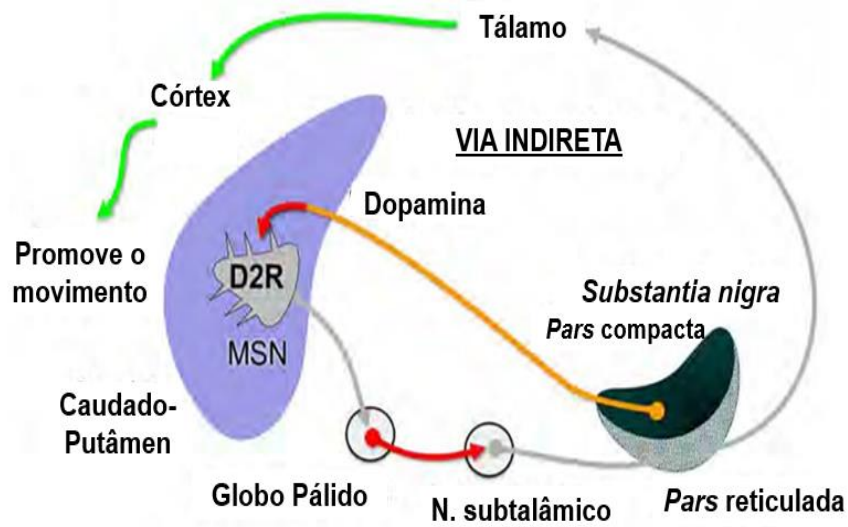


Figura 2: Representação esquemática dos mecanismos funcionais do controlo do movimento. Na via direta (A), ocorre a estimulação dopaminérgica do caudado/putâmen, que leva à inibição da SNr, induzindo um feedback positivo do tálamo para o córtex, bem como para o núcleo caudado e putâmen, promovendo o movimento voluntário. A via indireta (B) tem o efeito oposto. Os neurónios espinhosos médios do núcleo caudado e do putâmen projetam a informação inibitória, através de uma comunicação de tipo polissináptico que envolve a globo pálido, o STN e posteriormente a SNr. Esta cadeia leva a inibição do tálamo e consequentemente à inibição do córtex, desencadeando a inibição do movimento. A dopamina ao atuar nos recetores D2 promove a sua inibição, colocando em atividade o GP, que leva à inibição do STN e da SNr, que por sua vez induz um feedback positivo ao tálamo e córtex permitindo o movimento voluntário (C). D1R- recetor D1, D2R- recetor D2, MSN-neurónios espinhosos médios (Adaptado de Cerda-Gonzalez et al., 2021).

Para além das vias diretas e indiretas, evidências crescentes sugerem que o cerebelo pode ter um papel importante na fisiopatologia das doenças do movimento (Bostan & Strick, 2019; Kaji *et al.*, 2018; Tewari *et al.*, 2017). Estas sustentam que a atividade dos GB pode ser modulada através da via cerebelo-tálamo-gânglios da base, e que os movimentos anormais são considerados um resultado de uma incompatibilidade sensorial e motora (Kaji *et al.*, 2018).

### **3.2. Classificação**

Em Medicina Veterinária a classificação da DP é baseada na etiologia (Cerda-Gonzalez *et al.*, 2021). Tendo em conta a causa, pode ser classificada em discinesia paroxística primária ou de origem hereditária e discinesia paroxística secundária ou de origem adquirida (Lowrie & Garosi, 2017).

#### **3.2.1. Discinesias Paroxísticas Primárias ou Hereditárias**

A discinesia paroxística primária reúne várias descrições na literatura, com evidências em diversas raças de cães, como os *Cavalier King Charles Spaniel*, *German Shorthaired Pointer*, *Labrador Retriever*, *Chinook*, *Scottish Terrier*, *Border Terrier*, *Norwich Terrier*, *Jack Russel Terrier*, *Soft Coated Terrier*, *Maltês*, *Pastor de Shetland* e *Markiesje* (Tabela 1).

Tabela 1 – Discinesias Paroxísticas Primárias (Adaptado de Cerda-Gonzalez *et al.*, 2021).

<b>Raça</b>	<b>Mecanismo de hereditariedade</b>	<b>Fator desencadeante</b>	<b>Duração</b>	<b>Evolução</b>
<i>Cavalier King Charles Spaniel</i>	Autossómico recessivo	Exercício, Stress, Excitação	< 1 min a vários	Melhoria (Com tratamento)
<i>German Shorthaired Pointer</i>	Desconhecido	Exercício, Excitação	10 min – 30 min	Não reportado
<i>Labrador Retriever</i>	Desconhecido	Não reportado	Não reportado	Estabiliza
<i>Chinook</i>	Possivelmente autossómico recessivo	Incerto	1 min – 1 hora	Não reportado
<i>Scottish Terrier</i>	Autossómico recessivo	Exercício, Stress, Excitação	5 min – 20 min	Melhoria (Com tratamento)
<i>Border Terrier</i>	Não reportado	Excitação, Stress, Despertar	< 30 min	Não reportado (Dieta sem glúten pode melhorar)
<i>Norwich Terrier</i>	Desconhecido	Excitação, Stress	2 min – 5 min	Estabiliza (Dieta sem glúten pode melhorar)
<i>Labrador Retriever e Jack Russel Terrier</i>	Desconhecido	Excitação, Stress e alterações de temperatura	10 min	Melhoria (Sem tratamento)
<i>Soft Coated Terrier</i>	Autossómico recessivo	Incerto	Minutos a horas	Não reportado
<i>Maltês</i>	Desconhecido	Exercício, Stress	4 min	Estabiliza (Dieta sem glúten pode melhorar)
<i>Pastor de Shetland</i>	Possivelmente autossómico dominante	Exercício, Stress	Minutos a horas	Não reportado (Alterações na dieta e uso triptofano pode melhorar)
<i>Markiesje</i>	Autossómico recessivo	Exercício, Stress	< 1 min a horas	Não reportado

### ***Episodic Falling Syndrome***

A *Episodic Falling Syndrome* (EFS) é a DP descrita em cães da raça *Cavalier King Charles Spaniel* (Forman *et al.*, 2012; Gill *et al.*, 2012). Os episódios são desencadeados por stress, exercício ou excitação, e caracterizados por uma hipertonicidade progressiva de todos os membros anteriores e posteriores, que leva o animal a adquirir uma posição característica, designada “*deer-stalking*” (Wright *et al.*, 1987). Outros sinais podem estar associados, como a rigidez do músculo facial, marcha saltitante, cifose e vocalizações (Gill *et al.*, 2012). A rigidez dos membros pode levar a quedas, embora não haja perda de consciência nem sinais do sistema nervoso autónomo (Richter *et al.*, 2015). O primeiro episódio tende a ter início entre as 14 semanas e os 4 anos de idade, e por norma, verifica-se uma duração inferior a um minuto (Gill *et al.*, 2012). A EFS é considerada autolimitante em alguns casos descritos em animais desta raça (Forman *et al.*, 2012). Esta síndrome é comparada à hiperecplexia em humanos, vulgarmente conhecida como “doença do susto”, caracterizada tipicamente por uma hipertonía neonatal que responde exageradamente a estímulos visuais e auditivos, devido a defeitos no recetor de glicina inibitório (GLAR1, GLRB) ou no gene transportador de glicina GlyT2 (SLC6A5) (Gill *et al.*, 2012). Estas comparações podem ter sido feitas pelo facto de alguns casos responderem bem ao tratamento com clonazepam, que é usado para tratar com sucesso a hiperecplexia em medicina humana (Garosi *et al.*, 2002; Gill *et al.*, 2012). Também a acetazolamida, inibidor da anidrase carbónica, pode desempenhar um papel no auxílio da resolução de sinais clínicos (Gill *et al.*, 2012). Uma investigação permitiu confirmar que esta síndrome é considerada uma doença autossómica recessiva (Gill *et al.*, 2012). Nesta investigação, determinou-se as mutações associadas à EFS, sendo possível identificar uma microdeleção que afeta o gene *brevican* (BCAN) (Forman *et al.*, 2012; Gill *et al.*, 2012). O BCAN é um proteoglicano que se expressa no sistema nervoso central, onde estão as estruturas de matriz extracelular que desempenham um eficiente papel na adesão celular, migração, orientação de axónios e plasticidade neuronal (Brakebusch *et al.*, 2002). Este proteoglicano é igualmente responsável pela mobilização de catiões durante a condução dos potenciais de ação (Gill *et al.*, 2012). Desta forma, a interrupção deste mecanismo considera-se responsável pela EFS (Forman *et al.*, 2012; Gill *et al.*, 2012).

### ***Discinesia Paroxística em German Shorthaired Pointer***

Os episódios descritos num cão jovem de raça *German Shorthaired Pointer*, ocorreram em situações de excitação ou períodos de exercício prolongado, bem como após caminhadas em locais instáveis e rochosos. (Harcourt-Brown, 2008). O animal adotava inicialmente uma posição cifótica, seguida de uma marcha com flexão dos membros posteriores (Harcourt-Brown, 2008; Ganokon Urkasemsin & Olby, 2014). Os episódios tinham a duração de 10 a 30 minutos, sendo que o episódio mais longo teve a duração de 3 horas. Durante os episódios não se verificou a perda da consciência, nem se observou a alteração do estado mental do animal (Harcourt-Brown, 2008). Os resultados obtidos por análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), exames clínicos e neurológicos encontravam-

se dentro dos parâmetros normais. Nestes animais, foi iniciado tratamento farmacológico com fenobarbital, que permitiu uma diminuição na frequência dos episódios, no entanto teve de ser interrompida devido à ocorrência de efeitos secundários, incluindo linfadenopatia generalizada, neutropenia, trombocitopenia e anemia. Posteriormente foi iniciado o tratamento com brometo de potássio em alternativa ao fenobarbital, que se revelou eficiente (Harcourt-Brown, 2008).

### **Discinesia Paroxística em *Labradores Retriever***

Um estudo realizado por Vanhaesebrouck e seus colaboradores, em 2011 descreveu episódios de DP em cães jovens da raça Labrador Retriever do sexo masculino. Os animais apresentavam uma marcha anormal, caracterizada por uma rigidez paroxística generalizada (Vanhaesebrouck *et al.*, 2011). Os episódios tiveram início entre os 2 e os 16 meses de idade, sendo que demonstraram uma estabilização na severidade dos sinais clínicos na idade adulta, isto é redução da frequência e duração dos episódios. Inicialmente, apenas os membros posteriores foram afetados, mas com a progressão da doença houve o envolvimento dos membros torácicos. A rigidez muscular persistia em repouso, bem como durante todos os movimentos voluntários (Vanhaesebrouck *et al.*, 2011). O eletromiograma revelou uma atividade continua da unidade motora nos músculos epaxiais e proximais dos membros enquanto estavam conscientes (Vanhaesebrouck *et al.*, 2011).

### **Discinesia Paroxística em *Chinook***

A DP em cães da raça *Chinook* é caracterizada pela presença de tremores de cabeça, flexão involuntária de um ou vários membros que levam, posteriormente, à queda do animal, de referir que durante o episódio não se observou sinais do sistema nervoso autónomo ou perda de consciência (Dewey & da Costa, 2016). A duração dos episódios podia variar de um minuto a uma hora, sendo que podiam ocorrer vários por dia, ou espaçadamente entre semanas e até meses (Packer *et al.*, 2010). Geralmente, o primeiro episódio aparecia antes dos 3 anos de idade (Packer *et al.*, 2010; Richter *et al.*, 2015). Os registos de eletroencefalograma (EEG) demonstraram que os episódios ocorriam na ausência de atividade epiléptica, porém, num estudo realizado em cães desta raça, permitiu verificar que na mesma descendência alguns manifestaram convulsões epilépticas do tipo tónico-clónicas para além dos sinais de DP (Packer *et al.*, 2010; Richter *et al.*, 2015). Estudos realizados, sugeriram que a DP nestes animais pode compreender um mecanismo de hereditariedade autossómico recessivo (Packer *et al.*, 2010).

### **Cãibra do *Scottish Terrier***

É a DP conhecida nos cães da raça *Scottish Terrier* (Lowrie & Garosi, 2017). Os episódios ocorrem entre as 6 semanas e os 18 meses de idade e têm, geralmente, uma duração entre 5 a 20 minutos, no entanto, em episódios graves podem durar horas (Urkasemsin & Olby, 2015). Os episódios são caracterizados por uma hipertonia muscular desencadeada por exercício, stress ou excitação, ocorrendo a abdução dos membros anteriores e o animal pode adotar uma postura cifótica e rigidez dos membros posteriores (Urkasemsin & Olby, 2015; Urkasemsin & Olby, 2014). É plausível considerar esta DP como resultado de um mecanismo de hereditariedade autossômico recessivo (Meyers *et al.*, 1970). Apesar de se verificar uma percentagem alta de cadelas afetadas (75%), relativamente a machos (25%), não há ainda uma explicação para esta diferença observada (Urkasemsin & Olby, 2015). Os sinais clínicos demonstraram ser ainda mais evidentes após a administração de metisergida, um antagonista seletivo do recetor de serotonina, e melhoraram com a administração de triptofano e fluoxetina, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, sugerindo então a depleção de serotonina como causa dos sinais (Geiger & Klopp, 2009; Richter *et al.*, 2015; Urkasemsin & Olby, 2015). As formas mais graves desta condição são refratárias à fluoxetina, mas mostraram uma boa resposta ao diazepam (Urkasemsin & Olby, 2015).

### **Síndrome de cãibra epileptoide canina**

A síndrome de cãibra epileptoide canina ou doença de *Spike* é conhecida por afetar cães da raça *Border Terrier*. Atualmente, o termo mais apropriado para esta síndrome é discinesia paroxística sensível ao glúten (PGSD) (Lowrie *et al.*, 2018). Uma pesquisa retrospectiva realizada com vários proprietários de cães com o objetivo de caracterizar fenotipicamente esta síndrome, permitiu concluir que os primeiros episódios tendem a ter início antes dos três anos de idade, com uma variação entre os 2 meses e os 7 anos de idade, e que geralmente apresentam uma duração inferior a 30 minutos (Black *et al.*, 2014). Clinicamente, observou-se uma dificuldade ligeira na locomoção, variável entre uma ataxia ligeira a uma incapacidade do animal permanecer em estação (Black *et al.*, 2014; Lowrie & Garosi, 2017). Contudo podem, também, ser observados distúrbios gastrointestinais ligeiros a graves, como borborigmos, vômitos ou diarreia entre os episódios (Lowrie *et al.*, 2015). Um estudo conduzido por Lowrie e seus colaboradores, em 2015, estabeleceu uma relação entre a sensibilidade ao glúten em seis *Border Terriers*, demonstrando uma melhoria clínica aquando de uma dieta exclusivamente sem glúten (Lowrie *et al.*, 2015). A sensibilidade apresentada nesse estudo é baseada na resposta clínica a uma dieta sem glúten e na presença de anticorpos anti-transglutaminase 2 (TG 2 IgA) e anti-gliadina (AGA IgG) em múltiplas amostras sorológicas obtidas de animais afetados. Além disso, a reintrodução de uma dieta com glúten levou à recorrência de sinais clínicos em dois dos cães em estudo (Lowrie *et al.*, 2015). Outro estudo, sugeriu que os ensaios sorológicos de anticorpos AGA IgG e TG2 IgA podem ser utilizados para identificar com segurança a PGSD em *Border Terriers*, registando uma elevada especificidade embora pouca sensibilidade, uma vez que outras condições sensíveis ao glúten

podem dar um resultado falso-positivo (Lowrie *et al.*, 2018). A PGSD define-se como uma elevada capacidade de resposta imunológica ao glúten ingerido por indivíduos geneticamente suscetíveis (Marsh, 1995). Pode haver manifestações gastrointestinais, incluindo dor abdominal, náusea, distensão abdominal, flatulência e diarreia, seguida de manifestações extra-abdominais, como lesões dermatológicas e neurológicas (Lowrie *et al.*, 2018). O refinamento do processo de diagnóstico é um dos principais avanços neste estudo, permitindo o uso de marcadores sorológicos, em vez da exclusão de causas orgânicas. No entanto, a instituição de uma dieta sem glúten pode normalizar ou reduzir as concentrações de anticorpos específicos para o glúten, ou seja, a utilidade dos marcadores pode ser reduzida em cães alimentados com dieta sem glúten (Lowrie *et al.*, 2018).

### **Discinesia Paroxística em *Norwich Terrier***

Um estudo realizado com 198 cães da raça *Norwich Terrier* permitiu esclarecer algumas especificidades desta DP, através da análise da história clínica e do estudo dos episódios (De Risio *et al.*, 2016). A média de idade do primeiro episódio era de 3 anos e a duração de 2 a 5 minutos. Os episódios caracterizam-se por hipertonia muscular nos membros posteriores, região lombar e por vezes, dos membros anteriores (De Risio *et al.*, 2016). O stress e a excitação foram os principais fatores desencadeantes descritos aquando dos episódios (De Risio *et al.*, 2016). A tentativa de tratamento com administração de fenobarbital e brometo de potássio não diminuíram a frequência dos episódios, no entanto, a mudança para uma alimentação sem glúten teve um efeito benéfico (De Risio *et al.*, 2016).

### **Discinesia em *Labrador Retriever* e *Jack Russel Terrier***

No Reino Unido, no *Dovecote Veterinary Hospital*, foram analisados 36 cães da raça *Labrador Retriever* e 23 cães da raça *Jack Russel Terrier* diagnosticados com DP que não tinham recebido qualquer tratamento, para permitir estudar a evolução natural da doença (Lowrie & Garosi, 2016). Este estudo demonstrou que a maioria dos animais apresentava o primeiro episódio de DP antes dos três anos e que este era desencadeado por situações de excitação, stress e alterações de temperatura. Os episódios tinham geralmente uma duração de 10 minutos e surpreendentemente verificou-se uma predisposição destes animais no sexo masculino (Lowrie & Garosi, 2016). A remissão foi registada em 32% dos animais, enquanto 75% dos animais apresentaram uma melhoria significativa da frequência dos episódios, sugerindo uma condição autolimitante (Lowrie & Garosi, 2016).

### **Discinesia Paroxística em *Soft Coated Wheaten Terrier***

Um estudo conduzido por Kolicheski e colaboradores, em 2017 apresentou evidências de DP em cães da raça *Soft Coated Wheaten Terrier*. A média da idade de início dos episódios era de 2 anos e a duração variava de minutos a horas. A intensidade dos episódios bem como a frequência aumentaram ligeiramente com o tempo (Kolicheski *et al.*, 2017). Os animais afetados apresentavam uma flexão e extensão dos membros posteriores. Em episódios graves, os membros anteriores também eram afetados (Kolicheski *et al.*, 2017; Lowrie & Garosi, 2017). Nenhuma melhoria consistente com a administração de fármacos antiepiléticos ou benzodiazepinas foi reportada (Kolicheski *et al.*, 2017). Adicionalmente, os investigadores descreveram uma mutação no gene *Fosfatidilinositol Glycan Anchor Biosynthesis Classe N* (PIGN), após o sequenciamento do genoma completo de dois cães da raça *Soft Coated Wheaten Terrier* com DP (Kolicheski *et al.*, 2017). Este gene está envolvido em mecanismos de biogênese, ligação de proteínas e biossíntese de glicosilfosfatidilinositol (Kolicheski *et al.*, 2017). Assume-se, ainda, que esta DP tem um mecanismo de hereditariedade autossômico recessivo após a análise do genoma (Kolicheski *et al.*, 2017).

### **Discinesia Paroxística em *Maltês***

Os episódios de DP em cães da raça *Maltês* caracterizaram-se por uma distonia súbita de um ou mais membros e tremores generalizados, mantendo a preservação da consciência (Polidoro *et al.*, 2020). A frequência dos episódios era variável entre os animais, e verificou-se uma duração média de 4 minutos. A maioria dos episódios que foram observados tinham como fatores predisponentes situações de stress e exercício (Polidoro *et al.*, 2020). Um estudo desenvolvido por Polidoro e seus colaboradores, em 2020, consentiu em analisar 19 cães da raça mencionada, para obter informações mais completas para a compreensão desta doença. Neste estudo, seis cães foram medicados com acetazolamida e quatro destes cessaram os episódios. Sete passaram a ser alimentados com uma dieta sem glúten e em seis destes verificou-se uma ausência destes episódios. Constatou-se, ainda, a ausência espontânea de episódios em quatro cães. Nos restantes dois cães não foi feita qualquer alteração na alimentação nem prescrita medicação e os episódios continuaram com a mesma frequência (Polidoro *et al.*, 2020).

### **Discinesia Paroxística em *Pastor de Shetland***

Uma investigação realizada em quatro fêmeas da raça *Pastor de Shetland* com DP, foi conduzida por Nessler e colaboradores, em 2020. Três das fêmeas eram familiares, sugerindo uma componente hereditária, compatível com um mecanismo de hereditariedade autossômico dominante (Nessler *et al.*, 2020). Os episódios eram precipitados por movimentos súbitos, induzidos pelo exercício e stress (Cerdeira-Gonzalez *et al.*, 2021; Nessler *et al.*, 2020). Os mesmos caracterizavam-se por uma ataxia generalizada com hipermetria e hipertonía muscular dos membros, sem deteção de qualquer sinal

autonômico. A duração dos episódios podia variar de minutos a horas (Nessler *et al.*, 2020). Os parâmetros do exame físico e neurológico encontravam-se normais, exceto num dos animais, em que se observou uma atrofia muscular leve generalizada. Os parâmetros laboratoriais deste animal indicavam uma acidose láctica ligeira, um aumento de creatina quinase sérica e hipoglicemia. A RM do crânio e os testes eletrofisiológicos desse animal apresentavam-se normais (Nessler *et al.*, 2020). Foi instituído o tratamento com fenobarbital, no entanto não se verificou melhorias. Subsequentemente, foi prescrito o uso de levetiracetam, fármaco antiepilético, o qual não alterou a frequência dos episódios, e por último, a administração de diazepam que também se demonstrou ineficaz (Nessler *et al.*, 2020). No entanto, houve um benefício dos sinais clínicos com a administração de acetazolamida e zonisamida, isto é, verificou-se a redução da frequência dos episódios. Também uma dieta caseira de carne crua melhorou os sinais clínicos numa das fêmeas. Uma nova mudança na dieta para uma baseada em frutos do mar, sem glúten e sem grãos melhorou significativamente os episódios. A suplementação inicial com triptofano associada à prevenção do stress e diminuição de exercícios exaustivos permitiram uma melhoria significativa dos sinais clínicos (Nessler *et al.*, 2020). O estudo mencionado sugeriu uma deficiência na enzima mitocondrial fosfoenolpiruvato carboxiquinase 2 (PCK2), que apresenta duas isoformas, uma citosólica, codificada pelo gene PCK1, e outra mitocondrial, codificada pelo gene PCK2 (Nessler *et al.*, 2020). Na análise genética efetuada, foi descrita uma variante *missense* do gene de PCK2 nos animais afetados, e como o alelo mutante foi apenas encontrado em heterozigóticos, verificou-se a presença deste nos quatro casos de DP estudados (Nessler *et al.*, 2020).

### **Discinesia Paroxística em *Markiesje***

Recentemente, foram descritos episódios de DP em cães jovens da raça *Markiesje*, uma raça holandesa de cães de porte médio (Mandigers *et al.*, 2021). Estes episódios ocorreram subitamente, desencadeados pelo exercício ou stress, sendo que os animais apresentavam sinais clínicos de tetraparesia severa, distonia e câibras. Os primeiros episódios manifestaram-se por volta das 10 semanas de idade, e a duração variava de segundos a várias horas (Mandigers *et al.*, 2021). A análise da linhagem dos animais em estudo, revelou um mecanismo de hereditariedade autossômico recessivo, e a associação do genoma e o mapeamento de homozigosidade permitiu identificar o locus associado no cromossoma 31, na região de SOD1. A sequência de DNA de SOD1 foi analisada e identificaram uma mutação *frameshift* no quarto codão. As mutações em SOD1 são conhecidas por fenótipos neurológicos bem estabelecidos em humanos, como a esclerose lateral amiotrófica tipo 1; e em cães, como a mielopatia degenerativa (Mandigers *et al.*, 2021).

### **3.2.2. Discinesias Paroxísticas Secundárias ou Adquiridas**

A discinesia paroxística secundária, tende a ser mais pontual, associada a administração de fármacos ou a alterações estruturais intracranianas (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021). Por norma, são acompanhadas por sinais neurológicos adicionais (Lowrie & Garosi, 2017).

#### **Causas Farmacológicas**

##### **Discinesia Paroxística Secundária à administração de Fenobarbital**

Um caso de DP associada à administração de fenobarbital oral encontra-se descrito na literatura num cão da raça *Chow Chow*, de 6 anos, com crises tónico-clónicas generalizadas (Kube *et al.*, 2006). No exame neurológico verificou-se uma diminuição da propriocepção em todos os membros e uma ligeira tetraparesia. A terapêutica iniciou-se com administração de fenobarbital (Kube *et al.*, 2006). Alguns episódios de DP, ansiedade e rigidez muscular foram descritos após nove semanas de tratamento, e por isso foi prescrito brometo de potássio, ao qual não foi totalmente responsivo, havendo necessidade de introdução de um outro fármaco antiepilético, o felbamato. A gravidade e a frequência dos episódios diminuíram com o decréscimo da dose de fenobarbital. No entanto, após remoção de uma massa periorbital houve a recorrência dos episódios, o que levou a um aumento da dose de fenobarbital, todavia, ainda assim observou-se um aumento da frequência dos episódios de DP. À posteriori, foi aumentada a dose de felbamato e reduzida gradualmente, a dose de fenobarbital ao longo de 3 meses. Curiosamente, houve uma nova diminuição dos episódios até cessar o fenobarbital e, após a sua descontinuação, não houve mais nenhum episódio descrito (Kube *et al.*, 2006).

##### **Discinesia Paroxística Secundária à administração de Propofol**

O caso que se encontra descrito na literatura associado à administração de propofol é num canídeo de dois anos de idade após anestesia geral com a administração de propofol para realização de uma broncoscopia, por apresentar episódios de tosse crónica e vômitos sem resposta a tratamento farmacológico (Mitek *et al.*, 2013). Durante a recuperação do procedimento, o animal desenvolveu rigidez severa dos músculos do pescoço e membros torácicos não responsiva à administração de midazolam e atipamezol, este último administrado para reverter possíveis efeitos do alfa-2-agonista administrado previamente durante a sedação. Com a introdução do anestésico inalatório, isoflurano, verificou-se uma diminuição ligeira das contrações musculares presentes e, por isso, foi seguidamente retirado. No entanto, verificou-se a diminuição da frequência e gravidade das contrações que cessaram após 25 minutos (Mitek *et al.*, 2013).

O propofol pode provocar alterações de equilíbrio devido a aumento da produção colinérgica excitatória. Acredita-se que as contrações musculares sustentadas e a postura anormal associada ao propofol sejam causadas por um desequilíbrio dos neurotransmissores colinérgicos-dopaminérgicos (Schramm

& Orser, 2002). É de referir que este artigo salienta que não foi possível determinar se estes episódios foram decorrentes do distúrbio convulsivo ou associados ao propofol (Mitek *et al.*, 2013).

### **Causas Estruturais**

Apesar de nenhum artigo publicado em medicina veterinária, é referido que se deve considerar doenças intracranianas estruturais como causa secundária de DP (Lowrie & Garosi, 2017). Há evidências de DP secundária em canídeos (Lowrie & Garosi, 2017). Neste estudo, o exame neurológico era anormal e sugestivo de lesão intracraniana. A RM, demonstrou presença de lesões multifocais no prosencéfalo, e a análise do LCR evidenciou uma pleocitose linfocítica leve, sendo então sugestivo de meningoencefalite de origem desconhecida. Foi instituído o tratamento com prednisolona e citarrabina, que foi acompanhado de uma melhoria significativa. É sugerido que os episódios de DP neste animal possam ter sido precipitados pela meningoencefalite (Lowrie & Garosi, 2017).

### **3.3. Abordagem Diagnóstica**

Estabelecer um diagnóstico correto em doenças do movimento, e particularmente nas discinesias paroxísticas pode ser difícil, pois a apresentação clínica é complexa (Dewey & da Costa, 2016). A abordagem recomendada é iniciar pela obtenção da história clínica do animal, realização do exame físico completo, bem como do exame neurológico detalhado, e não obstante, a descrição detalhada do episódio ou visualização do episódio através de vídeos (Lowrie & Garosi, 2017). O historial clínico do animal é de extrema importância e deve ser o mais completo e exato possível, sendo útil para definir o início e a progressão da doença. Este também permite auxiliar na deteção de quaisquer doenças subjacentes que possam incitar a DP (Dewey & da Costa, 2016). O exame físico e neurológico detalhado são uma etapa fulcral para estabelecer diagnósticos diferenciais, permitindo também orientar o raciocínio clínico (Lowrie & Garosi, 2017; Podell, 2004). A descrição dos episódios é fundamental pois permite a diferenciação relativamente a outros movimentos involuntários, bem como de crises epiléticas. É necessário ter em conta a duração, padrão de frequência, início dos episódios, bem como quaisquer alterações no comportamento e estado mental do animal, antes, durante e após os episódios (Dewey & da Costa, 2016). Infelizmente, a maioria dos tutores tem dificuldades em descrever o episódio de uma forma completa e precisa. Assim, considerando a disponibilidade tecnológica atual e visto que o médico veterinário não tem a oportunidade de presenciar os episódios na maioria das vezes, é vantajoso a visualização do episódio através de vídeos filmados pelo tutor (Cerde-Gonzalez *et al.*, 2021).

A fronteira entre o reconhecimento de um episódio de DP e uma crise epilética é ambígua. Portanto, não é incomum que a DP seja muitas vezes diagnosticada erroneamente. No entanto, há algumas características que auxiliam na diferenciação destas condições (Richter *et al.*, 2015) (Tabela 2). Por exemplo, na DP não se observa sinais do sistema nervoso autónomo, os animais mantêm o estado

mental normal antes, durante e após os episódios, e também não demonstram anormalidades nos registos de EEG (Urkasemsin & Olby, 2014).

O diagnóstico diferencial mais importante é a crise epiléptica de natureza focal pois o animal pode permanecer consciente e alerta durante o episódio tal como na DP, levando a diagnósticos incorretos. Nestas situações deve ter-se em atenção a duração do episódio, a presença de sinais do sistema nervoso autónomo (ptialismo, defecação, micção), bem como o acompanhamento de sinais pós-ictais, e ao facto de normalmente as crises epilépticas focais e generalizadas ocorrerem em repouso e não durante situações de stress ou excitação para o animal (Lowrie & Garosi, 2016).

Tabela 2: Diferenciação de discinesias paroxísticas relativamente às crises epilépticas.

	Crise epiléptica generalizada	Crise epiléptica focal	Discinesia Paroxística
Estado Mental	Inconsciente	Consciente	Consciente
Sinais do Sistema Nervoso Autónomo	Presentes	Geralmente presentes	Ausentes
Duração	Curta	Curta	Variável
Sinais pós-ictais	Presentes	Variável	Ausentes
Fator desencadeante	Repouso	Repouso	Stress, Excitação

A realização de exames complementares laboratoriais, como análises de sangue e urina deve ser considerada para descartar outras doenças (Dewey & da Costa, 2016). A realização de técnicas de imagem avançada como a ressonância magnética podem ser realizadas para obtenção de mais informação relativamente a possíveis alterações estruturais, como neoplasias intracranianas. A análise do LCR também é importante e está indicada sobretudo para descartar doenças inflamatórias (Lowrie & Garosi, 2017; Lowrie & Garosi, 2016). Para distinção de crises epilépticas, a análise do EEG, que permite representar graficamente a atividade elétrica cerebral é importante (Lowrie & Garosi, 2017).

Além disso, certas características da própria identificação do animal como a raça pode auxiliar na obtenção de um diagnóstico definitivo, utilizando testes genéticos, como por exemplo na raça *Cavalier King Charles Spaniel*, na raça *Soft Coated Wheaten Terrier* e nos *Pastores de Shetland*, ou o uso do teste de sensibilidade ao glúten em *Border Terriers* (Lowrie et al., 2015).

### 3.4. Abordagem Terapêutica

A maioria dos fármacos usados como tratamento de DP têm um certo efeito sedativo, por este motivo é possível que a sua administração resolva os fatores desencadeantes, como o stress e a excitação. É necessário explicar ao tutor a condição do animal, dado que a sua compreensão pode ajudar eficazmente a minimizar a exposição a fatores desencadeantes e conseqüentemente, reduzir a incidência de episódios (Lowrie & Garosi, 2017). Uma resposta ao tratamento a curto prazo, não deve ser considerada eficaz, visto que o percurso natural da DP é variável, podendo ser episódios intermitentes ou múltiplos, intercalados por semanas ou até meses (Packer *et al.*, 2010).

#### 3.4.1. Terapêutica Farmacológica

A eficácia do tratamento farmacológico em DP é variável e limitada (Lowrie & Garosi, 2017). No entanto verificam-se algumas descrições de tratamentos bem-sucedido em cães, com o uso de acetazolamida, fluoxetina e levetiracetam (Gill *et al.*, 2012; Green & Olby, 2021; Packer *et al.*, 2021; G. Urkasemsin & Olby, 2015).

#### Acetazolamida

A administração de acetazolamida para tratamento de onze cães da raça *Soft Coated Wheaten Terriers* com episódios de DP evidenciou uma alta eficácia, sendo que nove dos onze animais tiveram uma resposta positiva a este fármaco (Packer *et al.*, 2021). Destes nove animais, sete não demonstraram recorrência de episódios. Cerca de seis dos onze animais do estudo desenvolveram efeitos secundários, sendo a maioria efeitos leves, como diarreia, vômitos e hipercalemia; contudo houve um animal que desenvolveu acidose metabólica que desencadeou a sua morte (Packer *et al.*, 2021). Pode ser recomendado administrar gluconato de cálcio para prevenir os efeitos secundários associados à acetazolamida, como a acidose metabólica, hipocalémia e hiperpneia (Packer *et al.*, 2021). Também é descrito o uso deste fármaco no tratamento de outras DP primárias (Gill *et al.*, 2012; Nessler *et al.*, 2020; Polidoro *et al.*, 2020).

A acetazolamida é um inibidor da anidrase carbónica, que permite a redução das concentrações de bicarbonato sérico e, conseqüentemente, a diminuição da quantidade de lactato e piruvato cerebrais, resultando em acidose cerebral e alterações no pH intracelular e extracelular (Du *et al.*, 2005; Spacey *et al.*, 2004). Esta mudança do pH no parênquima cerebral conduz à alteração do potencial de membrana, culminando numa diminuição da excitabilidade neuronal (Sinning & Hübner, 2013; Spacey *et al.*, 2004). Este é o principal mecanismo descrito em humanos, que se transpõe também para a veterinária (Bhatia, 2011; Polidoro *et al.*, 2020).

## Fluoxetina

Este fármaco pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, é considerado efetivo no tratamento de *Cãibra do Scottish Terrier* (Urkasemsin & Olby, 2015). Num estudo realizado com oito cães nos quais foi instituído o tratamento com fluoxetina, constatou-se que seis tinham sinais clássicos desta síndrome e os restantes dois apresentavam sinais mais ligeiros. Verificou-se uma resposta positiva em sete dos oito cães, caracterizada por uma redução da frequência e duração desses episódios. O único animal que não respondeu a fluoxetina apresentava sinais graves (Urkasemsin & Olby, 2015).

## Levetiracetam

Confirmou-se, recentemente a elevada eficácia na administração de levetiracetam no controlo de DP num cão da raça *Welsh Terrier* (Green & Olby, 2021). Administrou-se o levetiracetam, após o uso de outros fármacos, como gabapentina, metocarbamol e diazepam não demonstrarem melhorias na frequência dos episódios. Não obstante, houve recorrência de episódios assim que se retirou este fármaco (Green & Olby, 2021)

O levetiracetam é um fármaco antiepilético de terceira geração e é comum o seu uso no tratamento de epilepsia e de DP em humanos, principalmente no controlo de crises epiléticas na Medicina Veterinária, dado que a absorção é rápida e praticamente completa por via oral, também não se verificam interações com outros fármacos, uma vez que a ligação às proteínas plasmáticas é praticamente nula (Abou-Khalil, 2008). No entanto ainda não está esclarecido a farmacocinética deste no controlo dos episódios de DP (Green & Olby, 2021).

### **3.4.2. Terapêutica Não Farmacológica**

## Alimentação

Em medicina humana, já há alguns anos que se recomenda o consumo de uma dieta cetogénica nos casos de DP, pelo facto de os corpos cetónicos servirem como fonte alternativa para o cérebro, provocando uma modificação do metabolismo cerebral, que permite uma redução destes episódios (Urkasemsin & Olby, 2015). No entanto, esta dieta em cães não está descrita (Lowrie & Garosi, 2017).

Atualmente, uma nova abordagem nutricional encontra-se direcionada para o estudo dos efeitos do consumo de dietas sem glúten. Estas têm vindo a demonstrar resultados promissores (Lowrie & Garosi, 2017). Investigações realizadas por Lowrie e colaboradores em 2015, em cinco cães da raça *Border Terrier*, apoiam esta hipótese, pois foi observado a redução da frequência e gravidade dos episódios com o consumo desta dieta específica. A melhoria associada à dieta parece ser reversível

aquando da reintrodução de glúten, observando-se o reaparecimento dos episódios (Lowrie *et al.*, 2015). Outro estudo realizado em cães da raça *Maltês*, reforça esta eficácia, dado que após implementar essa dieta em sete cães diagnosticados com DP, seis não demonstraram recorrência de episódios (Polidoro *et al.*, 2020).

#### Sem terapêutica

O carácter dúbio da DP levou a algumas investigações que permitiram verificar a evolução natural da doença sem qualquer terapêutica farmacológica ou alteração na dieta (Lowrie *et al.*, 2015; Polidoro *et al.*, 2020). Num estudo retrospectivo, com duração de sete anos em cães das raças *Labrador Retriever* e *Jack Russel Terrier* verificou-se o carácter autolimitante da DP, com a observação de 32% dos cães analisados em remissão espontânea e uma melhoria dos sinais clínicos em 75%, isto é, a diminuição da frequência e duração dos episódios (Lowrie & Garosi, 2016). Outro estudo realizado em seis cães da raça *Maltês* sem qualquer instituição de tratamento, evidenciou melhorias espontâneas em quatro cães, sem ocorrência de qualquer episódio e ausência de qualquer agravamento de frequência ou duração dos episódios nos restantes animais, o que reforça o carácter autolimitante desta doença (Polidoro *et al.*, 2020).

### **3.5. Prognóstico**

A DP ao contrário das crises epiléticas, parecem melhorar ao longo do tempo (Lowrie & Garosi, 2017). Diversos estudos realizados sugerem que a DP pode tratar-se de uma afeção benigna e autolimitante (Forman *et al.*, 2012; Lowrie & Garosi, 2016; Urkasemsin & Olby, 2015). No entanto, o prognóstico depende da causa e conseqüentemente da resposta ao tratamento. Quando os episódios são muito frequentes, podem conduzir uma perda de qualidade de vida, apesar desses episódios não produzirem por si só a morte do animal, nem qualquer sequela (Lowrie & Garosi, 2017).

#### 4. Análise Crítica e Perspetivas Futuras

Ao longo desta revisão bibliográfica foram abordados os aspetos mais importantes para a prática clínica, relativos à discinesia paroxística, definindo-a como uma doença do movimento caracterizada pela presença de episódios de movimentos involuntários e autolimitantes, ausência de sinais de doença do sistema nervoso autónomo, preservação da consciência e comportamento pós-ictal normal. É descrita a classificação da DP distinguindo as primárias das secundárias, referindo pormenorizadamente cada uma tendo como base a literatura científica, compreende também a abordagem diagnóstica que deve ser considerada, quais os tratamentos possíveis e o prognóstico associado.

A descrição exaustiva e/ou visualização em vídeo do episódio permite delinear uma abordagem adequada. É comum diagnosticar estes episódios como crises epilépticas e, portanto, é necessário que a anamnese, exame físico e neurológico sejam o mais rigorosos possível, realizados preferencialmente de uma forma sistemática e organizada.

Verifica-se um reconhecimento crescente na descoberta de discinesias paroxísticas relacionadas com determinadas raças, que compreendem aspetos característicos na apresentação clínica e também se constata um aumento da identificação de alterações genéticas responsáveis por esta doença do movimento, como por exemplo na raça *Cavalier King Charles Spaniel*, na raça *Soft Coated Wheaten Terrier* e nos *Pastores de Shetland*, ou o uso do teste de sensibilidade ao glúten em *Border Terrier*.

Apesar da evolução atual e constante sobre este tema, seria interessante fazer mais investigação científica nesta área, nomeadamente sobre os mecanismos genéticos e fisiopatológicos subjacentes às manifestações clínicas deste tipo de condição, que permitiria assim, proceder ao diagnóstico desta doença com maior facilidade e rigor, bem como desenvolver abordagens terapêuticas consensuais.

A realização de ensaios clínicos através de estudos retrospectivos, farmacológicos, bioquímicos e genéticos seria benéfico para a melhor perceção desta doença do movimento em cães.

## 5. Referências Bibliográficas

- Abou-Khalil, B. (2008). Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(3), 507–523. <https://doi.org/10.2147/ndt.s2937>
- Beltrán, E. (2018). *Reconocer otros episodios que pueden mimetizar convulsiones*. Vet Excellence. <http://vetexcellencecampus.com/>
- Bhatia, P. (2011). Paroxysmal dyskinesias. *Movement Disorders*, 26(6), 1157–1165. <https://doi.org/10.1002/mds.23765>
- Black, V., Garosi, L., Lowrie, M., Harvey, R. J., & Gale, J. (2014). Phenotypic characterisation of canine epileptoid cramping syndrome in the Border terrier. *Journal of Small Animal Practice*, 55(2), 102–107. <https://doi.org/10.1111/jsap.12170>
- Bostan, A. C., & Strick, P. L. (2019). *HHS Public Access*. 19(6), 338–350. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0002-7>.The
- Brakebusch, C., Seidenbecher, C. I., Asztely, F., Rauch, U., Matthies, H., Meyer, H., Krug, M., Böckers, T. M., Zhou, X., Kreutz, M. R., Montag, D., Gundelfinger, E. D., & Fässler, R. (2002). Brevican-Deficient Mice Display Impaired Hippocampal CA1 Long-Term Potentiation but Show No Obvious Deficits in Learning and Memory. *Molecular and Cellular Biology*, 22(21), 7417–7427. <https://doi.org/10.1128/mcb.22.21.7417-7427.2002>
- Cerda-Gonzalez, S., Packer, R. A., Garosi, L., Lowrie, M., Mandigers, P. J. J., O'Brien, D. P., & Volk, H. A. (2021). International veterinary canine dyskinesia task force ECVN consensus statement: Terminology and classification. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/jvim.16108>
- De Lahunta, A., Glass, E., & Kent, M. (2015). *VETERINARY NEUROANATOMY AND CLINICAL NEUROLOGY*.
- De Risio, L., Forman, O. P., Mellersh, C. S., & Freeman, J. (2016). Paroxysmal Dyskinesia in Norwich Terrier Dogs. *Movement Disorders Clinical Practice*, 3(6), 573–579. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12334>
- Du, W., Bautista, J. F., Yang, H., Diez-Sampedro, A., You, S. A., Wang, L., Kotagal, P., Lüders, H. O., Shi, J., Cui, J., Richerson, G. B., & Wang, Q. K. (2005). Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nature Genetics*, 37(7), 733–738. <https://doi.org/10.1038/ng1585>
- Fazl, A., & Fleisher, J. (2019). *HHS Public Access*. 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.12.005>.Anatomy
- Forman, O. P., Penderis, J., Hartley, C., Hayward, L. J., Ricketts, S. L., & Mellersh, C. S. (2012). Parallel

- mapping and simultaneous sequencing reveals deletions in BCAN and FAM83H associated with discrete inherited disorders in a domestic dog breed. *PLoS Genetics*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002462>
- Garosi, L., Platt, S., & Shelton, G. . (2002). Hypertonicity em Cavalier King Charles spaniels. *J Veterinário Estagiário Med*, 16, 330.
- Geiger, K. M., & Klopp, L. S. (2009). Use of a selective serotonin reuptake inhibitor for treatment of episodes of hypertonia and kyphosis in a young adult scottish terrier. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(2), 168–171. <https://doi.org/10.2460/javma.235.2.168>
- Gill, J. L., Tsai, K. L., Krey, C., Noorai, R. E., Vanbellinghen, J. F., Garosi, L. S., Shelton, G. D., Clark, L. A., & Harvey, R. J. (2012). A canine BCAN microdeletion associated with episodic falling syndrome. *Neurobiology of Disease*, 45(1), 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.07.014>
- Green, S., & Olby, N. (2021). Levetiracetam-responsive paroxysmal exertional dyskinesia in a Welsh Terrier. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/jvim.16068>
- Harcourt-Brown, T. (2008). Anticonvulsant responsive, episodic movement disorder in a German shorthaired pointer. *Journal of Small Animal Practice*, 49(8), 405–407. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00540.x>
- Kaji, R., Bhatia, K., & Graybiel, A. M. (2018). Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(5), 488–492. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316250>
- Kolicheski, A. L., Johnson, G. S., Mhlanga-Mutangadura, T., Taylor, J. F., Schnabel, R. D., Kinoshita, T., Murakami, Y., & O'Brien, D. P. (2017). A homozygous PIGN missense mutation in Soft-Coated Wheaten Terriers with a canine paroxysmal dyskinesia. *Neurogenetics*, 18(1), 39–47. <https://doi.org/10.1007/s10048-016-0502-4>
- Kube, S., Vernau, K. M., & Lecouteur, R. a. (2006). Dyskinesia Associated with Oral Phenobarbital Administration in a Dog. *Journal of Veterinary*, 1238–1240. [papers2://publication/uuid/A63D341A-B004-40B5-AD30-72AA1239ADDA](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16334114/)
- Lanciego, L., Luquin, N., & Obeso, A. (2015). *Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia*.
- Lowrie, M., Garden, O. A., Hadjivassiliou, M., Harvey, R. J., Sanders, D. S., Powell, R., & Garosi, L. (2015). The Clinical and Serological Effect of a Gluten-Free Diet in Border Terriers with Epileptoid Cramping Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1564–1568. <https://doi.org/10.1111/jvim.13643>
- Lowrie, M., Garden, O. A., Hadjivassiliou, M., Sanders, D. S., Powell, R., & Garosi, L. (2018). Characterization of Paroxysmal Gluten-Sensitive Dyskinesia in Border Terriers Using Serological Markers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 775–781.

<https://doi.org/10.1111/jvim.15038>

- Lowrie, M., & Garosi, L. (2016). Natural history of canine paroxysmal movement disorders in Labrador retrievers and Jack Russell terriers. *Veterinary Journal*, 213, 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.007>
- Lowrie, M., & Garosi, L. (2017). Classification of involuntary movements in dogs: Paroxysmal dyskinesias. *Veterinary Journal*, 220, 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.12.017>
- Lowrie, Mark, & Garosi, L. (2016). Classification of involuntary movements in dogs: Tremors and twitches. *Veterinary Journal*, 214, 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.05.011>
- Mandigers, P. J. J., Van Steenbeek, F. G., Bergmann, W., Vos-Loohuis, M., & Leegwater, P. A. (2021). A knockout mutation associated with juvenile paroxysmal dyskinesia in Markiesje dogs indicates SOD1 pleiotropy. *Human Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02271-6>
- Marsh, M. N. (1995). The natural history of gluten sensitivity: Defining, refining and re-defining. *Quarterly Journal of Medicine*, 88(1), 9–13. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068990>
- Meyers, K. M., Padgett, G. A., & Dickson, W. M. (1970). The genetic basis of a kinetic disorder of Scottish terrier dogs. *Journal of Heredity*, 61(5), 189–192. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a108080>
- Mitek, A. E., Clark-Price, S. C., & Boesch, J. M. (2013). Severe propofol-associated dystonia in a dog. *Canadian Veterinary Journal*, 54(5), 471–474.
- Nessler, J., Hug, P., Mandigers, P. J. J., Leegwater, P. A. J., Jagannathan, V., Das, A. M., Rosati, M., Matiasek, K., Sewell, A. C., Kornberg, M., Hoffmann, M., Wolf, P., Fischer, A., Tipold, A., & Leeb, T. (2020). Mitochondrial PCK2 missense variant in shetland sheepdogs with paroxysmal exercise-induced dyskinesia (PED). *Genes*, 11(7), 1–15. <https://doi.org/10.3390/genes11070774>
- Obeso, J. A., Rodríguez-oroz, M. C., Rodríguez, M., Arbizu, J., & Giménez-amaya, J. M. (2002). *The Basal Ganglia and Disorders of Movement: Pathophysiological Mechanisms*. 51–55.
- Packer, R. ., Wachowiak, I., Thomovsky, S. ., Berg, J., Vasquez, L., & O'Brien, D. . (2021). Phenotypic characterization of PIGN-associated paroxysmal dyskinesia in Soft-coated wheaten terriers and preliminary response to acetazolamide therapy. *Vet J*. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105606>
- Packer, R. A., Patterson, E. E., Taylor, J. F., Coates, J. R., Schnabel, R. D., & O'Brien, D. P. (2010). Characterization and Mode of Inheritance of a Paroxysmal Dyskinesia in Chinook Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1305–1313. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0629.x>
- Podell, M. (2004). Tremor, fasciculations, and movement disorders. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 34(6 SPEC.ISS.), 1435–1452. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.05.016>

- Polidoro, D., Van Ham, L., Santens, P., Cornelis, I., Charalambous, M., Broeckx, B. J. G., & Bhatti, S. F. M. (2020). Phenotypic characterization of paroxysmal dyskinesia in Maltese dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *34*(4), 1541–1546. <https://doi.org/10.1111/jvim.15804>
- Richter, A., Hamann, M., Wissel, J., & Volk, H. A. (2015). Dystonia and paroxysmal dyskinesias: Under-recognized movement disorders in domestic animals? A comparison with human dystonia/paroxysmal dyskinesias. *Frontiers in Veterinary Science*, *2*(NOV), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fvets.2015.00065>
- Schramm, B. M., & Orser, B. A. (2002). Dystonic reaction to propofol attenuated by benztropine (cogentin). *Anesthesia and Analgesia*, *94*(5), 1237–1240. <https://doi.org/10.1097/00000539-200205000-00034>
- Sinning, A., & Hübner, C. A. (2013). Minireview: PH and synaptic transmission. *FEBS Letters*, *587*(13), 1923–1928. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.04.045>
- Spacey, S. D., Hildebrand, M. E., Materek, L. A., Bird, T. D., & Snutch, T. P. (2004). Functional implications of a novel EA2 mutation in the P/Q-type calcium channel. *Annals of Neurology*, *56*(2), 213–220. <https://doi.org/10.1002/ana.20169>
- Tewari, A., Fremont, R., & Khodakhah, K. (2017). It's not just the basal ganglia: Cerebellum as a target for dystonia therapeutics. *Movement Disorders*, *32*(11), 1537–1545. <https://doi.org/10.1002/mds.27123>
- Thomson, C., & Hahn, C. (2012). *Veterinary Neuroanatomy: A Clinical Approach*. Saunders Elsevier.
- Urkasemsin, G., & Olby, N. J. (2015). Clinical characteristics of Scottie Cramp in 31 cases. *Journal of Small Animal Practice*, *56*(4), 276–280. <https://doi.org/10.1111/jsap.12317>
- Urkasemsin, Ganokon, & Olby, N. J. (2014). Canine paroxysmal movement disorders. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *44*(6), 1091–1102. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.07.006>
- Vanhaesebrouck, A. E., Shelton, G. D., Garosi, L., Couturier, J., Behr, S., Harvey, R. J., Jeffery, N. D., Matiasek, K., Blakemore, W. F., & Granger, N. (2011). A Novel Movement Disorder in Related Male Labrador Retrievers Characterized by Extreme Generalized Muscular Stiffness. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *v*, 1089–1096.
- W.Dewey, C., & C. da Costa, R. (2016). *Practical Guide to Canine and Feline Neurology* (S. Platt (ed.); 3rd ed.).
- Wright, J. A., Smyth, J. B. A., Brownlie, S. E., & Robins, M. (1987). A myopathy associated with muscle hypertonicity in the Cavalier King Charles Spaniel. *Journal of Comparative Pathology*, *97*(5), 559–

565. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(87\)90006-5](https://doi.org/10.1016/0021-9975(87)90006-5)

Xu, Z., Lim, C. K., Tan, L. C. S., & Tan, E. K. (2019). Paroxysmal Movement Disorders: Recent Advances. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(7). <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0958-3>