

Uso de gabapentina no controle da dor em pequenos animais: revisão de literatura

Árthur Paulino Sanzo Kaminishi
Liria Queiroz Luz Hirano

RESUMO

A gabapentina é um anticonvulsivante que nos últimos anos está sendo avaliado como coadjuvante em protocolos analgésicos para cães e gatos, porém com seus efeitos ainda em questionamento. Muitos dos protocolos analgésicos adotados rotineiramente na medicina veterinária não conseguem controlar adequadamente a nocicepção, ou possuem efeitos colaterais deletérios. Em busca de protocolos analgésicos mais complexos, a fim de se atingir a analgesia multimodal, a presente revisão busca discutir os resultados do emprego da utilização da gabapentina como adjuvante nos tratamentos de dores agudas ou crônicas em pequenos animais. Apesar da sua eficiência analgésica comprovada na medicina humana, a gabapentina demonstra resultados controversos em sua utilização em cães e gatos. Em média, utilizada na dose 10 mg/kg em diferentes frequências diárias, os resultados encontrados muitas vezes entram em conflito, pondo em questão a metodologia utilizada ou o número de animais trabalhados. A gabapentina apresenta grande potencial de emprego na dor refratária a analgésicos convencionais, e novos estudos devem ser realizados para adequar seu uso na rotina da medicina veterinária.

Palavras-chave: Analgesia multimodal. Anticonvulsivo. Controle da dor. Gato. Cão.

Use of gabapentine in pain control in small animals: A review

ABSTRACT

Gabapentin is an anticonvulsant that has been evaluated as a co-adjuvant in analgesic protocols for dogs and cats, but with its effects still in question. Many of the analgesic protocols routinely adopted in veterinary medicine do not adequately control nociception or have deleterious side effects. In order to achieve multimodal analgesia, the present review seeks to discuss the results of the use of gabapentin as an adjuvant in the treatment of acute or chronic pain in small animals. Despite its proven analgesic efficiency in human medicine, gabapentin demonstrates controversial results in controlling pain in dogs and cats. On average, at a dose of 10 mg/kg at different frequencies, the results found often conflict, calling into question the methodology used or the number of animals evaluated. Gabapentin has great potential for use in pain control that is refractory to conventional analgesics, and further studies must be carried out to suit its use in the routine of veterinary medicine.

Keywords: Multimodal analgesia. Anticonvulsive. Pain control. Cat. Dog.

Árthur Paulino Sanzo Kaminishi – Mestrado em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Uberlândia.

Liria Queiroz Luz Hirano – Médica-Veterinária, Msc., e professora do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário do Triângulo (UNITRI – Uberlândia).

Veterinária em Foco	Canoas	v.14	n.2	p.28-35	jan./jun. 2017
---------------------	--------	------	-----	---------	----------------

INTRODUÇÃO

É inaceitável imaginar que qualquer animal que apresente processos dolorosos não receba tratamento adequado. Atualmente, diversos são os fármacos disponíveis, de fácil acesso aos proprietários e poucos efeitos adversos, além de estudos apontando de forma categórica os efeitos catastróficos da dor no organismo e na qualidade de vida do paciente (FANTONI, 2011).

Porém, a dor crônica é de difícil tratamento, e muitas vezes não responde de forma satisfatória aos fármacos utilizados para o alívio da dor aguda. O paciente portador de dor crônica causada por doença incurável geralmente necessitará de tratamento *ad eternum*, para que sua qualidade de vida seja mantida e a integridade dos órgãos preservada (FIGUEIREDO; FLÔR, 2011). Uma vez que o alívio da dor crônica quase nunca acontece permanentemente apenas com analgésicos convencionais, é necessário o emprego de fármacos classificados como adjuvantes, tais como os antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, entre outros (OTERO, 2005).

A gabapentina é um fármaco utilizado primariamente como adjuvante na terapia de convulsões parciais com ou sem generalização secundária em pacientes humanos (THOMAS, 2000). Desde 2005, também tem sido empregada na medicina humana para tratar a dor crônica neuropática e não neuropática, sendo responsável por melhorias significativas no alívio de sintomas como hiperalgia e alodinia (FINNERUP et al., 2005).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão crítica da literatura acerca do potencial de emprego da gabapentina como coadjuvante na analgesia crônica de pequenos animais.

DESENVOLVIMENTO

Negligenciada no passado, a dor tornou-se, nas últimas décadas, um dos temas de maior interesse técnico-científico, assumindo um papel de grande relevância na rotina médica. Na medicina humana, ela é considerada o quinto sinal vital desde 2001 (ROBERTSON, 2008). Estudos sobre a melhor compreensão da fisiologia da dor, o advento de novas técnicas analgésicas e anestésicas, assim como o surgimento de novos fármacos, proporcionaram um avanço no diagnóstico e tratamento da dor em medicina veterinária, especialmente em animais de companhia (FANTONI; MASTROCINQUE, 2001; PODELL, 2004; ROBERTSON, 2008).

A dor é uma sensação multidimensional desagradável resultante de uma resposta fisiológica a um dano real ou potencial aos tecidos, ou um processo patológico (KLAUMANN et al., 2008; FARIAS, 2011). A dor fisiológica é aquela que induz respostas protetoras, como o reflexo de retirada (ou reação de fuga), com intuito de interromper a exposição ao estímulo nocivo. Embora esse comportamento protetor possa trazer benefícios, a dor persistente envolve diversas manifestações sistêmicas indesejáveis

provocando efeitos deletérios ao organismo, introduzindo o conceito de dor patológica ou dor clínica (FANTONI; MASTROCINQUE, 2001).

Por seu caráter subjetivo, torna-se difícil a avaliação e a quantificação da dor, sendo esta questão ainda mais real na medicina veterinária devido à não verbalização dos animais. Assim, embora as reações comportamentais e fisiológicas dos animais auxiliem no reconhecimento da dor, sua avaliação surge como uma problemática, podendo resultar em fracasso ou êxito terapêutico (HANSEN, 2003; MOREIRA, 2005).

A dor e sua percepção envolvem muitos processos e caminhos. Provavelmente um fármaco apenas não será capaz de prevenir ou aliviar a dor, por isso tem sido empregada na Medicina Veterinária a associação de princípios ativos com propriedades analgésicas para bloquear a percepção de sensações dolorosas por diferentes mecanismos farmacodinâmicos, o que se denomina analgesia multimodal. Esse modelo de analgesia é citado como a combinação de medicamentos com diferentes meios de ação, trabalhando nos receptores em diferentes locais do caminho da dor, na tentativa de promover superior analgesia, melhor controle da dor e redução das doses dos vários fármacos utilizados, reduzindo seus efeitos adversos (BELMONTE et al., 2013; ROBERTSON, 2017).

As dores crônica e neuropática apresentam características que dificultam seu tratamento, sendo deletéria a resposta frente à administração de analgésicos convencionais. Pacientes beneficiados com a adição de adjuvantes em seu tratamento analgésico, mesmo em doses reduzidas, têm seu apetite e qualidade do sono melhorado, a partir de protocolos analgésicos potencializados (CARDENAS, 2002).

Os agentes adjuvantes são fármacos formulados para outras finalidades terapêuticas que não a analgesia, como para o tratamento da depressão e epilepsia, mas que possuem ações analgésicas. Os mais utilizados na medicina são os anticonvulsivantes, antidepressivos, neurolépticos, ansiolíticos e corticoides. Os anticonvulsivantes são indicados para o alívio da dor neuropática quando alodinia e hiperalgia estiverem presentes (FIGUEIREDO; FLÔR, 2011).

Um dos principais adjuvantes utilizados na analgesia é o anticonvulsivante gabapentina, uma estrutura análoga ao ácido γ -aminobutírico (GABA) originalmente desenvolvido como fármaco antiepilético, e que tem sido amplamente utilizado na medicina humana para controlar a dor aguda e crônica. Embora o mecanismo de ação exato ainda não tenha sido determinado, o seu uso em medicina veterinária está aumentando (DWORKIN; et al., 2007; LORENZ; COMERFORD, 2012; SILLS, 2006).

Ao pesquisar a ação da gabapentina, há indícios de que ela interaja com receptores ionotrópicos ativados pelo ácido glutâmico (glutamato)/Aspartato antagonizando-os. Também parece agir diretamente com canais iônicos, de forma a modular a permeabilidade da membrana a íons sódio (Na), cálcio (Ca) e potássio (K), estabilizando assim a membrana neuronal. Tal estabilização reduz a transmissão sináptica nos gânglios da raiz dorsal da medula espinhal e potencializa a ação inibitória do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), com bloqueio da atividade anormal de fibras simpáticas

pós-ganglionares (FINNERUP et al., 2005; LASCELLES, 2005; PELLOSO, 2005; ETTINGER; ARGOFF, 2007; SAKATA; VLAINICH, 2008).

Conclusões semelhantes foram citadas por Sills (2006), Suto et al. (2014) e Biggs et al. (2015), de que a gabapentina assemelha-se ao GABA, no entanto, não age nos mesmos receptores. Em vez disso, esse fármaco inibe seletivamente os canais de cálcio voltagem-dependente contendo a subunidade $\alpha 2\delta-1$, diminuindo a percepção da dor por meio da supressão de neurônios nociceptivos do corno dorsal da medula espinhal e estimulando a inibição descendente a partir do aumento da neurotransmissão glutamatérgica no *locus coeruleus*.

A gabapentina não é metabolizada em seres humanos, sendo eliminada intacta por via renal. Pacientes com diminuição da função renal, em que a filtração glomerular é menor do que 60 mL/min, apresentam aumento significativo da concentração sérica de gabapentina e, portanto, devem receber doses ajustadas. O mesmo vale para idosos, em que muitas vezes há diminuição da excreção de fármacos devido à função renal (MCLEAN, 1994).

A biodisponibilidade da gabapentina em humanos é dependente da dose, acima de 1.800 mg/dia, a concentração plasmática deixa de ter relação linear com a dose, e atinge-se uma concentração máxima a partir da dose de 3.600 mg/dia, provavelmente devido à saturação do mecanismo intestinal de transporte (sistema transportador de aminoácidos neutros) (MCLEAN, 1994). Apresenta boa margem de segurança nas associações medicamentosas devido à ausência de interação do fármaco com outros princípios ativos, além de não oferecer ao paciente alterações hematológicas ou hepáticas (PELLOSO, 2005).

A utilização da gabapentina em cães com epilepsia idiopática refratária é eficiente como adjuvante na terapia com fenobarbital e/ou brometo de potássio, diminuindo a frequência das convulsões em aproximadamente 50% dos casos (PODELL, 2004). Também funciona como um fármaco alternativo para pacientes sensíveis aos efeitos dos principais anticonvulsivantes do mercado, e pode ter benefícios adicionais devido a sua curta meia-vida, de 3 a 4 horas, além de possuir um rápido início de ação terapêutica (GOVENDIR et al., 2005). Porém, deve-se atentar a sua apresentação comercial, uma vez que formulações líquidas de gabapentina para humanos contêm xilitol, uma substância tóxica para cães. Adicionalmente, soluções comerciais para humanos de gabapentina possuem agentes aromatizantes, que podem causar hipersalivação em cães e gatos (DUNAYER; GWALTNEY-BRANT, 2006).

Em cães, a gabapentina é bem absorvida oralmente, atingindo os valores séricos máximos 2 horas após a administração oral (GOVENDIR et al., 2005). Possui uma biodisponibilidade de aproximadamente 80%, com excreção exclusiva por via renal (CHANDLER, 2006). A meia-vida curta torna difícil a manutenção da concentração sérica sem que haja administração frequente (GOVENDIR et al., 2005). A dose inicial é de 10 mg/kg, com frequência de uma vez ao dia, aumentando posteriormente a frequência para três vezes ao dia (CHANDLER, 2006). Deve-se acompanhar com devida atenção os pacientes

insuficientes renais, pois podem necessitar de doses reduzidas de gabapentina (PODELL, 2004), e os hepatopatas, pois, diferentemente dos humanos, os cães metabolizam a gabapentina via esterase hepática (LASCELLES, 2005), tendo como principais reações adversas a sonolência e sedação (GOVENDIR et al., 2005; LASCELLES, 2005).

Em ratos, a gabapentina administrada pela via oral ou intratecal inibe a transmissão da dor inflamatória e reduz a hiperalgesia causada pela injúria nervosa periférica e queimadura (GAYNOR, 2009). Em cães, o uso da gabapentina isoladamente promoveu melhora na qualidade de vida em pacientes portadores de dores neuropáticas, desempenhando ótimos resultados ao ser utilizada de forma associada a outros fármacos, buscando um protocolo de analgesia multimodal. Seu uso por longos períodos na dose de 10 mg/kg não causou alterações significativas nos exames laboratoriais, mostrando-se um fármaco relativamente seguro para cães hepatopatas e nefropatas (FIGUEIREDO, 2012).

O uso da gabapentina em felinos já é trabalhado por diversos clínicos em doses superiores a 20 mg/kg (50 a 100 mg por animal), 2 a 3 horas antes do manejo, com o intuito sedativo, para facilitar a manipulação de gatos, reduzindo o medo e ansiedade. A dose analgésica para gatos é de 5 a 10 mg/kg, com frequência de duas vezes ao dia (25 a 50 mg por gato), por via oral. Em animais idosos ou nefropatas, orienta-se reduzir a dose em 50%, uma vez que a eliminação desse fármaco é totalmente realizada pelos rins (SIAO; PYPENDOP; ILKIW, 2010). É frequentemente recomendada para tratamento da dor crônica, incluindo a dor associada à osteoartrite (LASCELLES; ROBERTSON, 2010; RYCHEL, 2010), porém, a força da evidência é baixa, devido não existirem estudos controlados ou com um número de espécimes satisfatório (KUKANICH, 2013).

Em gatos com síndrome de dor orofacial felina, que presumivelmente está associada a dor neuropática, a gabapentina parece ser útil na analgesia (RUSBRIDGE et al., 2010). Um estudo com gatos geriátricos portadores de osteoartrite relatou que a gabapentina oral, na dose de 10 mg/kg, administrada duas vezes ao dia, diminuiu significativamente o nível de atividade motora, presumivelmente devido à sedação, e também melhorou as atividades de interação com os proprietários, bem como a qualidade de vida percebida pelos mesmos (LASCELLES; ROBERTSON, 2010; RYCHEL, 2010).

Pypendop, Siao e Ilkiw (2010) testaram o efeito antinociceptivo térmico da gabapentina em gatos nas doses 5, 10 ou 30 mg/kg, administradas por via oral. Os autores concluíram que a concentração plasmática é diretamente proporcional à dose utilizada, atingindo seu pico em um intervalo médio de 90 minutos, e que esse fármaco não é capaz de alterar o limiar térmico, não fornecendo antinocicepção nessa situação.

Lorenz e Comerford (2012) detalharam o uso da gabapentina por vários meses em três gatos com lesões musculoesqueléticas geradoras de dores crônicas, usando uma dosagem média de 6,5 mg/kg, duas vezes ao dia, associada ou não a outros fármacos analgésicos. Foi observado redução dos sinais clínicos sugestivos de dor e não houve efeitos colaterais evidentes durante o período de administração. Logo, concluíram que o tratamento em longo prazo com gabapentina é potencialmente benéfico no controle da dor em casos de dores provenientes de lesões musculoesqueléticas em gatos.

Figueiredo (2012) relata a grande limitação dos trabalhos acerca da eficiência da gabapentina em pequenos animais. Tais circunstâncias abrangem desde a dificuldade e pouca confiabilidade da avaliação do grau de dor dos animais testados, até o tamanho da amostra, que está diretamente relacionado à capacidade dos resultados em fornecer uma resposta confiável para a hipótese clínica, uma vez que estudos com um pequeno número de pacientes podem não produzir resposta definitiva e permitir que diferenças importantes passem despercebidas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gabapentina desempenha um importante papel em protocolos de analgesia multimodal ao ser aplicada a cães.

Apesar do bom efeito sedativo da gabapentina em felinos, seu efeito analgésico é controverso.

A real capacidade analgésica da gabapentina em pequenos animais ainda é dependente de estudos mais elaborados, tratando-se de um campo promissor, capaz de melhorar a qualidade de vida de animais portadores de dores de difícil controle como a dor neuropática.

REFERÊNCIAS

- BELMONTE, E. A.; NUNES, N.; THIESEN, R.; LOPES, P. C. F.; COSTA, P. F.; BARBOSA, V. F.; MORO, J. V.; BATISTA, P. A. C. S.; BORGES, P. A. Infusão contínua de morfina ou fentanil, associados à lidocaína e cetamina, em cães anestesiados com isoflurano. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Belo Horizonte, v.65, n.4, p.1075-1083, 2013.
- BIGGS, J. E.; STEMKOWSKI, P. L.; KNAUS, E. E.; CHOWDHURY, M. A.; BALLANY, K.; SMITH, P. A. Suppression of network activity in dorsal horn by gabapentin permeation of TRPV1 channels: implications for drug access to cytoplasmic targets. *Neuroscience letters*, Amsterdam, v.584, p.397-402, 2015.
- CARDENAS, D. D.; WARMS, C. A.; TURNER, J. A.; MARSHALL, H.; BROOKE, M. M.; LOESER, J. D. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain*, Amsterdam, v.96, n.3, p.365-373, 2002.
- CHANDLER, K. Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *The Veterinary Journal*, London, v.172, n.2, p.207-217, 2006.
- DUNAYER, E. K.; GWALTNEY-BRANT, S. M. Acute hepatic failure and coagulopathy associated with xylitol ingestion in eight dogs. *American Veterinary Medical Association*, Ithaca, v.229, n.7, p.1113-1117, 2006.
- DWORKIN, R. H.; O'CONNOR, A. B.; BACKONJA, M.; FARRAR, J. T.; FINNERUP, N. B.; JENSEN, T. S.; KALSO, E. A.; LOESER, J. D.; MIASKOWSKI, C.; NURMIKKO, T. J.; PORTENOY, R. K.; RICE, A. S.; STACEY, B. R.; TREEDE, R. D.; TURK, D. C.;

WALLACE, M. S. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, Amsterdam, v.132, n.3, p.237-2351, 2007.

ETTINGER, A. B.; ARGOFF, C. E. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, Orlando, v.4, n.1, p.75-83, 2007.

FANTONI, D. T.; MARTINS, D. T. Analgesia para cirurgia geral. In: FANTONI, D. T. *Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais*. São Paulo: Elsevier, p.261-276, 2011.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Modulação da resposta neuroendócrina à dor pós-operatória em cães: estudo comparativo entre tramadol e morfina. *Clínica Veterinária*, São, Paulo, v.6, n.31, p.25-29, 2001.

FARIAS, E. *A fisioterapia no controle da dor: revisão de literatura*. Monografia (Conclusão de graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF, p.47, 2011.

FIGUEIREDO, R. C. C. *Avaliação Comparativa da Ação da Gabapentina ou da Amitriptilina no Controle da Dor Neuropática de Origem não oncológica e sobre os níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e TNF- α em cães*. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, p.93, 2012.

FIGUEIREDO, R. C. C.; FLÔR, P. B. Tratamento da dor crônica. In: Fantoni, D. T. *Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais*. São Paulo: Elsevier, p.361-382, 2001.

FINNERUP, N. B.; OTTO, M.; MCQUAY, H. J.; JENSEN, T. S.; SINDRUP, S. H. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence base proposal. *Pain*, Amsterdam, v.118, n.3, p.289-305, 2005.

GAYNOR, J. S. Other drugs used to treat pain. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2. ed. St. Louis: Mosby, p.260-275, 2009.

GOVENDIR, M.; PERKINS, M.; MALIK, R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Australian Veterinary Journal*, New South Wales, v.83, n.10, p.602-608, 2005.

HANSEN, B. D. Assessment of pain in dogs: Veterinary Clinical Studies, *ILAR Journal*, Washington, v.44, n.3, p.197-205, 2003.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. *Archives of Veterinary Science*, Curitiba, v.13, n.1, p.1-12, 2008.

KUKANICH, B. Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: an evidence-based approach. *The Veterinary clinics of North America*. Small animal practice, Philadelphia, v.43, n.5, p.1109-1125, 2013.

LASCELLES, B. D. X. Manejo da dor crônica em pequenos animais: terapia multimodal. In: OTERO, P. *Dor: Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais*. Buenos Aires: Interbook, p.142-155, 2005.

LASCELLES, B. D.; ROBERTSON, S. A. DJD – associated pain in cats: what can we do to promote patient comfort? *Journal of feline medicine and surgery*, London, v.12, n.3, p.200-212, 2010.

LORENZ, N. D.; COMERFORD, E. J.; IFF, I. Long-term use of gabapentin for musculoskeletal disease and trauma in three cats. *Journal of feline medicine and surgery*. London, v.15, n.6, p.507-512, 2012.

MCLEAN, M. J. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Neurology*, Minneapolis, v.44, n.6, p.17-22, 1994.

MOREIRA, J. C. Controle da dor em UTI: Identificação da dor através do comportamento. In: RABELO, R. C.; CROWE, D. T. *Fundamentos de terapia intensiva veterinária em pequenos animais: condutas no paciente crítico*. Rio de Janeiro: L. F., p.495-506, 2005.

OTERO, P. O manejo da dor e a Medicina Veterinária. In: OTERO, P. *Dor: Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais*. Buenos Aires: Interbook, p.2-5, 2005.

PELLOSO, L. R. C. A. *Efeito dos anticonvulsivantes gabapentina e carbamazepina associados ou não ao antidepressivo amitriptilina no controle da dor neuropática em pacientes portadores de hanseníase*. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, p.109, 2005.

PODELL, M. Antiepileptic drug therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, Philadelphia, v.13, n.3, p.185-192, 1998.

PODELL, M. Seizures. In: PLATT, S. R.; OLBY, N. J. *BSAVA Manual of canine and feline neurology*. 3.ed. Oxford: Blackwell Publishers, p.97-112, 2004.

PYPENDOP, B. H.; SIAO, K. T.; ILKIW, J. E. Thermal antinociceptive effect of orally administered gabapentin in healthy cats. *American journal of veterinary research*, Chicago, v.71, n.9, p.1027-1032, 2010.

ROBERTSON, S. A. Managing pain in feline patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Philadelphia v.38, n.6, p.1267-1290, 2008.

ROBERTSON, S. A. *Perioperative Anesthesia and Analgesia Planning*. Virgínia: UBM Americas, p.323-325, 2017.

RUSBRIDGE, C.; HEATH, S.; GUNN-MOORE, D. A.; KNOWLER, S. P.; JOHNSTON, N.; MCFADYEN, A. K. Feline orofacial pain syndrome (FOPS): a retrospective study of 113 cases. *Journal of feline medicine and surgery*. London, v.12, n.6, p.498-508, 2010.

RYCHEL, J. K. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Topics in companion animal medicine*. New York, v.25, n.1, p.20-25, 2010.

SAKATA, R. K.; VLAINICH, R. Anticonvulsivantes. In: SAKATA, R. K.; ISSY, A. M. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp*. Escola Paulista de Medicina. São Paulo: Manole, p.183-191, 2008.

SIAO, K. T.; PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *American journal of veterinary research*, Chicago, v.71, n.7, p.817-821, 2010.

SILLS, G. J. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current opinion in pharmacology*, Oxford, v.6, n.1, p.108-113, 2006.

SUTO, T.; SEVERINO, A. L.; EISENACH, J. C.; HAYASHIDA, K. Gabapentin increases extracellular glutamatergic level in the locus coeruleus via astroglial glutamate transporter-dependent mechanisms. *Neuropharmacology*, Oxford, v.81, p.95-100, 2014.

THOMAS, W. B. Idiopathic epilepsy in dogs. In: THOMAS, W. B.(Ed.). *The veterinary clinics of North America small animal practice: common neurological problems*. Philadelphia: Saunders Company, p.183- 203, 2000.