

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA  
RESIDÊNCIA MÉDICO-VETERINÁRIA  
ÁREA DE CLÍNICA DE PEQUENOS ANIMAIS**

## **HEPATOPATIAS CRÔNICAS EM CÃES**

**MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO**

**Flávia Howes**

**Santa Maria, RS  
Maio 2011**

# **HEPATOPATIAS CRÔNICAS EM CÃES**

**por**

**Flávia Howes**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médico-Veterinária, Área de Concentração de Clínica Médica de Pequenos Animais, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais**

**Preceptora: Prof<sup>ª</sup> Dra. Claudete Schmidt**

**Santa Maria, RS, Brasil  
Maio 2011**

**Universidade Federal de Santa Maria**  
**Centro de Ciências Rurais**  
**Programa de Pós-Graduação em Residência Médico-Veterinária**  
**Departamento de Clínica de Pequenos Animais**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Monografia de  
Especialização

**HEPATOPATIAS CRÔNICAS EM CÃES**

elaborada por  
**Flávia Howes**

como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais**

**COMISSÃO EXAMINADORA**

**Claudete Schmidt, Dra.**  
(Presidente/Preceptora)

**Anne Santos do Amaral, Dra. (UFSM)**

**Cristiano Gomes, MSc. (UFSM)**

Santa Maria, 25 de maio de 2011

## AGRADECIMENTOS

*A Deus, pela oportunidade de nesta vida amar os animais e ter tanto a aprender com eles e para eles. Certamente, aqui nesse mundo, me foi permitida e encaminhada essa missão evolutiva. O caminho que tenho trilhado constantemente me dá provas pra acreditar nisso e seguir com toda força do meu coração. Obrigada Senhor, por todos os espíritos de luz que Pusestes nessa jornada.*

*Aos animais, pelo aprendizado espiritual e científico (o qual procurei fazer com o máximo de ética e respeito), sem eles e sem minha profissão a minha vida não teria sentido completo.*

*Aos meus pais, Lúcio e Denise, por cada minuto da vida de vocês que tenha sido em função de me apoiar, incentivar e colaborar. Por cada palavra de carinho, cada telefonema pra matar a saudade, pelas comidas congeladas (que vocês fizeram...). Por estarem ao meu lado desde que fui admitida na residência. Obrigada por todo amor que me deram, na tentativa de amenizar a saudade... Amo vocês! Esta conquista é nossa!*

*Às minhas irmãs: Melissa (por cada palavra de apoio e estímulo, me ajudando a ser forte nesses dois anos) e Letícia (sem palavras... por cada minuto que me ajudaste em tudo que precisei durante esse período e todo apoio de sempre). Obrigada por tudo! Amo vocês. Contem comigo.*

*Ao Fábio, o grande amor da minha vida, meu companheiro e amigo. És único e não há palavras que consigam demonstrar todo agradecimento que tu mereces por esta minha conquista. Obrigada pelo apoio desde o início, suportando a distância e nunca me deixando desistir dos sonhos. Mais do que tudo, obrigada pela cumplicidade que tiveste desde o início e mais ainda agora, no final desta jornada. Sem ti não teria sido possível. Agradeço a Deus por ter sido abençoada com tua presença em minha vida. Te amo!*

*À minha vó Lya e ao vô Antônio (in memoriam), ambos me iluminando sempre com seus pensamentos tão à frente deste mundo. Carinho e amor sempre...*

*Aos tios, primos e amigos que suportaram minha ausência e torceram tanto por mim!*

*À minha colega e, acima de tudo, amiga, Ingrith Santarosa. Saibas que poderás contar comigo sempre, em tudo que precisares, estás no meu coração. Sem dúvida, fizeste muita diferença para que eu pudesse concluir esse trabalho.*

*À minha cunhada, Clívia e a toda família do Fábio: muito obrigada por todo apoio e compreensão...*

*À minha preceptora, Dete. Não há como definir a minha gratidão... Pelo conhecimento, pela paciência, pela compreensão... Por cada palavra de apoio, cada gesto de carinho e cada ato de profissionalismo (simplesmente brilhante!). São poucas as pessoas como tu. Orgulho-me de ter recebido de ti todos os ensinamentos que tive como profissional, como colega e como ser humano... Foste mais que minha preceptora, foste uma amiga. Jamais esquecerei. Sem toda tua ajuda, esses dois anos e esta monografia não teriam sido possíveis. Estarás sempre no meu coração. É impossível definir meu “Muito obrigada!”.*

*À professora Anne, pelo tempo dedicado em favor do meu conhecimento. Sempre me ajudando, sendo mais que colega, sendo amiga. Pela paciência... pelas caronas, pelas “quimioterapias mentais”, pelos momentos de relaxamento na “tua salinha”, pelas palavras de ensinamento, impossível definir o carinho e respeito com que guardarei tudo que aprendi contigo.*

*A todos os professores, aos que contribuíram com meu aprendizado e aos que sempre apoiaram o Programa de Residência.*

*Aos meus colegas residentes, jamais me esquecerei de vocês, todos muito especiais. Tive a sorte de conviver com excelentes colegas, profissionais e amigos. Renan, Raqueli, Marci, Aline, Marcos, Chai, Maninha, Sabrina, Rafa e Lucas vocês sempre estarão no meu coração. Afinal, como disse o Renan: “Só um residente entende outro residente”.*

*A todos que me ajudaram, me ensinaram, me apoiaram e que, além de colegas, foram amigos. Um agradecimento especial à Fran, à Laetícia, ao Tiagão, à Paulinha, ao Daniel, à Ana Paula, ao Maicon, ao Fabiano Salbego, à Larissa, à Fernanda, ao Rafael Festugato, à Carlize, à Verônica e ao Jorge. Vocês fizeram toda diferença e são inesquecíveis! Muito obrigada!*

*À Bianca Bertoletti, à Bel e à Angel (estagiária), pelo apoio, pelos ensinamentos, pela cumplicidade, por toda ajuda nos momentos difíceis, pelo exemplo profissional. São seres humanos raros.*

*Ao Cristiano Gomes, por todo aprendizado, todo exemplo profissional, toda paciência e ajuda nas mais diversas situações. Terei saudades das caronas nas idas e vindas PoA/Sta Maria/PoA (sempre divertidas). Muito obrigada por tudo!*

*Aos colegas do mestrado e doutorado, sempre dispostos a ajudar. Agradeço especialmente ao Diego, à Graci, à Rosmarini, ao Rogério, à Amanda e ao Maurício.*

*Agradeço à toda equipe: do Lacvet (especialmente ao Márcio e à Dani), do setor de Imagem (em especial à Prof<sup>a</sup> Carmen), da Farmácia, da Ortopedia, da Neurologia (em*

*especial às excelentes estagiárias), da Oncologia, da Anestesiologia (em especial à Camila e ao André) e da Cirurgia (especialmente ao Prof. Alceu).*

*Meu agradecimento também a todos os funcionários que trabalham no HVU, especialmente ao Breno, ao Giovani, à Evinha, ao Salsicha, ao Marinho, à Dona Lúcia, à Rose, à Carla, ao Seu Coelho, ao Seu Alvarino, à Dona Belô e às “meninas” da lavanderia.*

*A todos estagiários com quem tive contato e me ajudaram de várias maneiras, tanto pelo apoio profissional quanto pelo emocional, vocês foram imprescindíveis! Agradeço especialmente à Lu Castro, à Lu Dutra, ao Maicol, à Clarisse, à Nádia, à Denise, à (Cris)tiane, à Sílvia, à Nessana, à Eduarda, à Fernanda, às Thaíses (neuro e clínica), às Moniques (neuro e internamentos), à Verônica, ao Ronaldo, ao Rodrigo, ao Bernardo, à Vivi, à Cláudia, à Renata, à Letícia Puntel, à Stephanie, à Dani (UFRGS) e a tantos outros com quem convivi.*

*Meu sincero agradecimento e carinho a pessoas especiais que conheci e me ajudaram de forma indescritível em Santa Maria. Sem vocês essa conquista não se realizaria: Natália, Isabel, Carlos, Ernani e Dona Teese; Leda, Bianca e família (em especial ao Gabiru), Dona Josefa e família; Ana Boesel e Fernanda (Teddy). Vocês foram meus pilares, meu suporte, minha família nessa cidade. Serei eternamente grata. Estarão sempre no meu coração. Obrigada por tudo!*

*E, por fim, agradeço aos meus tios Wagner e Fátima e aos primos Cristiano, Leandro, Júnior e Clarissa, que tanto fizeram por mim e me receberam em suas casas com tanto carinho no início de toda essa caminhada. Minha gratidão eterna!*

# **RESUMO**

Monografia de Especialização  
Programa de Pós-Graduação em Residência Médico-Veterinária  
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

## **HEPATOPATIAS CRÔNICAS EM CÃES**

AUTORA: FLÁVIA HOWES

PRECEPTORA: CLAUDETE SCHMIDT

Local e Data da Defesa: Santa Maria, 25 de maio de 2011

O fígado é um órgão que realiza inúmeras funções metabólicas importantes. As enfermidades que o acometem influenciam quase todo o metabolismo do organismo. A maior parte das hepatopatias em cães é crônica e sua manifestação, em geral, acontece quando aproximadamente 75% da função hepática já foi atingida. Dessa forma, na maioria das vezes o diagnóstico é tardio, inviabilizando a cura e sendo possível apenas a manutenção do paciente. Nesses casos, cabe ao clínico priorizar a qualidade de vida do hepatopata durante a sobrevida. Nos quadros em que ainda há possibilidade de cura, é importante tomar decisões rápidas e adequadas na abordagem da doença, a fim de sanar a enfermidade antes que a lesão hepática irreversível se instale. Para que isso seja possível, é necessário bom conhecimento sobre a gama de fatores que envolvem as hepatopatias, além de saber diagnosticá-las a partir de dados da anamnese e sinais clínicos fundamentais e principalmente os exames adequados para tal feito. Ainda há muitas dúvidas e dificuldades relacionadas às afecções hepatobiliares, visto que faltam dados mais precisos sobre o assunto em medicina veterinária. Objetivando trazer maiores esclarecimentos, o presente trabalho aborda, de forma geral, os dados atualmente disponíveis sobre hepatopatias crônicas caninas.

Palavras-chave: fígado, hepatopatia, doença crônica, cães.

## **ABSTRACT**

Monograph of Expertise  
Programa de Pós-Graduação em Residência Médico-Veterinária  
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

### **CHRONIC HEPATOPATHIES IN DOGS**

AUTHOR: FLÁVIA HOWES  
PRECEPTRESS: CLAUDETE SCHMIDT  
Place and Date of Presentation: Santa Maria, May 25, 2011

The liver is an organ that performs many important metabolic functions. The diseases that affect its influence almost the body's metabolism. Most primary liver diseases in dogs are chronic, and its manifestations usually occur when approximately 75% of liver function was affected. Thus, in most cases, the diagnosis is delayed it inhibits the healing and one can just maintain the patient. In such cases the clinician must to prioritize quality of life of patients with liver disease for survival. When there are chances of cure, it is important to take quick and appropriate decisions in approach of disease, to cure the illness before the irreversible liver injuries to install. To make this possible, it is necessary good knowledge about the range of factors involving the liver disease, along with how to diagnose them from anamnestic data and clinical signals and appropriate exams. There are still many doubts and difficulties related to hepatobiliary disorders, since there is a lack of precise data about this issue in veterinary medicine. Aiming to bring knowledge, this text discusses, in general, currently available data on chronic liver diseases in dogs.

Keywords: liver, hepatopatya, chronic disease, dogs.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Desenho histológico do fígado normal. As placas de hepatócitos são circundadas pelo espaço linfático perissinusoidal de Disse e pelo sangue sinusoidal. O fluxo biliar nos canalículos é oposto ao fluxo sanguíneo. Fonte: ROTHUIZEN, 2001 14
- Figura 2:** Icterícia da mucosa oral em cão. 20
- Figura 3:** Cão com abdome distendido (ascite). Drenagem de líquido ascítico. 22
- Figura 4:** (A) Cirrose hepática micronodular. Na superfície capsular há numerosos nódulos de regeneração com menos de 0,3cm de diâmetro que conferem ao órgão uma aparência finamente granular. (B) Cavidade abdominal, fígado. Cirrose hepática macronodular. Na superfície capsular há numerosos nódulos de regeneração que variam de 0,1 a 2,0 cm de diâmetro e dão ao órgão um aspecto grosseiramente irregular. As áreas brancacentas e deprimidas que circundam alguns desses nódulos correspondem a feixes de tecido conjuntivo fibroso. Fonte: FIGHERA, 2008. 40
- Figura 5:** Fígado. Aflatoxicose crônica. Fígado amarelo-ouro, brilhante e com superfície capsular lisa. Fonte: FIGHERA, 2008. 47
- Figura 6:** Neoplasias hepáticas em cães e gatos (JOHNSON, 2004). 50

## LISTA DE SIGLAS

AAA: aminoácidos aromáticos  
AACR: aminoácidos de cadeia ramificada  
ABS: ácidos biliares séricos  
ALT: alanina aminotransferase  
AST: aspartato aminotransferase  
CID: coagulação intravascular disseminada  
DMH: displasia microvascular hepática  
DNS: dermatite necrolítica superficial  
DPS: desvio (s) portossistêmico (s)  
EH: encefalopatia hepática  
FA: fosfatase alcalina  
GABA: ácido gama aminobutírico  
GGT: gama glutamiltransferase  
HIC: hepatite infecciosa canina  
HP: hipertensão portal  
IHA: insuficiência hepática aguda  
ODBE: obstrução do ducto biliar extra-hepático  
PDF: produtos da degradação da fibrina  
PIAVK: proteínas induzidas pela ausência ou por antagonistas da vitamina K  
PD: polidipsia  
PU: poliúria  
SMF: sistema monocítico fagocitário  
SNC: sistema nervoso central  
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona  
TC: tomografia computadorizada  
TGI: trato gastrointestinal  
TP: tempo de protrombina  
TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada  
US: ultrassom

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	FÍGADO	13
2.1	Aspectos Anatômicos e Funcionais do Fígado .....	13
2.2	Fisiologia Hepática.....	14
3	ANAMNESE, EXAME FÍSICO, SINAIS E SÍNDROMES NAS HEPATOPATIAS	16
3.1	Sinais Relevantes nas Hepatopatias.....	17
3.1.1	Vômito.....	17
3.1.2	Diarreia.....	18
3.1.3	Fezes Acólicas.....	18
3.1.4	Alterações do tamanho hepático.....	18
3.1.5	Poliúria e Polidipsia.....	19
3.1.6	Mucosas Pálidas.....	19
3.1.7	Disúria.....	19
3.2	Síndromes Clinicamente Importantes nas Hepatopatias.....	20
3.2.1	Icterícia.....	20
3.2.2	Efusão Abdominal/Ascite.....	21
3.2.3	Encefalopatia Hepática.....	22
3.2.4	Dermatite Necrolítica Superficial ou Síndrome Hepatocutânea.....	24
4	EXAMES LABORATORIAIS	26
4.1	Enzimas Plasmáticas.....	26
4.1.1	ALT (alanina aminotranferase) e AST (aspartato aminotransferase).....	26
4.1.2	FA (fosfatase alcalina) e GGT (gama glutamiltransferase).....	27
4.1.3	Outras enzimas.....	27
4.2	Proteínas Plasmáticas.....	28
4.2.1	Albumina.....	28
4.2.2	Globulinas.....	28
4.2.3	Aminoácidos plasmáticos.....	28
4.2.4	Proteínas da coagulação.....	29
4.3	Amônia.....	30
4.4	Ureia ou BUN (Nitrogênio Ureico Sanguíneo).....	31
4.5	Bilirrubina.....	31
4.6	Ácidos Biliares Séricos (ABS).....	31
4.7	Colesterol.....	32
4.8	Glicose.....	32
4.9	Cobre.....	32
4.10	Eletrólitos.....	33
4.11	Hemograma.....	33
4.12	Urinalise.....	33
4.13	Avaliação Fecal.....	34
4.14	Fluido abdominal.....	34
4.15	Biopsia Hepática.....	34
5	DIAGNÓSTICO POR IMAGEM	36
5.1	Radiografia.....	36
5.2	Ultrassonografia.....	36
5.3	Outras modalidades de imagem.....	37
6	HEPATOPATIAS CRÔNICAS	38

6.1	Hepatite Crônica (Fibrose/Cirrose).....	38
6.1.1	Hepatite Crônica Associada ao Cobre.....	41
6.1.2	Hepatite Crônica em Cocker Spaniels.....	42
6.1.3	Hepatite Crônica de Causas Infecciosas.....	43
6.1.3.1	Hepatite Infecciosa Canina.....	43
6.1.3.2	Hepatite de Células Acidófilas Canina.....	43
6.1.3.3	Infecções Bacterianas causadoras de Hepatite Crônica Canina.....	44
6.1.3.4	Hepatite Granulomatosa.....	44
6.1.3.5	Outros agentes.....	44
6.1.4	Hepatite Crônica induzida por Tóxicos ou Fármacos.....	45
6.1.4.1	Anticonvulsivantes.....	45
6.1.4.2	Antiparasitários.....	45
6.1.4.3	AINES.....	46
6.1.4.4	Químicos.....	46
6.1.4.5	Micotoxinas.....	46
6.1.5	Hepatite Lobular Dissecante.....	48
6.1.6	Fibrose Hepática Idiopática.....	49
6.2	Lesões Hepáticas Focais.....	49
6.2.1	Hiperplasia Nodular Hepática.....	49
6.2.2	Neoplasias Hepáticas.....	49
6.2.3	Cistos Hepáticos.....	53
6.2.4	Abscessos Hepáticos.....	54
6.3	Distúrbios Vasculares Hepáticos.....	55
6.3.1	Desvios Portossistêmicos (DPS).....	55
6.3.2	Fístulas Arteriovenosas Hepáticas/Fístula Arteriportal.....	57
6.3.3	Displasia Microvascular Hepática / Hipoplasia Portal/ Hipertensão Portal Acirrótica.....	58
6.3.4	Obstrução do Fluxo Venoso Hepático.....	59
7	TERAPÊUTICA NAS HEPATOPATIAS.....	60
7.1	Principais Fármacos Utilizados nas Hepatopatias.....	60
7.1.1	Modulação da inflamação.....	60
7.1.2	Modulação da Fibrose.....	61
7.1.3	Coleréticos.....	62
7.1.4	Laxantes.....	63
7.1.5	Protetores de Mucosa Gastrointestinal.....	63
7.1.6	Antioxidantes.....	64
7.1.7	Antibióticos.....	65
7.2	Controle da Ascite e do Edema.....	66
7.3	Abordagem Terapêutica da Encefalopatia Hepática e/ou da Insuficiência Hepática Aguda na Descompensação da Hepatopatia Crônica.....	67
7.4	Conduta Geral na Nutrição de Hepatopatas.....	69
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73

# 1 INTRODUÇÃO

Em cães a incidência de hepatopatias e doenças do trato biliar representa cerca de 1% a 2% de todos os casos clínicos, mas essa cifra depende da raça e do país. Embora esse dado pareça pouco representativo, a importância da discussão e do estudo das enfermidades hepáticas está na dificuldade em se suspeitar e chegar ao diagnóstico correto nas afecções do fígado, que muitas vezes são subestimadas (WATSON; BUNCH, 2010).

O fígado, um dos principais órgãos do organismo, desempenha papel muito importante no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas; na detoxificação de metabólitos e xenobióticos; no armazenamento de vitaminas, traços de metais, gordura e glicogênio; na regulação imunológica e na formação e eliminação da bile (ROTHUIZEN, MEYER, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006). A descompensação da função hepática está associada à má nutrição, intoxicação, desequilíbrio hidroeletrolítico e importantes anormalidades metabólicas (BIOURGE, 2010).

O diagnóstico de enfermidades no fígado tem como dificuldade o fato de que, geralmente, enquanto não houver perda em torno de 75% da capacidade funcional hepática, pode não haver manifestação clínica dos sinais. Desse modo, a maior parte dos hepatopatas chega ao veterinário já com doença/lesão avançadas ou terminais, o que complica o tratamento e agrava o prognóstico, que poderá se tornar desfavorável (LEVEILLE-WEBSTER, 2004).

A partir da revisão e discussão das principais hepatopatias crônicas caninas, o presente trabalho tem por objetivo facilitar e renovar a capacidade de suspeita, interpretação e diagnóstico dessas afecções em cães.

## 2 FÍGADO

### 2.1 Aspectos Anatômicos e Funcionais do Fígado

Dyce (2004) cita que o fígado localiza-se na parte mais cranial do abdome, interpondo-se entre o diafragma cranialmente e entre o estômago e os segmentos intestinais, caudalmente. A maior parte fica à direita do plano mediano em todas as espécies.

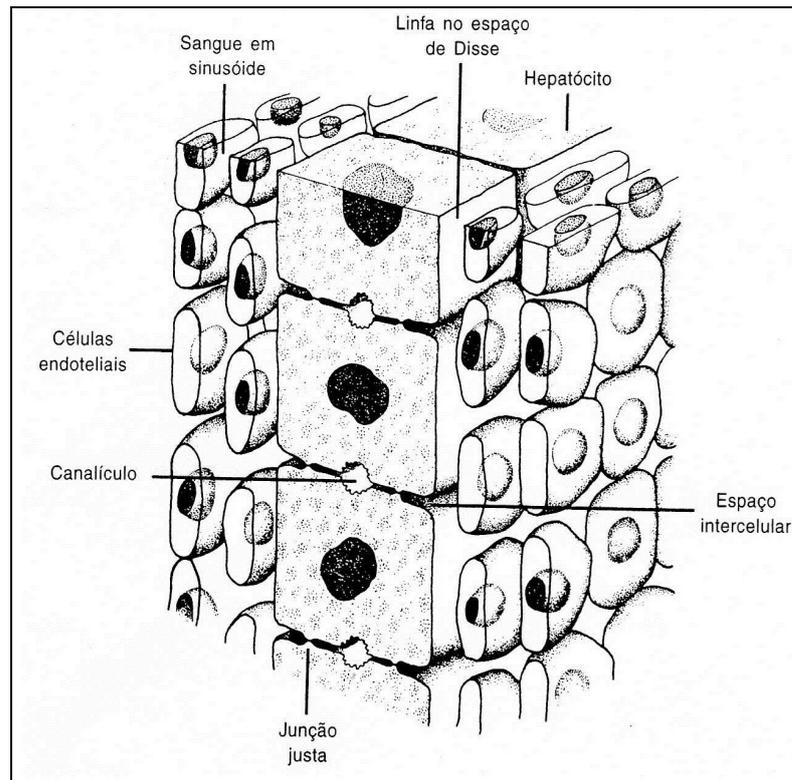
Geralmente o fígado é vermelho-acastanhado, macio e com consistência friável característica, sendo considerada a maior glândula do corpo e pesando entre 3% a 5% do peso corporal. Em cães, ele é dividido em seis lobos (DYCE et al., 2004).

O fluxo sanguíneo total para o fígado responde por cerca de 20% a 25% do débito cardíaco e desta porcentagem, 70% a 80% provêm da veia porta e o restante da artéria hepática. A proporção entre os suprimentos sanguíneos portal e arterial é dinâmica. O fluxo portal aumenta após a ingestão de alimento, enquanto que o suprimento sanguíneo arterial aumenta quando o fluxo portal é insuficiente e diminui na presença de congestão venosa hepática. Em casos de privação completa do fluxo sanguíneo portal para o fígado – p. ex., desvios portossistêmicos (DPS) congênitos ou trombose da veia porta –, o fluxo arterial aumenta em 50% a 100% (ROTHUIZEN, 2001).

O fígado recebe nervos simpáticos e parassimpáticos por meio de plexos periarteriais e por meio dos troncos vagais, respectivamente (DYCE et al., 2004).

A vesícula biliar situa-se no lado direito do fígado. A musculatura da parede e ducto da vesícula biliar, incluindo o esfíncter à entrada do duodeno, é suprida por nervos parassimpáticos. O esfíncter de Oddi controla a liberação da bile no interior do duodeno (ROTHUIZEN, 2001; DYCE et al., 2004).

As células hepáticas predominantes são as parenquimatosas ou hepatócitos (**figura 1**). As membranas sinusoidais livres em ambos os lados dos hepatócitos são separadas dos sinusoides por uma camada espessa de células sinusoidais (células endoteliais e células de Kupffer) e entre ambos encontra-se o espaço perissinusoidal de Disse. As células endoteliais têm muitas aberturas, semelhantes às de uma peneira, que permitem que mesmo grandes moléculas (mas não células) entrem e saiam do espaço de Disse. As células sinusoidais são bastante eficientes na remoção de endotoxinas e partículas. A membrana canalicular possui função excretora especializada. A bile flui dos canálculos para o interior dos pequenos ductos coletores, que por sua vez, drenam o interior do duto biliar da área portal (ROTHUIZEN, 2001).



**Figura 1:** Desenho histológico do fígado normal. As placas de hepatócitos são circundadas pelo espaço linfático perissinusoidal de Disse e pelo sangue sinusoidal. O fluxo biliar nos canalículos é oposto ao fluxo sanguíneo. Fonte: ROTHUIZEN, 2001

Embora todos os hepatócitos sejam semelhantes e capazes de realizar várias funções metabólicas, algumas funções se restringem a determinadas áreas celulares, como por exemplo: as enzimas do ciclo da ureia são ativas, predominantemente, na zona portal; a captura de amônia, que forma glutamina, ocorre somente nas células ao redor das veias hepáticas terminais. A gliconeogênese acontece, principalmente, na zona portal e a glicólise ocorre próximo das veias hepáticas terminais. Todas as zonas estão envolvidas no metabolismo proteico e lipídico. O metabolismo de fármacos pelo sistema de citocromo P450 localiza-se ao redor das veias terminais (ROTHUIZEN, 2001).

## 2.2 Fisiologia Hepática

O fígado, órgão que possui excelente capacidade de armazenamento, reserva e regeneração, é vital para o organismo, pois realiza inúmeras funções bioquímicas indispensáveis à sobrevivência (MORIN, 2008). Ele é essencial para a digestão, absorção, metabolismo e estoque de nutrientes, além de estar envolvido na detoxificação, catabolismo e excreção de muitas toxinas, hormônios e xenobióticos (BIOURGE, 2010).

O metabolismo hepático é basicamente regulado pelos hormônios pancreáticos insulina e glucagon, sendo que o primeiro está mais relacionado ao anabolismo e o segundo ao catabolismo. Os glicocorticoides, os hormônios tireoidianos, o hormônio do crescimento e as catecolaminas também influenciam a regulação hepática, sendo estimulatórios para a mobilização de energia. Além do fígado regular a concentração plasmática de glicose e lipídeos, armazenar glicogênio, metais e vitaminas e realizar a maior parte do metabolismo proteico, também é responsável por diversas funções hematológicas (p.ex., síntese de fatores de coagulação, hemocaterese, etc.) e biotransformação ou detoxificação de produtos endógenos (p. ex., amônia e hormônios esteroides) e exógenos (p. ex., substâncias químicas tóxicas) (ROTHUIZEN, 2001; MORIN, 2008).

Rothuizen (2001) cita que a capacidade regenerativa hepática é regulada por fatores de crescimento, tais como a insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina, sendo possível remoção de até 80% do fígado normal sem nenhum efeito clínico notável.

### **3 ANAMNESE, EXAME FÍSICO, SINAIS E SÍNDROMES NAS HEPATOPATIAS**

A enorme capacidade de reserva e regeneração do fígado faz com que o reconhecimento de hepatopatias com base na anamnese e nos sinais clínicos seja difícil, pois, os sinais são moderados e inespecíficos e as reservas do órgão retardam a manifestação das anormalidades. É importante lembrar que em hepatopatias pode haver predisposição diferenciada com relação à raça, ao sexo ou à idade e em alguns indivíduos a doença pode ocorrer pela indução por fármacos (ROTHUIZEN, 2001).

A anamnese pode ajudar a caracterizar o curso clínico da doença hepática como aguda ou crônica. Deve-se questionar quando o proprietário começou a notar as alterações. O histórico de início recente de sinais clínicos compatíveis com hepatopatias, em um animal que até então estava ou parecia estar saudável e que não fazia uso constante de fármacos potencialmente hepatotóxicos, pode indicar insuficiência hepática aguda ou agudização de um processo crônico. Relatos de perda de peso crescente e percepção de aumento de volume abdominal nos últimos tempos, além de apatia e hiporexia podem indicar cronicidade. Caso o proprietário cite histórico de complicações após anestesia ou intolerância a substâncias normalmente metabolizadas pelo fígado, esse também pode ser um indicativo anamnésico de doença hepática. Outro questionamento que deve ser feito é sobre o estado vacinal do paciente e se houve possibilidade de exposição a agentes infecciosos conhecidos por afetarem o fígado como, por exemplo, leptospiras e vírus da hepatite infecciosa canina (JOHNSON; SHERDING, 2006).

Ao atender animais jovens com história de início súbito de sinais neurológicos compatíveis com encefalopatia hepática (EH), que não tenham ingerido substância tóxica, deve-se levantar a possibilidade de distúrbios hepáticos congênitos como, por exemplo, os DPS. Em jovens, também se pode constatar alterações no crescimento comparativamente aos irmãos da ninhada (animal mirrado, retardo no crescimento) (JOHNSON; SHERDING, 2006).

O exame físico nos cães com hepatopatias poucas vezes fornece informações que direcionem somente à doença hepática. A avaliação das escleras, membranas mucosas e da pele pode revelar icterícia, palidez ou petéquias (são raras, mas quando presentes quase sempre são devidas à coagulação intravascular disseminada – CID). A anemia leve pode ser comum devido à redução no tempo de sobrevivência eritrocitário e eritropoiese inadequada.

Intensa palidez das membranas mucosas em conjunto com icterícia (só clinicamente detectada quando atinge concentração sérica  $> 2,5-3\text{g/dl}$ ) pode indicar hemólise aguda e maciça (p. ex., hemólise autoimune), na qual o fígado é danificado secundariamente. Na maioria dos outros casos a icterícia indica doença hepatobiliar colestática (ROTHUIZEN, MEYER, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

Aumento de volume abdominal causado por organomegalia, expansão de fluido do espaço peritoneal ou tônus muscular abdominal diminuído pode estar presente. A hepatodinia ocorre mais frequentemente em hepatopatias agudas do que crônicas, principalmente quando há estiramento da cápsula hepática (JOHNSON, SHERDING, 2006; WATSON, BUNCH, 2010).

Não existem sinais patognomônicos para doenças hepatobiliares. Também a gravidade dos mesmos não se correlaciona, necessariamente, ao prognóstico ou ao grau de lesão hepática, embora vários dos sinais clínicos sejam frequentemente vistos em conjunto no estágio terminal de doença hepática (WATSON; BUNCH, 2010).

Segundo Johnson e Sherding (2006), os sinais tipicamente associados com disfunção hepática são icterícia, EH, ascite e sangramento excessivo; enquanto que os sinais inespecíficos são: vômito, anorexia, letargia e perda de peso. Todos sendo sinais que podem ser confundidos com os de outros distúrbios do sistema corporal.

Rothuizen (2001) cita que a frequência com que ocorrem esses sinais em hepatopatias é a seguinte: apatia e desânimo (60%), vômito (58%), redução no apetite (50%), perda de peso (50%), polidipsia (45%), diarreia (27%), redução da tolerância a exercícios, associada, algumas vezes, à fraqueza (27%), ascite (21%), sinais neurológicos, tais como ataxia e caminhada compulsiva e algumas vezes, epilepsia (12%), icterícia (12%), fezes acólicas (7%), tendência hemorrágica (1%) e alterações na micção (0,5%).

## **3.1 Sinais Relevantes nas Hepatopatias**

### **3.1.1 Vômito**

O vômito é um dos sinais clínicos mais comuns em hepatopatias. Pode ser causado pelo estímulo de endotoxinas não depuradas pelo fígado ou deslocamento do trato gastrointestinal (TGI) superior por anormalidade na forma hepática, também induzindo náusea. A hematêmese sugere ulceração gastroduodenal (ROTHUIZEN, MEYER, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

### **3.1.2 Diarreia**

A diarreia é caracteristicamente do intestino delgado e é menos comum que o vômito. Nas doenças colestáticas (tanto intra-hepáticas quanto extra-hepáticas, causadas por obstrução do ducto biliar) o ciclo enteroepático normal dos ácidos biliares séricos (ABS) é interrompido, o que diminui a quantidade de bile e resulta em menor absorção da gordura dietética, levando a um conteúdo intestinal hiperosmótico. O aumento na resistência do fluxo sanguíneo portal, que resulta em hipertensão portal (HP) e congestão visceral, também contribui, pois a congestão dos vasos intestinais reduz a reabsorção de água no intestino e aumenta o volume do conteúdo intestinal (ROTHUIZEN; MEYER, 2004).

### **3.1.3 Fezes Acólicas**

As fezes acólicas resultam da total ausência de pigmento biliar no intestino, sendo que apenas pequena quantidade de pigmento já confere a coloração normal às fezes. Portanto, para que se apresentem acólicas, é necessário que o fluxo biliar para o intestino esteja completamente interrompido, ocorrendo colestase severa, como em doenças mecânicas do trato biliar extra-hepático – p. ex., obstrução do ducto biliar extra-hepático (ODBE) – ou processos intra-hepáticos muito graves (p. ex., colangite). As fezes acólicas também podem estar esbranquiçadas devido à esteatorreia resultante da falta de ABS que facilitam a absorção de gordura (WATSON; BUNCH, 2010).

### **3.1.4 Alterações do tamanho hepático**

O fígado pode ser palpável além do arco costal, ao longo da parede ventral abdominal, em cães normais. A hepatomegalia sinaliza claramente que o fígado está anormal. Dependendo da causa, o padrão de aumento hepático pode ser generalizado ou focal. Aumento de volume difuso, firme e com superfície lisa ou levemente irregular é observado geralmente em processos que envolvem doença infiltrativa e congestiva, ou naqueles que estimulam a hipertrofia hepatocelular ou hiperplasia do sistema monocítico fagocitário (SMF). Já o aumento de volume hepático focal ou assimétrico é geralmente visto nas doenças proliferativas ou expansivas que formam massas císticas ou sólidas como, por exemplo, neoplasias e abscessos. Contrariamente, a redução do tamanho do fígado é observada em hepatopatias crônicas, enquanto as doenças agudas causam pouca alteração (ROTHUIZEN, MEYER, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

A hepatoesplenomegalia generalizada e maciça pode se associar a causas não hepáticas, como a congestão passiva secundária à cardiopatia. A esplenomegalia em si ocorre principalmente pela HP (ROTHUIZEN, MEYER, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

### **3.1.5 Poliúria e Polidipsia**

A poliúria (PU) e polidipsia (PD) são sinais clínicos muito variáveis, mas frequentemente predominam em animais com doença hepatobiliar crônica ou DPS. O mecanismo é multifatorial, ainda não está totalmente esclarecido e é baseado em diversas hipóteses: **1-** PD psicogênica (supõe-se que o animal apresenta impulso emocional de ingerir água devido à náusea e também para compensar a perda hídrica decorrente do vômito e da diarreia); **2-** alterações de osmorreceptores na veia porta; **3-** produção de ureia hepática diminuída (perda do gradiente de concentração medular renal para a ureia, provocada pela incapacidade de produzir ureia a partir de amônia, que causaria primeiramente PU e, então, PD compensatória); **4-** depleção de potássio; **5-** estímulo dos centros da sede em consequência da EH e **6-** níveis aumentados de cortisol endógeno (pelas razões já descritas e/ou degradação hepática diminuída) (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; ROTHUIZEN, MEYER, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

### **3.1.6 Mucosas Pálidas**

A maior parte das doenças hepatobiliares é acompanhada por aumento da degradação de hemácias. Hiperesplenismo e fluxo sanguíneo portal reduzido, resultantes de HP, podem prolongar drasticamente o tempo de trânsito dos eritrócitos pelo baço, aumentando a possibilidade destes serem capturados quando anormais. O aumento da fragilidade das membranas das hemácias se dá devido aos altos níveis de ABS, enquanto a diminuição da depuração de endotoxinas entéricas e bactérias pelo fígado também pode levar à hemólise imunomediada. Além da hemólise, a anemia arregenerativa (que não é específica) também pode ocorrer como parte da síndrome da anemia da doença crônica, como expressão de catabolismo e discreta deficiência de ferro e de vitamina B (ROTHUIZEN; MEYER, 2004).

### **3.1.7 Disúria**

A disúria em cães pode ocorrer quando há urólitos de urato de amônia que se formaram devidos aos distúrbios causados pela insuficiência na função hepática (ROTHUIZEN; MEYER, 2004). Nesses casos, isto ocorre porque, normalmente, o fígado converte o ácido úrico em alantoína pela urato-oxidase, mas em doenças hepáticas em que há deficiência desta enzima e hiperamonemia concomitante, há concentrações aumentadas de ambos os íons na urina, o que resulta na precipitação de urato de amônia (LEVEILLE-WEBSTER, 2004).

## 3.2 Síndromes Clinicamente Importantes nas Hepatopatias

### 3.2.1 Icterícia

A icterícia (**figura 2**) é a coloração amarelada do soro ou dos tecidos devido à excessiva quantidade de pigmento biliar ou bilirrubina que ocorre secundariamente à colestase ou hemólise (JOHNSON, SHERDING, 2006; WATSON, BUNCH, 2010).



**Figura 2:** Icterícia da mucosa oral em cão.

A bilirrubina é o produto da degradação da proteína heme originária de eritrócitos senescentes. Após a fagocitose por células do SMF, primariamente na medula óssea e no baço, a proteína heme é convertida em bilirrubina e liberada na circulação, onde se liga à albumina para ser transportada até os sinusoides hepáticos. Nos hepatócitos, a bilirrubina é conjugada com o ácido glicurônico e então aproximadamente metade desta é secretada na bile (ficando estocada na vesícula biliar), enquanto o restante é diretamente excretado no duodeno. No intestino, a bilirrubina é excretada inalterada nas fezes ou convertida em urobilinogênio. A maior parte do urobilinogênio é convertida a estercobilina, que dá a coloração castanha às fezes, enquanto menor quantidade do mesmo retorna à circulação enteroepática (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

A icterícia ocorre quando há alguma anormalidade no processamento de bilirrubina, como produção aumentada ou depuração reduzida, problemas na conjugação pelo fígado e/ou fluxo biliar prejudicado. Na maioria dos casos, a hiperbilirrubinemia é resultante da combinação de todos esses fatores. Nas doenças hepatobiliares é causada principalmente pela

colestase, que corresponde à redução do fluxo biliar, podendo ser intra-hepática ou extra-hepática (ROTHUIZEN, MEYER, 2004; WATSON, BUNCH, 2010). Segundo Rothuizen (2001), a colestase intra-hepática pode ocorrer devido ao vazamento através das junções justas que separam os canalículos dos sinusoides e da regurgitação transcelular no interior do espaço intercelular e do espaço de Disse; enquanto a colestase extra-hepática é causada pelo bloqueio completo do fluxo biliar no nível dos ductos biliares extra-hepáticos.

Leweile-Webster (2004) classifica a hiperbilirrubinemia/icterícia como pré-hepática, hepática ou pós-hepática, sendo que a **icterícia pré-hepática** está associada à produção aumentada de bilirrubina quando há necessidade de processar grande quantidade de heme, tal como ocorre durante a anemia hemolítica grave. Rothuizen e Meyer (2004) salientam que se o fígado funciona normalmente, a hemólise isolada não resulta em icterícia, mas se a hemólise for grave, entretanto, pode haver tamanha hipóxia portal que as zonas centro-lobulares dos lóbulos hepáticos tornam-se necróticas.

A **icterícia hepática** ocorre por déficit hepático relacionado à absorção, conjugação ou excreção de bilirrubina. Ocorre em distúrbios hepáticos em que há colestase intra-hepática grave, como em hepatopatias inflamatórias, e também pode acompanhar infecções extra-hepáticas graves, quando ocorre a condição referida como colestase da sepse, em que as citocinas circulantes, particularmente a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral, inibem diretamente o transporte da bilirrubina no hepatócito (LEVEILLE-WEBSTER, 2004).

Conforme Leweille-Webster (2004), a **icterícia pós-hepática** está associada com a interrupção do fluxo nos ductos biliares extra-hepáticos, como pode ocorrer no caso de cálculo biliar, pancreatite ou neoplasia biliar.

### 3.2.2 Efusão Abdominal/Ascite

Em geral, o termo **ascite (figura 3)** é reservado para efusão abdominal com baixo a moderado conteúdo de proteína e baixa a moderada contagem de células (transudato puro ou transudato modificado) e normalmente está relacionada a distúrbios de origem hepática, cardiovascular ou entérica ou à nefropatia com perda grave de proteína. Na doença hepatobiliar, a quantidade de volume de efusão abdominal depende de alguns mecanismos que ocorrem isoladamente ou em combinação, como: aumento na pressão hidrostática venosa, diminuição na pressão oncótica intravascular ou permeabilidade vascular alterada e reabsorção insuficiente (WATSON; BUNCH, 2010).



**Figura 3:** Cão com abdome distendido (ascite). Drenagem de líquido ascítico.

A HP venosa intra-hepática é o mecanismo mais comum de formação da ascite em cães com doença hepatobiliar. A resistência prolongada ao fluxo sanguíneo portal intra-hepático na tríade portal favorece a exsudação de fluido dos vasos linfáticos mais proximais (na direção do fluxo sanguíneo portal, *i.e.*, intestinal) para a cavidade abdominal. O volume significativo de sangue circulante que se direciona para a circulação esplâncnica que oferece resistência, causa diminuição na pressão sanguínea sistêmica, o que leva à ativação do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com retenção de sódio pelos rins e aumento do volume de fluido circulante, contribuindo ainda mais para formação da ascite (WATSON; BUNCH, 2010).

### 3.2.3 Encefalopatia Hepática

A EH consiste em disfunção cerebral secundária à disfunção hepática manifestada por sinais neurológicos complexos devido a processos metabólicos defeituosos no fígado que resultam em desarranjo nos sistemas neurotransmissores. Pode se manifestar de forma aguda (mais rara) ou crônica (ROTHUIZEN; MEYER, 2004). A EH ocorre pela incapacidade de detoxificação hepática e suas principais causas são doença hepatocelular grave ou o desvio da circulação portal por anastomoses portossistêmicas, ou a combinação de ambos (MARINHO et al., 2010; WATSON, BUNCH, 2010).

De acordo com Rothuizen e Meyer (2004), a EH comumente ocorre em animais com DPS congênitos ou naqueles com DPS adquiridos por HP, nesse caso, hepatite crônica, cirrose, hipoplasia da veia porta, hepatite lobular dissecante e trombose da veia porta.

Segundo Watson e Bunch (2010), as substâncias implicadas na gênese da EH, isoladamente ou em combinação, são: amônia ( $\text{NH}_3$ ), mercaptanos, ácidos graxos de cadeia

curta, escatóis, indóis e aminoácidos aromáticos (AAA). Embora a hiperamonemia seja a causa mais importante de EH, não é a única, mas a  $\text{NH}_3$  é a única toxina envolvida nesta condição que pode ser clinicamente determinada. A  $\text{NH}_3$  é produzida no TGI pela degradação bacteriana de amins, aminoácidos e purinas e pelo catabolismo intestinal da glutamina e então, por difusão através da mucosa intestinal, ela alcança a circulação portal (onde pode estar cinco vezes mais concentrada que na circulação sistêmica), após sendo transportada ao fígado. Depois da captação pelos hepatócitos a  $\text{NH}_3$  é detoxificada pelo consumo na síntese de glutamina ou pela conversão em ureia no ciclo de Krebs, após sendo excretada via renal. Parte da  $\text{NH}_3$  que não sofre metabolismo hepático é detoxificada pela formação de glutamina em outros locais como: rins, músculos, intestinos e cérebro (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; MORIM, 2008). Como não há ciclo da ureia no cérebro, a  $\text{NH}_3$  no líquido cefalorraquidiano é metabolizada em glutamina pela glutamina sintetase e então penetra no neurônio. Nele, a glutamina é convertida pela glutaminase em glutamato (neurotransmissor excitatório) e parte deste é convertido em ácido gama aminobutírico – GABA – (neurotransmissor inibitório).

O glutamato e o GABA em quantidades adequadas dão equilíbrio ajustado à excitabilidade dos neurônios pós-sinápticos. No entanto, como a enzima glutamina sintetase tem pouca capacidade de reserva e só consegue detoxificar quantidades fisiológicas de  $\text{NH}_3$ , se há hiperamonemia como na EH, a toxina entra direto no neurônio e causa inibição da glutaminase, inviabilizando a conversão de glutamina em glutamato, o qual fica esgotado, levando ao desequilíbrio neurológico (ROTHUIZEN, 2001; WATSON, BUNCH, 2010).

A EH pode mostrar sinais sutis e não específicos, como anorexia, depressão, perda de peso, letargia, náusea, febre, hiper-salivação (mais comum em gatos), vômito intermitente e diarreia, podendo representar EH crônica ou subclínica. Pode também ocorrer episódio agudo de EH com sinais neurológicos graves, sendo que quase todos os sinais do sistema nervoso central (SNC) podem ser observados, sendo menos comuns sinais assimétricos localizados e geralmente sugerindo envolvimento generalizado do cérebro como: tremores, ataxia, histeria, demência, alteração marcante da personalidade (geralmente agressividade), andar em círculos, pressão da cabeça, cegueira cortical ou convulsões (WATSON; BUNCH, 2010).

Conforme Watson e Bunch (2010), a visão tradicional de que as toxinas causadoras da EH são predominantemente de origem dietética está errada. Segundo os autores, embora o intestino seja fonte importante de  $\text{NH}_3$  por dieta rica em proteínas, em muitos animais com má nutrição proteico-calórica as fontes endógenas de  $\text{NH}_3$  podem ser mais importantes, além de, nesses casos, a restrição proteica dietética só piorar a hiperamonemia.

### 3.2.4 Dermatite Necrolítica Superficial ou Síndrome Hepatocutânea

A Dermatite Necrolítica Superficial (DNS), também conhecida como Síndrome Hepatocutânea ou Necrose Epidérmica Metabólica (NEM) é descrita como enfermidade cutânea de patogenia complexa e multifatorial, rara em cães. Tem caráter necrotizante e se apresenta associada a enfermidades sistêmicas (OCAÑA, 2006).

Na espécie canina a doença caracteriza-se por lesões simétricas de caráter grave consistentes com eritema difuso, erosões, úlceras exsudativas e crostas ceratóticas localizadas na face, nas junções mucocutâneas, genitais, pontos de apoio, proeminências ósseas e extremidades distais. As lesões dos coxins palmo-plantares são as mais características da doença, com hiperqueratose, edema, fissuras e desprendimento do extrato córneo, as quais estão presentes em todos os casos (OCAÑA, 2006; FARIAS, 2008). No cão a NEM tem sido associada a doenças graves do parênquima hepático (hepatopatias crônicas, cirrose e neoplasias hepáticas), sendo raramente decorrente de neoplasias pancreáticas (produtoras ou não de glucagon) e de enteropatias do intestino delgado (FARIAS, 2008).

A patogênese da DNS é pouco compreendida, mas a maioria dos investigadores concorda que a erupção cutânea seja resultante da hiperglucagonemia e hipoaminoacidemia. O glucagon controla, via gliconeogênese, o metabolismo dos aminoácidos, podendo, em altas concentrações, provocar diminuição dos níveis de aminoácidos plasmáticos, depleção proteica epidérmica e necrose cutânea. A causa da degeneração epidérmica provavelmente resulta da inanição celular ou de desequilíbrio nutricional, o que foi corroborado pelo fato de alguns pacientes humanos apresentarem remissão do quadro cutâneo após nutrição parenteral total, apesar da hiperglucagonemia persistente. Paralelamente, pacientes com hiperglucagonemia ou com insuficiência hepática podem apresentar hipoalbuminemia, o que diminui a eliminação epidérmica de radicais livres e mediadores inflamatórios, conduzindo a necrose epidérmica metabólica, predominantemente em áreas de apoio crônico, locais em que eles são mais frequentemente formados (FARIAS, 2008). Ocaña (2006) também cita a deficiência de zinco e ácidos graxos como fator problemático.

Conforme Ocaña (2006) os diagnósticos diferenciais devem considerar as enfermidades cutâneas que cursam com quadros clínicos similares como: dermatites pústulo-costrosas ulcerativas e necrosantes, pênfigo foliáceo, reações adversas a medicamentos (necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, vasculite), algumas formas pouco frequentes de leishmaniose, dermatose responsiva ao zinco, demodicose, dermatofitose e dermatite de contato irritante.

Segundo Farias (2008), o exame histopatológico é necessário para confirmação da DNS, sendo que os achados são similares tanto em cães como em humanos, observando-se hiperkeratose parakeratótica, vacuolização dos ceratinócitos, espongiase e, nas lesões crônicas, hiperplasia epidérmica, formação de crostas superficiais e infiltrado inflamatório intersticial superficial liquenoide. No fígado, os achados histopatológicos são hepatopatia vacuolar de moderada a grave (coloração positiva para lipídios) e colapso do parênquima, podendo ser observada deposição interlobular e pericelular de colágeno em quantidades variáveis (BUNCH, 2004).

## **4 EXAMES LABORATORIAIS**

Como o fígado é fisiológica e anatomicamente diverso, não há exame único que identifique adequadamente a doença hepática ou sua causa básica e, por essa razão, pode ser necessária uma bateria de exames para avaliar o sistema hepatobiliar. Muitos desses testes apenas mostram envolvimento hepatobiliar, mas não avaliam a função hepática. Os exames de triagem recomendados para o animal com suspeita de doença hepática incluem hemograma, perfil bioquímico sérico, urinálise, análise fecal e avaliação radiográfica ou ultrassonográfica abdominal (WASHABAU, 2010; WATSON, BUNCH, 2010).

### **4.1 Enzimas Plasmáticas**

#### **4.1.1 ALT (alanina aminotranferase) e AST (aspartato aminotransferase)**

Em cães, a ALT é hepatoespecífica, com atividade pequena em outros tecidos. Ela se localiza no citoplasma dos hepatócitos e é liberada após danos na membrana celular, não precisando a célula estar danificada irreversivelmente. Sua meia-vida no soro dos cães é de poucos dias. A ALT se eleva em quase 90% dos cães com hepatopatias e a magnitude do seu aumento é aproximadamente proporcional ao número de hepatócitos lesados (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

A ALT com atividade sérica elevada em duas a três vezes está associada a lesões hepatocelulares leves, as de cinco a dez vezes são observadas nas lesões moderadamente graves e as maiores que dez vezes sugerem lesão hepática acentuada. Os maiores aumentos são observados na necrose hepatocelular aguda e na inflamação, enquanto aumentos moderados ou leves podem ocorrer em algumas neoplasias hepáticas. Na maioria dos cães a indução por fármacos como anticonvulsivantes (fenobarbital, primidona e fenitoína) e corticosteroides causa ligeiro aumento da ALT, mas ao interrompê-los, os valores normais retornam dentro de algumas semanas. Nestes casos, sugere-se monitoração da função hepatobiliar (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

Em cães a enzima AST não é específica do fígado, também estando presente em muitos tecidos. Pode ser encontrada em grande quantidade no fígado e na musculatura estriada. Sua meia-vida é de poucas horas e aumenta em 74% dos cães com hepatopatias (ROTHUIZEN, 2001; LEVEILLE-WEBSTER, 2004).

A AST é mais sensível que a ALT e em cães, em geral, os aumentos ocorrem paralelamente aos aumentos da ALT, associados a extravasamento do citoplasma ou

mitocôndrias de hepatócitos. Assim como na ALT, os corticosteroides e os anticonvulsivantes também causam ligeiro aumento na AST. Caso a AST esteja mais alta que a ALT, deve-se investigar dano de origem muscular dosando a creatina cinase (CK) (JOHNSON, SHERDING, 2006).

Em hepatopatias crônicas pode ou não haver aumentos na ALT/AST. Em casos onde há colestase concomitante os valores podem estar bem elevados. Na hepatite crônica é mais comum atividade branda a moderada, enquanto em estágios terminais, como na cirrose, os valores muitas vezes se mostram dentro da normalidade (HOFFMAN; CENTER, 2008).

#### **4.1.2 FA (fosfatase alcalina) e GGT (gama glutamiltransferase)**

Nos cães, a FA constitui a enzima mais sensível para a detecção de doenças hepatobiliares, mas tem baixa especificidade por estar associada a várias isoenzimas de diversos tecidos. No entanto, apenas as isoenzimas hepáticas, ósseas e induzidas por fármacos contribuem para a FA sérica. A FA hepática, uma enzima de membrana, aumenta na colestase ou na indução por corticosteroides e, mais infrequentemente, por anticonvulsivantes (JOHNSON, SHERDING, 2006). Leveille-Webster (2004) cita que a isoenzima óssea só pode influenciar na FA quando há aumento na atividade osteoblástica associada com o crescimento ósseo em animais jovens ou em osteopatias.

A GGT é bastante hepatoespecífica e está presente em muitos tecidos, mas a maior parte no plasma é hepática, derivada de aumento na sua produção ou das membranas dos hepatócitos. Na maioria dos casos em cães, as alterações na GGT mimetizam aquelas da FA e aumentos séricos também são devidos a disfunções colestáticas ou por indução de fármacos (JOHNSON, SHERDING, 2006).

Segundo Hoffman e Center (2008) há atividade elevada tanto da FA quanto da GGT quando há colestase em hepatopatias crônicas, como hepatite crônica e neoplasia hepática primária; enquanto que em neoplasias metastáticas, anormalidades portovasculares em pacientes jovens e na cirrose os aumentos não são tão acentuados, podendo ser variáveis.

#### **4.1.3 Outras enzimas**

Há outras enzimas que indicam danos hepáticos, mas por diversos motivos ainda não são rotina na medicina veterinária, são elas: a lactato desidrogenase (LDH), a arginase, a glutamato desidrogenase, a sorbitol desidrogenase, a colinesterase e a 5-nucleotidase (ROTHUIZEN, 2001; LEVEILLE-WEBSTER, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

## **4.2 Proteínas Plasmáticas**

### **4.2.1 Albumina**

A albumina é sintetizada exclusivamente no fígado. A hipoalbuminemia se manifesta em hepatopatias crônicas graves quando há perda da capacidade funcional de aproximadamente 80% dos hepatócitos, indicando insuficiência hepática. Pode ser observada na hepatite crônica, na fibrose hepática idiopática, na cirrose e às vezes nos DPS congênitos, no entanto, não é específica da doença hepática. Em processos patológicos associados com perda de albumina como enteropatias ou nefropatias com perda de proteínas e lesões cutâneas exsudativas, ela também pode ser observada. A nutrição inadequada pode reduzir a síntese de albumina hepática e a doença inflamatória sistêmica pode suspender a síntese de albumina hepática em favor da produção de proteínas da fase aguda (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; JOHNSON, BUNCH, 2008; WATSON, BUNCH, 2010).

### **4.2.2 Globulinas**

As globulinas séricas totais representam a soma das imunoglobulinas e das não imunoglobulinas. Várias não imunoglobulinas são sintetizadas e armazenadas no fígado e muitas são reagentes da fase aguda, tendo sua produção hepática aumentada como resposta à fase inicial da doença hepática inflamatória crônica, diminuindo com a progressão da doença. Em geral, a hipoglobulinemia não é significativa. Já as imunoglobulinas, não são sintetizadas no fígado, mas algumas podem aumentar na doença hepática inflamatória crônica canina. Nesse caso, a hipergamaglobulinemia pode estar associada à intensificação da imunorreatividade sistêmica aos antígenos que escapam do TGI, devido ao prejuízo do SMF hepático ou por DPS (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

### **4.2.3 Aminoácidos plasmáticos**

Na hepatite crônica canina ou nos DPS ocorrem diminuições na alanina e na treonina e aumentos na serina, no ácido glutâmico e no ácido alfa-amino N butírico. Outra alteração observada na doença hepática é a diminuição na razão molar entre os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) e os AAA. Enquanto os cães normais apresentam a razão de AACR:AAA de aproximadamente 4:1, os cães com DPS ou com hepatite crônica apresentam razões de cerca de 0,9:1,3, respectivamente. Os aumentos dos AAA podem representar extração e degradação hepáticas diminuídas; enquanto a diminuição nos AACR pode ser devida ao excesso de utilização catabólica. As alterações nessa relação são clinicamente significativas porque podem contribuir para a EH. Como os AACR e os AAA normalmente competem no

transporte através da barreira hematoencefálica, nesse caso há aumento na absorção neurológica dos AAA e estes são usados para sintetizar neurotransmissores falsos e/ou inibidores, contribuindo para a EH (LEVEILLE-WEBSTER, 2004).

#### **4.2.4 Proteínas da coagulação**

Devido à participação integral do fígado na hemostasia, as tendências hemorrágicas podem ser a forma de apresentação clínica em cães com doença hepatobiliar. Embora nestes pacientes as coagulopatias não ocorram frequentemente, os testes de coagulação muitas vezes se apresentam anormais. Nesses casos, a avaliação das condições de coagulação é importante porque além das complicações clínicas geradas pela hemostasia alterada, pode haver complicações em procedimentos diagnósticos invasivos. Os testes comumente realizados são: determinação do tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), fibrinogênio e PDF. Anormalidades nestes testes podem indicar falha na síntese hepática, deficiência de vitamina K ou presença de coagulopatia de consumo, como a CID (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

Os hepatócitos sintetizam quase todos os fatores de coagulação, bem como inibidores da coagulação e da fibrinólise (antitrombina III, antiplasmina) e proteínas fibrinolíticas (plasminogênio). A depuração e o catabolismo de fatores de coagulação ativados, do ativador de plasminogênio e dos produtos finais da fibrinólise, como produtos da degradação da fibrina (PDF) são hepáticos. O fígado também ativa os fatores II, VII, IX e X e proteína C, que são dependentes da vitamina K, pois sem ela circulam inativos, condição na qual são referidos como proteínas induzidas pela ausência ou por antagonistas da vitamina K (PIAVK). Aumento dos PIAVK pode indicar doença grave do parênquima hepático (quando outros testes de coagulação não mostram alterações significativas) ou deficiência de vitamina K, embora, neste caso, o TP aumentado é a primeira anormalidade de coagulação a ser observada. Essa deficiência pode ocorrer por algumas razões como: ODBE (a vitamina K é lipossolúvel, dependendo de ABS para sua absorção), uso de antibióticos orais (pela destruição de bactérias formadoras de vitamina K) e consumo dietético inadequado em anorexia prolongada. Nesses quadros a administração parenteral de fitomenadiona corrige o problema, no entanto, tem mínimo efeito nos defeitos que ocorrem devido à falha na síntese hepática (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

Em cães com doença parenquimatosa hepática severa é mais comum ocorrer prolongação sutil no TTPA (uma vez e meia o normal), PDF anormal (dez a quarenta vezes, ou mais) e concentração variável de fibrinogênio (< 100 a 200 mg/dL). Estes pacientes estão mais predispostos a sofrer CID, que é identificada por: prolongamento do TP e do TTPA,

diminuição do fibrinogênio, trombocitopenia e aumento nos PDF (os quais também podem estar presentes na falha na síntese hepática ou na deficiência de vitamina K). A trombocitopenia, além do consumo pela CID, também pode ser devida ao sequestro esplênico associado à HP. Na hepatopatia crônica a HP pode induzir à congestão e à fragilidade vascular, levando a hemorragias no TGI, que são manifestadas por hematêmese e melena (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006; WATSON, BUNCH, 2010).

O fibrinogênio é uma proteína de fase aguda e sua concentração plasmática pode aumentar consideravelmente em doenças hepáticas inflamatórias crônicas ou em neoplasias. Em hepatopatias moderadas pode ter a síntese normal, porém, em quadros mais severos e crônicos é mais comum ocorrer hipofibrinogenemia (MORIM, 2008).

A atividade da proteína C plasmática, uma proteína anticoagulante que é sintetizada no fígado, foi verificada como um marcador de doenças hepáticas em cães, mostrando-se diminuída em 100% dos cães com distúrbios hepatobiliares adquiridos ou congênitos e em cães com DPS (WATSON; BUNCH, 2010).

### **4.3 Amônia**

O fígado é responsável pela maior parte da detoxificação da amônia, portanto, a hiperamonemia indica falência hepática ou presença de DPS. Quando há insuficiência hepática, esta deve estar avançada para que isso ocorra, porque o ciclo da ureia ocorre até mesmo com perda de 40% da capacidade hepática. A hiperamonemia pode ocorrer em 50% dos cães com hepatite crônica e 80% dos cães com DPS. Muito raramente, ocorre nos animais com deficiência de enzimas do ciclo da ureia e com condições patológicas associadas (LEVEILLE-WEBSTER, 2004).

A medição da amônia sanguínea é indicada primariamente para verificar a presença de EH, mas valores normais não excluem esta condição, pois outras toxinas podem estar contribuindo. A maior causa de hiperamonemia são os DPS. No entanto, o teste de concentração de amônia no plasma, embora esteja disponível em laboratórios de referência ou em hospitais humanos, não é um exame rotineiro em medicina veterinária porque apresenta diversas complicações técnicas e de manipulação na sua realização, podendo mostrar resultados duvidosos. Para DPS o teste de tolerância à amônia é mais indicado (JOHNSON; SHERDING, 2006).

#### **4.4 Ureia ou BUN (Nitrogênio Ureico Sanguíneo)**

O fígado é responsável pela conversão de amônia em ureia, portanto, em hepatopatias a concentração de ureia pode diminuir. No entanto, a ureia baixa relativa à hepatopatia só é observada quando já há insuficiência hepática, porque muitos fatores não hepáticos (p. ex., PU/PD, diurese fluida e dieta pobre em proteínas) também influenciam na sua redução (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

#### **4.5 Bilirrubina**

Segundo Watson e Bunch (2010), devido à grande capacidade de reserva do SMF hepático em processar a bilirrubina (p. ex., 70% de hepatectomia não causa icterícia), a hiperbilirrubinemia ocorre somente pelas causas já referidas no item 3.2.1.

#### **4.6 Ácidos Biliares Séricos (ABS)**

Os ABS desempenham importante papel na circulação enteroepática, mas também, em sua maioria, podem ser compostos potencialmente citotóxicos. São derivados do colesterol, sintetizados exclusivamente no fígado, pelos hepatócitos, e segregados nos canalículos biliares (PIRES; COLAÇO, 2004). Em cães saudáveis as concentrações de ABS podem ser muito baixas (às vezes nem sendo detectáveis), pois nestes eles confinam-se exclusivamente à circulação enteroepática. Contrariamente, em todas as hepatopatias as concentrações sistêmicas dos ABS podem estar aumentadas, pois além da capacidade hepática para sua síntese ser alta, quando há colestase eles acumulam-se no fígado e na circulação sistêmica, atingindo concentrações tóxicas que podem causar a necrose, apoptose e fibrose dos hepatócitos. Estes aumentos ocorrem em distúrbios hepatocelulares e colestáticos que interferem no consumo ou na secreção hepática dos ABS e em DPS (nos quais os ABS são desviados diretamente para a circulação sistêmica). Para detectar suas concentrações sistêmicas há testes específicos, nos quais os ABS em jejum são determinados após 12 horas e os ABS pós-prandiais são determinados 2 horas após a ingestão de alimento. Concentrações séricas de ABS anormalmente elevadas em jejum e/ou pós-prandial refletem distúrbios na secreção hepática para a bile ou no percurso do retorno da veia porta para o fígado (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; PIRES, COLAÇO, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

Segundo Watson e Bunch (2010), para o diagnóstico de DPS congênito, a determinação dos ABS é recomendada para aumentar a capacidade de detecção, porque é

relativamente comum que os valores em jejum estejam dentro dos limites normais e os valores pós-prandiais estejam entre dez e vinte vezes mais elevados.

Contudo, vários fatores interferem na circulação enteroepática de animais normais – podendo afetar os valores dos ABS – e ainda há diversos questionamentos em relação ao seu uso clínico. Entretanto, como os testes dos ABS em jejum e pós-prandial avaliam as mesmas funções que o teste de tolerância à amônia sem as possíveis consequências prejudiciais, ele é o preferido (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

#### **4.7 Colesterol**

O fígado é responsável pela síntese, armazenamento, secreção e transporte do colesterol (WASHABAU, 2010). A hipercolesterolemia está associada distúrbios em que a síntese hepática está aumentada e/ou em que há redução da incorporação do colesterol nos ácidos biliares, no entanto, existem muitas causas não hepáticas que provocam aumentos no colesterol (JOHNSON, SHERDING, 2006). Watson e Bunch (2010) citam que a hipocolesterolemia pode ser observada em cães com doenças hepatobiliares crônicas, com DPS (principalmente congênito) e nos que recebem anticonvulsivantes.

#### **4.8 Glicose**

A principal função do fígado no metabolismo dos carboidratos é manter a normoglicemia durante o jejum. As doenças hepáticas crônicas podem cursar principalmente com hipoglicemia (WASHABAU, 2010). Leveille-Webster (2004) ressalta que em alguns casos pode haver hiperglicemia pós-prandial.

A hipoglicemia pode ocorrer em DPS congênito e em disfunção hepática severa devido à incapacidade hepática em realizar gliconeogênese e degradar insulina, além da diminuição dos depósitos de gliconeogênio. A hipoglicemia também é comum na síndrome paraneoplásica em cães com neoplasia hepática (JOHNSON, SHERDING, 2006).

#### **4.9 Cobre**

Excesso de cobre na dieta, predisposição hereditária ou doença colestatia podem levar ao acúmulo deste mineral no fígado causando lesão aos hepatócitos por apoptose e geração de radicais livres. O cobre armazenado ou retido em excesso, também pode ser bruscamente liberado para a circulação sanguínea gerando aumento em sua concentração plasmática (MORIN, 2008; WASHABAU, 2010).

#### **4.10 Eletrólitos**

A alteração mais comum nas hepatopatias é a hipocalemia, atribuída à combinação de fatores como a perda excessiva de potássio através do TGI e rins, ingestão alimentar reduzida e, ainda, secundária ao hiperaldosteronismo em cães com doença hepatobiliar crônica grave. A alcalose metabólica, evidência presuntiva de que o conteúdo sérico total de dióxido de carbono deve estar anormalmente elevado, confirmado por hemogasometria, é geralmente provocada por terapia diurética exagerada, em cães com insuficiência hepática crônica e ascite. A hipocalemia e a alcalose metabólica potencializam-se mutuamente, podendo piorar os sinais de EH por promoverem a persistência de amônia, altamente difusível pelas membranas (WATSON; BUNCH, 2010).

#### **4.11 Hemograma**

Em cães com hepatopatias o hemograma usualmente revela anemia microcítica ou normocítica-normocrômica não regenerativa. Dismorfias nos eritrócitos, como esquistócitos ou leptócitos, podem ocorrer na insuficiência hepática e dislipidemia. Leucocitose severa e neutrofilia podem ocorrer em infecções bacterianas ou virais e em hepatites granulomatosas, necrose hepática, abscessos hepáticos e neoplasia hepática (WASHABAU, 2010).

#### **4.12 Urinálise**

A urinálise pode revelar isostenúria ou hipostenúria em hepatopatias em que há PU/PD, o que ocorre em cerca de 40% dos cães com DPS. Como já citado, pode haver cristalúria por urato de amônia nesta doença, mas ela não é exclusiva de DPS já que também pode ser encontrada em cães Dálmatas com deficiência no metabolismo de urato e ser um achado na urinálise de animais normais. Na interpretação da densidade urinária específica, também deve-se considerar se há terapia concomitante com medicamentos diuréticos, corticosteroides e anticonvulsivantes ou fluidoterapia (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006; WATSON, BUNCH, 2010).

De acordo com Johnson e Sherding (2006), em cães com doença hepatobiliar a bilirrubinúria precede o desenvolvimento da hiperbilirrubinemia e da icterícia e, embora muitos fatores extra-hepáticos influenciem na concentração urinária de urobilinogênio, a ausência de urobilinogenúria em paciente icterico pode ser sugestiva de obstrução biliar.

### 4.13 Avaliação Fecal

A análise da amostra fecal raramente fornece informação útil na avaliação do cão com suspeita de doença hepatobiliar, exceto pela mudança na aparência associada com condições específicas, como as fezes acólicas e/ou esteatorreicas ou as fezes escuras, de coloração alaranjada, que refletem o aumento na produção e excreção de bilirrubina após hemólise marcante ou rabdomiólise. A melena pode indicar ulceração do TGI em cães com doença hepática crônica (WATSON; BUNCH, 2010).

### 4.14 Fluido abdominal

A análise do fluido abdominal promove indicações adicionais da origem da doença hepatobiliar. O **transudato puro**, com baixa contagem celular (1.500 – 2.000 células/ $\mu$ L), concentração proteica < 2,5 g/dL e aparência clara, é observado quando há hipoproteïnemia. Em cães com insuficiência hepática crônica e HP intra-hepática sustentada, o fluido abdominal geralmente é o **transudato modificado** (moderada a baixa celularidade, com moderada concentração de proteína). O fluido abdominal em cães com obstrução venosa intra-hepática pós-sinusoides (p. ex., doença veno-oclusiva) ou obstrução venosa pós-hepática (p. ex., qualquer causa de insuficiência cardíaca direita) pode ter qualquer coloração, mas é tipicamente de coloração vermelha ou amarela e em geral também é classificado como transudato modificado. A efusão neoplásica comumente é classificada como transudato modificado ou exsudato asséptico, mas pode, ocasionalmente, ser quilosa ou hemorrágica. A peritonite biliar também resulta em exsudato, o qual inicialmente é estéril, mas se torna séptico com o tempo. O exsudato tem contagem celular >20.000 células/ $\mu$ L e conteúdo proteico >2,5 g/dL e, com base nos aspectos das células inflamatórias, tóxicas ou com bactérias fagocitadas em seu interior, é então classificado como séptico ou asséptico (WATSON; BUNCH, 2010).

### 4.15 Biopsia Hepática

A determinação das anormalidades histológicas específicas permite o estabelecimento do prognóstico e sugere o tratamento adequado. Existem vários métodos utilizados na obtenção da biopsia hepática e eles dependem do tipo de lesão presente e sua localização, do tamanho total do fígado a ser biopsiado e da estabilidade clínica do animal. De forma simplificada pode-se dizer que as biopsias (aspirativas ou não) podem ser feitas por: agulhas (guiadas ou não por ultrassom), laparoscopia ou laparotomia (DAY, 2004).

As indicações gerais para que se realize biopsia hepática incluem elevação dos ABS, hiperbilirrubinemia hepática, hipoecogenicidade generalizada, hepatomegalia inexplicável, presença de massa isolada, presença de nódulos focais múltiplos no parênquima e avaliação de resposta terapêutica. Em casos em que: o ultrassom (US) indique a suspeita de abscesso, cisto, obstrução ou ruptura biliar, em exame radiográfico seja observada a presença de gás hepático, o fígado se apresente diminuído ou haja doença extra-hepática que requeira correção cirúrgica, deve-se realizar a biopsia através da laparotomia exploratória (DAY, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

## **5 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM**

### **5.1 Radiografia**

As radiografias abdominais são úteis para avaliar alterações como: tamanho hepático (hepatomegalia e micro-hepatia); características teciduais (como densidades hepáticas mineralizadas [p. ex., colélitos] ou radiolucentes [p. ex., abscessos]) e presença de efusão abdominal. O RX também é útil em casos onde há necessidade de exames contrastados como nas angiografias diagnósticas de distúrbios vasculares hepáticos. A micro-hepatia costuma ser característica de cirrose e DPS, enquanto a hepatomegalia geralmente é observada em hepatopatias colestáticas induzida por fármacos (anticonvulsivantes, corticosteroides) e em neoplasias pode ser simétrica ou assimétrica (JOHNSON, SHERDING, 2006).

### **5.2 Ultrassonografia**

Conforme Mamprim (2004), a US abdominal é a modalidade diagnóstica de escolha para a avaliação do sistema hepatobiliar em pequenos animais. No entanto, Johnson e Sherding (2006) ressaltam que a aparência ultrassonográfica normal do fígado não elimina a possibilidade de uma enfermidade hepática significativa. Segundo Watson e Bunch (2010), a presença de efusão abdominal obscurece a avaliação radiográfica, entretanto, aumenta a capacidade de detectar anormalidades na US.

Em hepatopatias a US é útil para indicar o local para realizar biopsias e avaliar a evolução de tratamentos, assim como para pesquisa de: anormalidades parenquimatosas difusas ou focais (como metástases, abscessos, cistos, nódulos regenerativos e massas – palpáveis ou observados em RX) através das alterações no volume, na conformação e na ecogenicidade; lesões vasculares (como DPS, fístulas arteriovenosas, congestão) e distúrbios do trato biliar (como ODBE e cálculos biliares) (MAMPRIM, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

Leweile-Webster (2004) cita que o fígado normal apresenta ecogenicidade homogênea (de isoecogênica a ligeiramente hiperecogênica quando comparado ao córtex renal) com margens uniformes e contém numerosas estruturas anecogênicas tubulares e circulares de tamanhos variados, que representam os vasos hepáticos.

Na US em cães a avaliação do volume hepático é dificultada por causa da variabilidade da conformação corporal, portanto, pode ser necessário o exame radiográfico

para ajudar na determinação do tamanho. A imagem ultrassonográfica quando o fígado está aumentado é facilmente visualizada e ele apresenta bordas arredondadas, mas quando pequeno pode ser de difícil visualização. A micro-hepatia com nódulos regenerativos, ascite ou esplenomegalia pode indicar fibrose. O fígado cirrótico pode se apresentar diminuído ou normal. A micro-hepatia também é um achado na hepatite crônica e em diversas anomalias portovasculares (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; MAMPRIM, 2004; SILVA et al., 2009).

Na doença hepática difusa, o fígado pode aparecer hiperecogênico ou hipoeecogênico. A hiperecogenicidade pode acompanhar a doença hepática fibrótica, a lipidose, a hepatopatia induzida por corticosteroide ou a neoplasia hepática. Fígado hipoeecogênico pode caracterizar hepatites agudas, congestão passiva crônica, linfomas e leucemias. Neoplasias podem aparecer como lesões hiperecoicas ou hipoeicoicas, focais ou difusas. A característica ultrassonográfica do linfoma hepático pode ser muito variável, porém, frequentemente, parece difusamente hipoeicoico (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; MAMPRIM, 2004; WATSON, BUNCH, 2010). Lesões focais muito pequenas (menores que 0,5cm) dificilmente são detectadas, no entanto a ultrassonografia hepática tem sensibilidade de 80% para lesões focais maiores de 2cm (CARVALHO; IWASAKI, 2004).

Segundo Silva et al. (2009) nos DPS congênitos a US frequentemente revela micro-hepatia e há redução na viabilização dos vasos portais intra-hepáticos, enquanto que nos DPS adquiridos as alterações hepáticas são relacionadas à doença de base, como nódulos regenerativos em doenças crônicas avançadas. Em geral, os desvios intra-hepáticos são mais fáceis de visualizar que os desvios extra-hepáticos e a imagem de alterações vasculares é tipicamente a de vasos tortuosos (LEVEILLE-WEBSTER, 2004; PEREIRA et al., 2008).

Watson e Bunch (2010) referem que o uso da imagem Doppler de fluxo colorido confirma a localização do(s) vaso(s) suspeito(s) e a direção do fluxo sanguíneo em seu interior e também pode fornecer evidência de HP intra-hepática, pela avaliação da velocidade e direção do fluxo sanguíneo portal. Leveille-Webster (2004) também cita que o Doppler tem a capacidade de detectar os desvios extra-hepáticos.

### **5.3 Outras modalidades de imagem**

Watson e Bunch (2010) citam que outras técnicas de imagem, como cintilografia (imagem nuclear), imagem de ressonância magnética e tomografia computadorizada, ainda estão disponíveis, na maioria das vezes, somente em centros de referência.

## **6 HEPATOPATIAS CRÔNICAS**

Nos últimos anos, as doenças hepáticas crônicas têm se mostrado como parcela importante nos distúrbios observados em cães, pois eles têm tido maior qualidade e expectativa de vida (SILVA, 2005). A ocorrência de doença crônica é mais comum que a aguda, sendo a parenquimatosa (principalmente a hepatite crônica) uma das mais incidentes. É importante salientar que incidência dos vários tipos de distúrbios hepáticos depende também da localização geográfica e da raça, provavelmente refletindo as diferenças com relação à reprodução canina e cultura dos diversos países (WATSON; BUNCH, 2010).

Os avanços da gastroenterologia, da hepatologia e da patologia veterinárias determinaram certo incremento no diagnóstico de doenças hepáticas crônicas caninas nas últimas décadas (TEIXEIRA et al., 2008). Contudo, a investigação da etiologia precisa da doença hepática crônica em cães, especialmente das hepatites, tem evoluído mais lentamente e, em muitos casos, tem sido pouco elucidativa, pois a caracterização e a definição das hepatopatias crônicas estão na dependência do acompanhamento do paciente desde a primeira abordagem para fins de diagnóstico até a instituição da terapia, o que muitas vezes não ocorre (TOSTES, BANDARRA, 2004; SILVA, 2005). Silva (2005) cita que por essas razões quase sempre as doenças crônicas caninas permanecem com etiologia não estabelecida, sem tratamento específico e com prognóstico impreciso.

Todavia, os estudos futuros devem direcionar as pesquisas para os seguintes aspectos essenciais e inter-relacionados: a determinação da etiologia; o entendimento dos fatores relacionados à fibrogênese; reconhecimento das bases genéticas que levam à predisposição racial; detecção precoce, com a menor invasividade possível, da doença subclínica e cronicada e desenvolvimento de terapêuticas avaliadas cientificamente ao invés das empíricas (TOSTES, BANDARRA, 2004; TEIXEIRA et al., 2008).

### **6.1 Hepatite Crônica (Fibrose/Cirrose)**

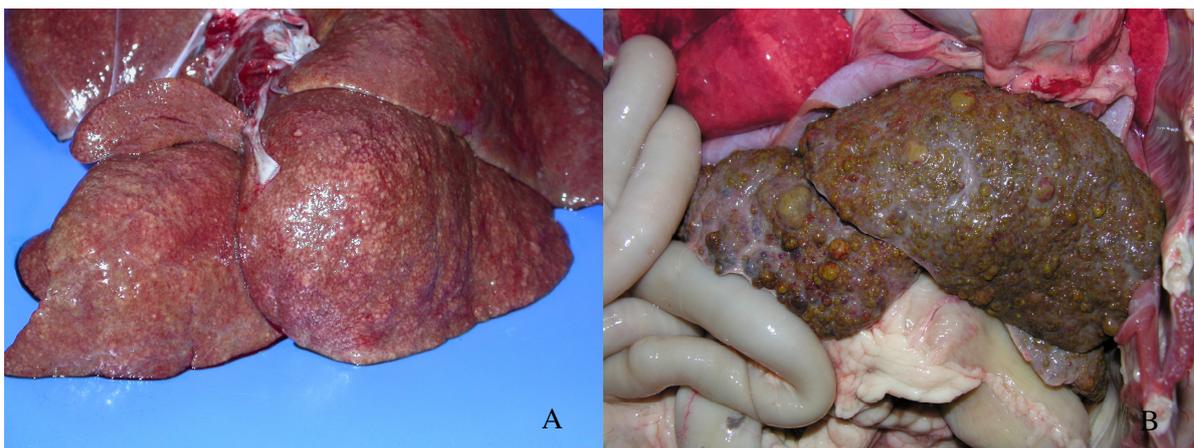
A hepatite crônica é uma das doenças hepáticas caninas mais frequentes. Pode ser definida como uma doença de curso crônico, constituída por um grupo heterogêneo de hepatopatias inflamatórias necrosantes que podem ser primárias ou secundárias a doenças em outros órgãos, com persistência de alterações laboratoriais por pelo menos quatro meses (TOSTES; BANDARRA, 2004).

Segundo Johnson e Sherding (2006) as hepatites crônicas são classificadas através de critérios clínicos e histológicos combinados, pois somente os dados laboratoriais e histopatológicos falham em determinar a etiologia definitiva. No entanto, em cães, na maior parte das vezes a causa da hepatite é desconhecida e ela é considerada idiopática ou substitui-se o diagnóstico etiológico pela descrição histopatológica para nomeá-la (JOHNSON, 2004; TEIXEIRA et al., 2008). Porém, Tostes e Bandarra (2004) asseguram que já existem evidências de que há associação entre formas idiopáticas de hepatites e distúrbios metabólicos antes ignorados ou desconhecidos.

Ao contrário do que ocorre em humanos, nos quais a maior causa das hepatites é viral, na espécie canina (à exceção do vírus da hepatite infecciosa canina) as causas virais crônicas não foram convincentemente demonstradas, mas há sugestão histológica em alguns casos (WATSON; BUNCH, 2010). Além disso, segundo Teixeira et al. (2008), apesar de hepatites crônicas em cães terem sido observadas em associação às doenças imunomediadas (como anemia hemolítica, glomerulonefrite, lúpus eritematoso sistêmico e poliartrites) e existirem muitas suspeitas a respeito, os processos autoimunes ainda não foram conclusivamente demonstrados nessa espécie.

Independentemente da causa, elas se caracterizam pela diminuição da capacidade de regeneração hepática e formação de fibrose (deposição de colágeno e componentes da matriz extracelular do fígado). A fibrose decorre de lesões crônicas que provocam agressão hepatocelular, colapso e destruição da arquitetura lobular e, torna-se difusa, quando então, na presença de nódulos de regeneração hepatocelular, caracteriza o estágio terminal da doença hepática crônica: a cirrose (TEIXEIRA et al., 2008). Os nódulos regenerativos podem ser descritos macroscopicamente como micronodulares ou macronodulares (**figura 4**), sendo que em um levantamento realizado por Silva et al. (2007) sobre 80 casos de cirrose em cães, necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria – RS entre o ano de 1965 e 2003, observou-se que, dos 63 cães em que a descrição macroscópica constava dos protocolos de necropsia, 76,2% tinham cirrose macronodular e 23,8% tinham cirrose micronodular.

A cirrose é irreversível e tem prognóstico desfavorável. A fibrose e os nódulos regenerativos causam aumento na resistência dos vasos hepáticos e HP, resultando em ascite, DPS adquiridos múltiplos e EH (JOHNSON, 2004). A incidência de cirrose em cães é desconhecida, mas Tostes e Bandarra (2004) citam que alcança 15% de prevalência nas afecções hepáticas em cães.



**Figura 4:** (A) Cirrose hepática micronodular. Na superfície capsular há numerosos nódulos de regeneração com menos de 0,3cm de diâmetro que conferem ao órgão uma aparência finamente granular. (B) Cavidade abdominal, fígado. Cirrose hepática macronodular. Na superfície capsular há numerosos nódulos de regeneração que variam de 0,1 a 2,0 cm de diâmetro e dão ao órgão um aspecto grosseiramente irregular. As áreas brancacentas e deprimidas que circundam alguns desses nódulos correspondem a feixes de tecido conjuntivo fibroso. Fonte: FIGHERA, 2008.

A hepatite crônica pode se desenvolver em qualquer idade, embora geralmente atinja animais adultos com mais de cinco anos. Pode ocorrer em qualquer raça, mas há predisposição em Bedlington Terrier, West Highland White Terrier, Skye Terrier, Dálmata, Cocker Spaniel, Dobermann, Labrador Retriever e Poodle Standard. Nas quatro raças primeiramente citadas, a hepatite crônica está associada a uma anomalia congênita do metabolismo cúprico. No Dobermann, acredita-se que o cobre e também componentes autoimunes estejam envolvidos (JOHNSON, 2004; TEIXEIRA et al., 2008). Até o momento, não se evidenciou claramente a existência de predisposição sexual, exceto na raça Dobermann, na qual a doença prevalece dez vezes mais nas fêmeas (ROTHUIZEN, MEYER, 2004; TOSTES, BANDARRA, 2004). No entanto, Johnson (2004) cita também haver predisposição em fêmeas da raça Labrador Retriever e em machos Cocker Spaniel.

Na hepatite crônica, todos os sinais de doença hepática podem se manifestar, mas anorexia, depressão, fraqueza, PU/PD, perda de peso, vômitos e diarreia são os sinais iniciais mais frequentes. Com o agravamento do distúrbio há desenvolvimento de insuficiência hepática, possivelmente com ascite, icterícia e EH ou a hepatite crônica pode agudizar subitamente. A indicação de cronicidade nessa afecção inclui má condição corporal, micro-hepatia e evidência histológica de fibrose e, além disso, nesses casos, a hipoalbuminemia é característica consistente de cirrose (JOHNSON, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

Os cães com doença hepática inflamatória crônica normalmente apresentam aumentos persistentes na atividade das enzimas hepáticas. Em geral, a ALT (maior que dez vezes a normal) reflete lesão contínua (inflamação e necrose) e a FA (duas a quarenta vezes a normal) sugere

colestase intra-hepática de vários graus, podendo causar bilirrubinemia e bilirrubinúria (JOHNSON, 2004; WATSON, BUNCH, 2010). Quando a cirrose se instala, a atividade enzimática pode não ser tão elevada ou até mesmo normal, geralmente por causa do parênquima funcional reduzido. A bioquímica pode se alterar tanto no início da doença quanto no avanço, possivelmente revelando hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, BUN diminuído e hipoglicemia. Com a cronicidade pode haver anemia arregenerativa discreta, microcitose e hemostasia anormal. Os testes de função hepática como ABS e amônia tendem a se mostrar mais elevados no decorrer da doença, demonstrando o grau da hepatopatia (JOHNSON, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

Além da micro-hepatia observada no raio X e na US, tanto na doença inflamatória crônica quanto na cirrose, com o avançar da enfermidade os achados ecográficos incluem irregularidade das margens do fígado, lesões focais representando nódulos regenerativos, ecogenicidade parenquimatosa aumentada associada com aumento de tecido fibroso e ascite. Pode haver esplenomegalia e DPS adquiridos (JOHNSON; SHERDING, 2006).

A citologia por punção aspirativa por agulha fina possui valor limitado para o diagnóstico de hepatite crônica e as biopsias mais representativas são aquelas em cunha, obtidas durante laparotomia ou laparoscopia, embora biopsias guiadas por US com agulhas *Tru-Cut* às vezes possam ser suficientes (WATSON; BUNCH, 2010).

Conforme Johnson e Sherding (2006), a característica histopatológica inicial é de inflamação (primariamente com linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e macrófagos ocasionais) e depois, com a consequente necrose e cronicidade, a inflamação se torna intercorrente e surgem fibrose, nódulos regenerativos e perda da arquitetura hepática até que a cirrose esteja instalada.

### **6.1.1 Hepatite Crônica Associada ao Cobre**

O acúmulo de cobre no fígado pode ser a causa ou a consequência de hepatite crônica. Ele pode estar associado com lesão hepática que resulta em hepatite aguda e crônica e cirrose, sendo uma das causas de hepatite canina mais bem comprovadas (JOHNSON, 2004).

Considera-se que a concentração de cobre em cães normais é menor que 400µg/g de peso seco (partes por milhão) e que a lesão hepática ocorre quando a concentração excede 2000µg/g. Porém, já se observou que há muitas variações no significado clínico desses valores dependendo da raça e do indivíduo (JOHNSON; SHERDING, 2006).

A raça Bedlington Terrier é a mais pesquisada em relação à hepatopatia associada ao armazenamento de cobre. Essa afecção é alvo de estudos há décadas, mas só recentemente descobriu-se que é causada por uma mutação no gene de MURR1, com diversas variantes genéticas associadas à doença. A mutação nesse gene leva ao metabolismo deficiente de

cobre, favorecendo seu acúmulo no tecido hepático e causando a toxicose (VESTER; SWANSON, 2007). Há indícios de que em outras raças a enfermidade também tenha base genética, pois tem sido relatada frequentemente em raças específicas (West Highland White Terrier, Skye Terrier, Dobermann, Dálmata, Labrador Retriever e Cocker), embora cães de qualquer raça, que recebam dieta com alto teor de cobre, também possam desenvolver hepatite crônica (TEIXEIRA et al., 2008; WATSON, BUNCH, 2010). Nas raças West Highland White Terrier e Dálmata o acúmulo de cobre hepático parece ser uma característica familiar na qual o modo de herança ainda não foi estabelecido (JOHNSON, 2004; TEIXEIRA et al., 2008). Johnson e Sherding (2006) relatam que na raça Dobermann se observam altas concentrações de cobre hepático na maioria dos cães com hepatite crônica.

É importante salientar que nas raças predispostas (exceto nos Bedlington Terrier) muitas vezes observou-se que o processo de acúmulo de cobre não evolui durante toda a vida, que o grau de evolução da doença não tem relação com a quantidade de cobre acumulada e também não está presente desde o início da doença. O cobre, por si só, já pode ser hepatotóxico para qualquer cão (TEIXEIRA et al., 2008; WATSON, BUNCH, 2010).

Conforme Teixeira et al. (2008), exceto nos Bedlington Terrier, o papel do acúmulo de cobre ainda é controverso e provavelmente, na maioria das raças, seja mais a consequência de processos colestáticos do que o agente causal da lesão.

Animais acometidos podem apresentar sinais clínicos tanto agudos como crônicos, dependendo de fatores individuais (dieta, estresse, doenças concomitantes). Na maioria das vezes a apresentação é de hepatite crônica e depois cirrose. Com acúmulo rápido e acentuado do metal, pode haver necrose hepática aguda, muitas vezes acompanhada de anemia hemolítica aguda causada pela rápida liberação do cobre dos hepatócitos necróticos. Neste caso, geralmente o animal vem a óbito (JOHNSON, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

### **6.1.2 Hepatite Crônica em Cocker Spaniels**

Conforme Johnson (2004), nos cães Cocker Spaniel há grande incidência de hepatite crônica e cirrose, mas a causa nessa raça ainda é desconhecida, embora Morim (2008) cite que há predisposição hereditária. Cães jovens e machos apresentam maior risco. Na maioria dos casos, após a cronicidade e gravidade das lesões, há curta duração da doença clínica e o animal vem a óbito rapidamente. Não é comum haver colestase, sendo consistentes a hipoalbuminemia e ascite com transudato puro. Na biopsia observa-se hepatite periportal crônica com cirrose micro ou macronodular (JOHNSON, 2004).

### 6.1.3 Hepatite Crônica de Causas Infecciosas

A busca por agentes infecciosos causadores de hepatite crônica nos cães, ao contrário do que ocorre em medicina humana, não tem mostrado muitos resultados. Recentemente, utilizou-se a técnica de PCR para tentar identificar possíveis agentes infecciosos (hepdnavírus, vírus da hepatite A, C e E, adenovírus canino, *Helicobacter* spp, *Leptospira* spp. e *Borrelia* spp) em 98 amostras de fígado de cães com hepatite crônica, mas não se encontrou provas de infecção em nenhum dos cães. Acredita-se que ainda há causas infecciosas que futuramente serão identificadas. De qualquer modo, independente da etiologia ser desconhecida, na grande maioria dos casos de hepatite canina os sinais clínicos, o curso da doença e as características histológicas são similares às hepatites que acometem humanos, cuja causa geralmente é viral (TEIXEIRA et al., 2008; WATSON, BUNCH, 2010).

Segundo Teixeira et al. (2008), os agentes infecciosos já conhecidos são o vírus da hepatite infecciosa canina, a *Leptospira* sp. e o agente da hepatite canina de células acidófilas, que não foi isolado até o momento e que se acredita ser um vírus.

#### 6.1.3.1 Hepatite Infecciosa Canina

A hepatite infecciosa canina (HIC) é uma doença viral sistêmica que acomete principalmente cães jovens e não vacinados e é causada pelo adenovírus canino tipo 1 (CAV-1). Este vírus possui tropismo por hepatócitos e células endoteliais, o que resulta em grave quadro clínico devido à necrose hepatocelular e hemorragia sistêmica (OLIVEIRA, 2011).

Entretanto, ainda há algumas dúvidas na relação entre a HIC e sua importância na ocorrência natural de hepatite crônica. Por isso, a hepatite crônica foi reproduzida experimentalmente em cães parcialmente imunizados e desafiados com o CAV-1. Mas a detecção da presença do vírus nos tecidos hepáticos pela técnica de PCR e imuno-histoquímica demonstrou resultados contraditórios. No PCR ele não foi identificado e na imuno-histoquímica houve variação de positividade para o CAV-1 (TEIXEIRA et al., 2008).

#### 6.1.3.2 Hepatite de Células Acidófilas Canina

Esta enfermidade é causada por um agente transmissível não identificado até o momento, provavelmente viral, mas distinto do CAV-1. Caracteriza-se por hepatite aguda ou crônica com progressão lenta para cirrose na qual as células acidófilas (característica histológica) representam hepatócitos em processo de morte (JOHNSON; SHERDING, 2006). O quadro final é de insuficiência hepática caracterizada por HP, ascite e morte (SILVA, 2005).

### 6.1.3.3 Infecções Bacterianas causadoras de Hepatite Crônica Canina

Infecções bacterianas podem ser responsáveis por processos hepáticos crônicos nos cães. As leptospiros "atípicas" podem ser causas subestimadas de hepatite crônica. Recentemente foi demonstrada a doença associada à *Leptospira interrogans* sorogrupo *grippotyphosa* e já se observou que animais parcialmente imunizados para a leptospirose podem desenvolver hepatites crônicas se infectados por sorovares atípicos não presentes nas vacinas recebidas pelo animal (TEIXEIRA et al., 2008; WATSON, BUNCH, 2010).

Teixeira et al. (2008) relatam que após o relato de hepatite necrotizante associada à infecção por *Helicobacter canis* em um filhote de cão, se tem investigado o *Helicobacter*, que é causador de hepatites tanto no homem como em outros animais (roedores podem desenvolver hepatites por infecção de espécies de *Helicobacter* spp. resistentes à bile)

A *Bartonella henselae* e a *Bartonella clarridgeiae* foram identificadas por PCR no fígado de dois cães (respectivamente um Basset Hound e um Dobermann) com hepatopatia crônica, mas sua relação com a doença ainda não está totalmente esclarecida (GILLESPIE et al., 2003). Watson e Bunch (2010) citam que a peliose hepática (doença em humanos, com aparência histológica classicamente associada à infecção por *Bartonella* spp.) foi relatada em um cão.

### 6.1.3.4 Hepatite Granulomatosa

Segundo Hardy e Center (2008), a formação de granuloma ou infiltração de fagócitos mononucleares e inflamação do fígado ocorre secundariamente à infecção por diversos agentes, resultando em hepatite crônica quando o organismo não consegue neutralizar ou remover a causa primária. Conforme os autores os fatores predisponentes e agentes envolvidos são: infecção fúngica sistêmica (histoplasmose, blastomicose, coccidioomicose, pitiose); infecção bacteriana (brucelose, micobacteriose, bartonelose); infecção por riquetsia; parasitismo (larva migratória visceral, trematódeos hepáticos, dirofilariose); protozooses (toxoplasmose, leishmaniose); distúrbios imunomediados ou idiopáticos e outras afecções (linfangiectasia intestinal, neoplasia – histiocitose maligna).

Suspeita-se que um distúrbio imunorregulador ou neoplasia reticuloendotelial possam causar granulomas, o que é mais frequente em Golden Retriever (HARDY; CENTER, 2008).

### 6.1.3.5 Outros agentes

Teixeira et al (2008) citam que foi descrita a presença de alterações hepáticas (três padrões histopatológicos diferentes) em animais infectados com protozoários do gênero *Leishmania infantum*, demonstrando capacidade de causar hepatite crônica.

#### 6.1.4 Hepatite Crônica induzida por Tóxicos ou Fármacos

Reações a toxinas e drogas causam mais comumente hepatite aguda necrosante, mas podem evoluir para hepatites crônicas. A maioria dessas reações é resultado de dano hepático tóxico direto e não se deve à resposta imunológica aos metabólitos tóxicos. A interação entre fatores relacionados ao hospedeiro (susceptibilidade individual, estado nutricional, presença de doença hepática concomitante) e características químicas dos fármacos (tipo, dose, tempo de exposição) predispõem o indivíduo ao desenvolvimento de hepatopatias tóxicas (TEIXEIRA et al., 2008). Watson e Bunch (2010) salientam que outro fator agravante é que cães escavam e muitas vezes ingerem alimentos contaminados; assim, é possível que o número de casos de hepatite crônica seja devido à ingestão aguda ou crônica de toxinas ainda não identificadas.

Teixeira et al. (2008) citam que muitos fármacos têm sido descritos como causadores de reações hepáticas adversas em cães e, portanto, qualquer paciente com sinais de hepatopatia que foi exposto a medicamentos de qualquer tipo por longo período pode apresentar hepatite crônica devido a esta substância, quando se excluam outras causas.

##### 6.1.4.1 Anticonvulsivantes

Segundo Johnson (2004), os anticonvulsivantes **primidona** (a mais relatada), **fenitoína** e **fenobarbital**, usados isoladamente ou em combinação, foram associados à doença hepática crônica e à cirrose nos cães. Conforme a autora, a hepatotoxicidade induzida pelo fenobarbital pode representar uma reação idiossincrásica ou o extremo de um espectro de toxicose. No entanto, Teixeira et al. (2008) salientam que o verdadeiro papel do tratamento prolongado com fenobarbital como causador de hepatite crônica ainda não está bem definido e aumentos discretos de enzimas hepáticas nem sempre são devidos à lesão hepática.

Na toxicose por fenobarbital, além dos sinais relacionados com hepatopatia crônica, pode ocorrer sedação e ataxia. Geralmente há diminuição da frequência das convulsões, possivelmente porque com o metabolismo hepático prejudicado as concentrações de fenobarbital sérico se elevam e há menor flutuação dos níveis séricos (JOHNSON, 2004).

##### 6.1.4.2 Antiparasitários

Teixeira et al. (2008) citam a ocorrência de hepatite crônica após administração dos antiparasitários **dietilcarbimizina** e **oxibendazol** (usados em associação como produto profilático da dirofilariose) em cães susceptíveis, havendo possível predisposição em cães da raça Dobermann. Johnson (2004) complementa citando que a manifestação clínica frequentemente não é detectada antes de dois a dez meses de administração do fármaco.

#### 6.1.4.3 AINES

Johnson (2004) cita que foram constatadas lesões hepáticas indicativas de cronicidade (aumento de tecido fibroso) na biopsia hepática de cães que receberam **carprofeno** entre dois a seis meses consecutivos, o que pode ter levado à hepatotoxicose subclínica crônica. Watson e Bunch (2010) reportam a **fenilbutazona** como causa de danos hepáticos crônicos.

#### 6.1.4.4 Químicos

A exposição de cães a substâncias químicas provenientes de contaminação ambiental, bem como a contaminação acidental com produtos residenciais, pode causar hepatite crônica. Entre as substâncias químicas hepatotóxicas estão os solventes orgânicos, como o **tetracloroetileno** (presente em produtos de limpeza) e o **tolueno** (presente em tintas); os pesticidas **organoclorados** e os metais pesados, como **chumbo, mercúrio, cobre e ferro** (TEIXEIRA et al., 2008).

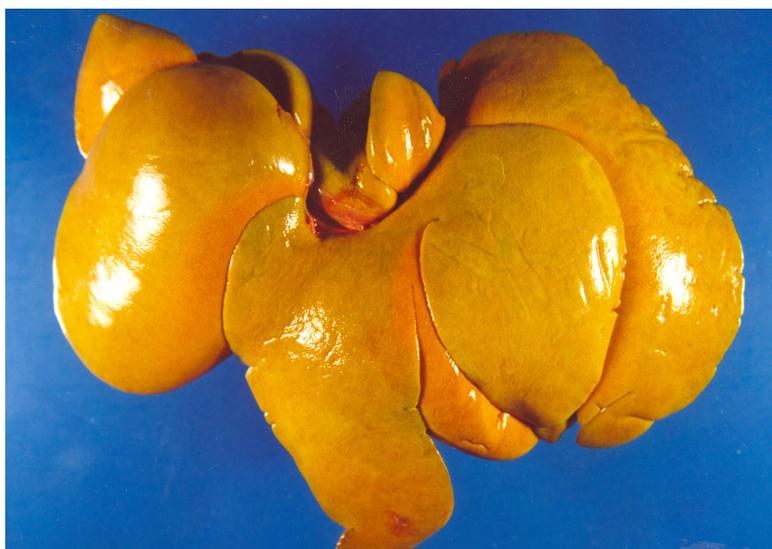
#### 6.1.4.5 Micotoxinas

Teixeira et al. (2008) afirmam que algumas micotoxinas, já bem documentadas, podem causar doença hepática aguda e crônica em cães, dependendo da dose ingerida e do tempo de exposição. Elas são metabólitos secundários produzidos por fungos, que geralmente colonizam grãos de cereais, muitos destes usados como ingredientes na formulação de rações caninas, também podendo ser produzidas em casa se a ração for armazenada com umidade. As micotoxicoses já relatadas em cães envolvem deoxinivalenol, ocratoxina A, zearalenona, citrinina, roquefortina, penitren e aflatoxina. Esta última causa a micotoxicose mais comum em cães: a **aflatoxicose (figura 5)** (MUZOLON, 2008).

As aflatoxinas são hepatotóxicas, imunodepressoras, nefrotóxicas, carcinogênicas e, devido à sua alta toxicidade e ampla ocorrência, são as que podem causar maiores danos aos seres humanos e animais. Elas são produzidas por fungos toxigênicos do gênero *Aspergillus*, sendo que seus principais produtores são o *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*. Dentre elas, a AFB1 é considerada como a mais potente micotoxina produzida e um dos mais tóxicos carcinógenos conhecidos, podendo ser encontrada em concentrações significativas nos diferentes ingredientes de rações animais como farelo de amendoim, algodão e milho (MAIA, SIQUEIRA, 2008; MUZOLON, 2008).

No Brasil, após um surto de aflatoxicose em 480 cães no estado do Rio de Janeiro, os animais foram necropsiados e foram analisadas amostras de rações consumidas por estes cães, amostras de várias outras marcas e categorias de ração do mercado brasileiro e amostras de ingredientes usados na manufatura de rações para cães no país (como milho, amendoim, sorgo e derivados). A necropsia confirmou a aflatoxicose nos cães e os estudos micotoxicológicos

(carga fúngica e os níveis de aflatoxinas encontrados) realizados com relação a este episódio mostraram-se superiores aos permitidos pelas regulamentações nacionais e internacionais em vigência. Com relação às amostras das demais rações observou-se que, embora a incidência natural de aflatoxinas nessas amostras estivesse dentro do nível permitido e elas tenham sido consideradas aptas para o consumo, poderiam tornar-se potencialmente de risco quando em condições de armazenamento inadequado, pois a carga fúngica, mesmo que não superando os níveis permitidos, aumentou em função da qualidade inferior do alimento e os gêneros prevalentes eram espécies toxicógenas capazes de produzir aflatoxinas. Outro agravante foi que o resultado das amostras de alguns ingredientes usados na manufatura das rações, especialmente milho e derivados, revelou que os valores de aflatoxinas não estavam dentro dos permitidos pela legislação (CAMPOS, 2007).



**Figura 5:** Fígado. Aflatoxicose crônica. Fígado amarelo-ouro, brilhante e com superfície capsular lisa. Fonte: FIGHERA, 2008.

Campos (2007) também cita que o *A. flavus* já foi isolado em 86,6% de noventa amostras de milho provenientes de diversas regiões do Brasil e relata que em outra avaliação com cem amostras de ração para animais domésticos (45 para cães, 25 para gatos e trinta para pássaros) foram detectadas aflatoxinas em 12 delas (todas continham amendoim ou derivados). O autor afirma ainda que os cães, além de estarem expostos à possível contaminação acidental do alimento balanceado, em alguns casos, também podem ser afetados devido à preparação inadequada de alimentos de forma caseira.

A aflatoxicose em cães pode ser classificada clinicamente como aguda, subaguda ou crônica, mas a apresentação da intoxicação é subordinada a particularidades de cada

indivíduo. A aflatoxicose crônica é causada pelo consumo, continuado ou intermitente, de dietas que contêm pequenas a moderadas quantidades de aflatoxinas (50 e 300µg/kg de AFB1) por um período de 6-8 semanas (MUZOLON, 2008). Os sinais clínicos raramente são observados pelo proprietário do animal e geralmente o cão se torna muito doente ou morre repentinamente. Os sinais incluem anorexia, depressão, icterícia, melena, morte súbita, vômitos, diarreia e coagulopatia. Neste tipo de intoxicação são verificados altos níveis de ALT, leve aumento na GGT e bilirrubina total, variações na AST e na CK (MAIA; SIQUEIRA, 2008). Conforme Muzolon (2008), os cães afetados cronicamente apresentam micro-hepatia, podendo ocorrer acentuada atrofia lobular, fibrose portal formando pontes fibróticas, nódulos de regeneração hepatocelular e, não raramente, cirrose. Maia e Siqueira (2008) citam também hiperplasia biliar, colestase, lipidose e necrose como lesões histológicas encontradas. A ingestão crônica de baixas quantidades de AFB1 na alimentação (20-100µg/kg) também pode causar imunossupressão, seguida por sinais clínicos não específicos, incluindo susceptibilidade aumentada a infecções virais, bacterianas, fúngicas ou parasitárias (MUZOLON, 2008).

Outra complicação relacionada à aflatoxina é a sua potente capacidade hepatocarcinógena natural. Exposições em quantidades muito baixas à AFB1 levam à toxicidade crônica e podem induzir neoplasias (especialmente o carcinoma hepatocelular) em muitas espécies animais, inclusive em cães (MAIA; SIQUEIRA, 2008).

### **6.1.5 Hepatite Lobular Dissecante**

Hepatite lobular dissecante é uma forma histológica específica de hepatite crônica na qual se observa dissecção fibrótica do parênquima lobular em grupos individuais e pequenos de hepatócitos devido a uma desordem inflamatória idiopática. Sugeriu-se que ocorre como resposta do fígado jovem a uma variedade de insultos e possíveis etiologias infecciosas, que não foram comprovadas (JOHNSON, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

Esta enfermidade acomete cães jovens, com idade média de sete a onze meses. As raças mais predispostas são Poodle (em primeiro lugar), Golden Retriever, Rottweiler e Cocker Spaniel (FERNANDES, 2010).

Segundo Johnson e Sherding (2006), as características clínicas são insuficiência hepática avançada e HP, frequentemente com ascite, e ainda não há tratamento específico, portanto as medidas de tratamento de insuficiência hepática crônica são adequadas.

### **6.1.6 Fibrose Hepática Idiopática**

A fibrose hepática idiopática é uma hepatopatia não inflamatória de etiologia desconhecida, caracterizada por fibrose média a moderada, que acomete cães primariamente adultos jovens, mas a idade pode variar entre quatro meses a sete anos. As raças predispostas são Pastor Alemão, Dobermann e Cocker. Especula-se que distúrbios vasculares ou exposição a toxinas possam ser sua causa inicial e, geralmente, está associada à insuficiência hepática crônica, HP, ascite e EH, com sinais clínicos e exames compatíveis com estes distúrbios (JOHNSON, 2004; RUTGERS, 2008).

## **6.2 Lesões Hepáticas Focais**

### **6.2.1 Hiperplasia Nodular Hepática**

A hiperplasia nodular hepática é uma alteração hepática benigna comum em cães de meia-idade (oito anos) a idosos, sendo que 70% a 100% dos cães com mais de 14 anos apresentam alguma hiperplasia micro ou macroscópica, mas na maioria das vezes são apenas achados de necropsia (JOHNSON, 2004; WATSON, BUNCH, 2010). Em necropsias de cães com lesões hepáticas crônicas, realizadas no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria - RS entre o ano de 1964 e 2003, a hiperplasia nodular foi observada em 31,4% dos animais (SILVA, 2005).

A hiperplasia nodular não apresenta predileção por raça ou sexo e sua etiologia é desconhecida. Ao que tudo indica ela não provoca doença clínica, mas cães acometidos podem ter alta atividade da FA e ALT (JOHNSON, 2004). Aparentemente, ela não é considerada uma condição pré-neoplásica (THAMM, 2008).

A importância desta alteração hepática está no fato de que os nódulos hiperplásicos podem ser mal interpretados e confundidos com malignidades ou nódulos regenerativos associados à cirrose, pois a US não faz distinção entre os mesmos, sendo necessária a biopsia. A amostra por meio de biopsia não pode ser pequena, pois, mesmo histologicamente, pode ser difícil diferenciar um nódulo hiperplásico de um adenoma ou adenocarcinoma hepatocelular se houver reduzida quantidade de tecido (JOHNSON, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

### **6.2.2 Neoplasias Hepáticas**

Os tumores hepáticos são patologias raras em cães, representando de 0,6% a 2,9% de todas as neoplasias caninas, mas constituem importante percentagem dentre as hepatopatias crônicas nesta espécie, sendo geralmente observados em animais idosos com mais de 10 anos de idade (PARREIRA, KEGLEVICH, 2005; SILVA, 2005 THAMM, 2008). Não há

predisposição racial e nem etiopatogenia bem estabelecida, mas, baseando-se em descrições experimentais e espontâneas, as causas sugeridas incluem aflatoxinas, nitrosaminas, amálgam, trematódeos hepáticos e compostos radioativos (SCHUCH et al., 2006; THAMM, 2008).

Segundo Pastor e Bachs (2010) os tumores hepáticos primários são classificados de acordo com sua origem celular (hepatobiliar, hematopoiético, sarcoma ou metástases de outros tumores) e aparência macroscópica (lobular, nodular múltiplo ou difuso). Conforme Johnson (2004), as neoplasias hepatobiliares malignas podem ser classificadas como tumores primários (carcinomas e os sarcomas), tumores hemolinfáticos e metástases (**figura 6**). Já Thamm (2008), subdivide as neoplasias hepáticas em quatro categorias: tumores hepatocelulares, tumores de ductos biliares, tumores neuroendócrinos e sarcomas. E, para Watson e Bunch (2010), o carcinoide hepático é um tumor neuroendócrino no fígado.

<b>Neoplasias hepáticas primárias</b>
Origem epitelial
Carcinoma hepatocelular
Adenoma hepatocelular
Carcinoma biliar (colangiocarcinoma, cistadenocarcinoma biliar)
Adenoma biliar (incluindo cistadenoma biliar)
Carcinóide hepático
Origem mesodérmica
Hemangiossarcoma
Hemangioma
Leiomiossarcoma
Fibrossarcoma
Fibroma
Osteossarcoma
<b>Neoplasia hepática metastática</b>
Hemangiossarcoma
Carcinoma de células das ilhotas
Carcinoma pancreático
Fibrossarcoma
Osteossarcoma
Carcinoma de célula transicional
Carcinoma intestinal
Carcinoma de célula renal
Feocromocitoma
Carcinoma da tireóide
Carcinoma mamário
<b>Tumores hemolinfáticos</b>
Linfoma
Mastocitoma
Distúrbios mieloproliferativos
Mieloma
Timoma

**Figura 6:** Neoplasias hepáticas em cães e gatos (JOHNSON, 2004).

Segundo Thamm (2008), o carcinoide hepático é um tumor neuroendócrino primário raro entre as neoplasias hepatobiliares, mas com comportamento biológico extremamente agressivo e metastático, geralmente envolvendo todos os lobos hepáticos. Ele pode ser difuso

ou multinodular e origina-se das células neuroendócrinas ou das células de captação de precursores das aminas (SILVA, 2005).

As metástases extra-hepáticas (provenientes do pâncreas, baço, TGI, pulmões, mamas e glândulas adrenais), que correspondem a até 30,6% dos tumores não hepáticos, e o envolvimento de distúrbios linfoproliferativos (como linfoma e mastocitoma) são bem mais frequentes do que as neoplasias primárias (PARREIRA, KEGLEVICH, 2005; SCHUCH et al., 2006; THAMM, 2008; PASTOR, BACHS, 2010). Em se tratando de tumores primários, os malignos são mais comuns que os benignos, sendo que dentre eles, os carcinomas – de origem epitelial – são bem mais comuns que os sarcomas – de origem mesodérmica (JOHNSON, SHERDING, 2006) Os carcinomas podem ter forma morfológica maciça (usualmente uma grande massa única confinada a um lobo hepático), nodular (nódulos discretos em múltiplos lobos hepáticos) ou difusa (disseminada por todo o fígado). A forma maciça é a mais comum nos cães (PARREIRA; KEGLEVICH, 2005; SCHUCH et al., 2006).

Contrariamente, as neoplasias hepáticas benignas são incomuns e quando ocorrem, os adenomas – tumores benignos de origem epitelial –, apresentam-se como massa pedunculada, grande e única (adenoma hepatocelular – hepatoma) ou sob a forma de estruturas císticas multilobulares (adenoma biliar) (JOHNSON, SHERDING, 2006). Também são menos frequentes os sarcomas hepáticos primários, representando pequeno percentual de todos os tumores hepatobiliares. Estes apresentam-se mais comumente na forma multicêntrica e, em geral, são localmente agressivos, envolvendo múltiplos lobos hepáticos e metastatizando precocemente. O hemangiossarcoma e o leiomiiossarcoma são mais comuns. Os sarcomas e o carcinoide hepático têm as mais altas taxas metastáticas (de 83% a 96%) entre as neoplasias hepáticas malignas primárias (SILVA, 2005; THAMM, 2008).

Os principais representantes dos tumores hepáticos malignos são o carcinoma hepatocelular (CHC) – um tumor hepatocelular – e o carcinoma biliar (CB) ou colangiocarcinoma – um tumor dos ductos biliares. Eles ocorrem de forma maciça (53% a 84% dos CHC e 37% a 46% dos CB); nodular múltipla (16% a 25% dos CHC e até 21% dos CB) e difusa (até 19% dos CHC e 17% a 54% dos CB). Ambos são metastáticos, mas o CB possui taxa de metástase mais alta (56% a 88%) que o CHC (22% a 61%) (JOHNSON, 2004; THAMM, 2008; PASTOR, BACHS, 2010).

O CHC é o tumor de maior relevância dentre todos os tumores hepáticos primários em cães, pois é o de maior incidência nessa espécie, correspondendo a mais de 50% dos casos e a 0,6% de todas as neoplasias caninas. Seguem-se a ele o CB (22% a 41%) e depois os sarcomas primários (BATISTA, DOMINGOS, 2008; THAMM, 2008).

Os CHC geralmente acometem o lobo hepático esquerdo mas quando diagnosticados, como são altamente malignos e de crescimento invasivo rápido, quase em 100% dos casos não são mais passíveis de ressecção e já metastatizaram, usualmente para os linfonodos regionais, pulmões e peritônio. O aspecto macroscópico dos CHC pode variar de pequenos nódulos esféricos ou ovais com superfície macia e coloração semelhante ao parênquima hepático normal até grandes massas com 10cm de diâmetro e superfície multilobular, que podem protrair da cápsula hepática e ter coloração amarela ou vermelho escura (degeneração gordurosa tumoral ou focos de hemorragia e necrose do tumor, respectivamente). As cores branco-acinzentadas são áreas de necrose sem hemorragia. A idade média de cães acometidos é de 10 a 11 anos e tem-se observado mais em machos (SILVA, 2005; SCHUCH et al., 2006; PASTOR, BACHS, 2010).

No CHC, assim como nas demais neoplasias do fígado (tanto primárias como secundárias), normalmente os sinais são vagos e inespecíficos e frequentemente só aparecem nos estágios avançados, exceto quando há hepatomegalia difusa ou nodular. Quando presentes, em geral, são: anorexia, letargia, perda de peso, PD, PU, vômito, distensão abdominal, perturbações metabólicas, alterações vasculares e hemodinâmicas (SCHUCH et al., 2006; FROES, IWASAKI, 2009). Cães com CHC também podem apresentar fraqueza, ataxia ou convulsões (THAMM, 2008). Mas os sinais neurológicos são devidos à hipoglicemia paraneoplásica ou EH, pois metástases para o cérebro são raras (SILVA, 2005). No exame físico de pacientes com neoplasias hepáticas pode-se detectar uma massa abdominal cranial ou acentuada hepatomegalia, palpáveis em 50% a 75% dos casos (SCHUCH et al., 2006; BATISTA, DOMINGOS, 2008; THAMM, 2008).

Os exames laboratoriais variam muito e dependem do quanto há de lesão hepatocelular ou estase biliar até o momento. O hemograma pode ser normal ou revelar leucocitose e anemia, em geral, normocítica e normocrômica. Pode haver aumento leve a acentuado na ALT e na FA e raramente há icterícia. A hipoalbuminemia e hiperglobulinemia são frequentes e a hipoglicemia tem sido observada em mais de 38% dos casos. Os ABS podem estar elevados em 50% a 75% dos casos. O líquido ascítico em geral é transudato ou transudato modificado e, ocasionalmente, pode revelar células neoplásicas (JOHNSON, 2004; THAMM, 2008). Distúrbios da coagulação e/ou CID são mais comuns em hemangiossarcoma, embora também possam se apresentar em estágios terminais ou descompensados nas demais neoplasias hepáticas (PASTOR; BACHS, 2010).

Atualmente, com o avanço das técnicas de imagem, os tumores hepáticos têm sido diagnosticados com grande frequência, pois no passado, esses diagnósticos eram possíveis

apenas através de laparotomia exploratória ou necropsia (SILVA, 2005). A aplicação diagnóstica mais importante da US hepatobiliar é a de detectar lesões compatíveis com neoplasia no parênquima hepático. Mas os tumores hepáticos primários e secundários apresentam manifestações ultrassonográficas bastante variáveis, incluindo as de normalidade. Essas variações ocorrem tanto entre diferentes tipos de tumores quanto entre tipos iguais, ou seja, tumores histologicamente diferentes podem apresentar imagens semelhantes. Apesar disso, a US pode sugerir linhas gerais de orientação de lesões tumorais. Em seres humanos, alguns padrões ultrassonográficos de lesões são usados como predecessores de malignidade e há indícios de que isso também possa ocorrer na medicina veterinária com relação aos “nódulos alvo” no fígado. No entanto, além de diferentes neoplasias malignas correlacionarem-se a esse aspecto também ocorre em outros quadros benignos, como a hiperplasia nodular hepática, a hepatite piogranulomatosa, a cirrose e a hepatite crônica (FROES; IWASAKI, 2009). Dessa forma, o diagnóstico definitivo de neoplasia hepática requer biopsia hepática e exame histopatológico (SCHUCH et al., 2006).

A biopsia guiada por US pode ser útil para diferenciar o envolvimento focal ou difuso, mas a amostra pequena, em geral, não é diagnóstica. A citologia aspirativa com agulha fina é mais útil no diagnóstico de tumores hemolinfáticos difusos, como linfoma, doença mieloproliferativa e mastocitoma. A biopsia cirúrgica em cunha pode mostrar bons resultados mas, no caso de massa hepática grande e única, o procedimento de escolha é a laparotomia, pois concomitantemente pode-se excisá-la (JOHNSON, 2004).

A quimioterapia em neoplasias hepáticas tem sido frustrante em humanos e pouco avaliada em medicina veterinária, embora haja o relato de remissão total de CHC com uso de mitoxantrona. A embolização arterial do tumor tem sido avaliada como medida paliativa, mostrando bons resultados. Como o tecido hepático não suporta doses elevadas de radiação, o uso de radioterapia em animais é limitado e, portanto, não tem sido testado (THAMM, 2008).

O prognóstico após hepatectomia ainda é muito vago. Mas já foram constatados casos de sobrevida entre três e quatro anos após remoção de lesões solitárias de CHC, contra nove meses para cães tratados de forma conservativa. Portanto, após excisão cirúrgica do CHC solitário há sugestão de um bom prognóstico. Contrariamente, o prognóstico para CB, sarcomas e carcinoide hepático é muito pobre (THAMM, 2008).

### **6.2.3 Cistos Hepáticos**

Os cistos hepáticos, identificados ocasionalmente em cães, podem ser difusos simples ou múltiplos e, geralmente, são achados de necropsia. Eles podem ser congênitos (frequentemente

múltiplos) ou adquiridos (em geral, solitários). Estes últimos podem representar adenomas biliares ou cistadenomas, bem como podem ser secundários a trauma (JOHNSON, 2004).

Segundo Johnson (2004), os cistos são incomuns na maioria dos cães, mas nas raças Cairn Terrier e West Highland White Terrier foi descrita a doença policística congênita do fígado e dos rins. Embora a doença renal policística autossômica seja uma doença congênita hereditária típica em felinos, caracterizada por alteração na arquitetura do rim pelo desenvolvimento progressivo de cistos na medula e córtex renais, nestas raças específicas de cães os cistos podem apresentar-se noutros órgãos, como no fígado. Neste caso, a doença pode ser herdada junto com a doença biliar cística (GONÇALVES et al., 2008; LAGOA, 2010).

A maioria dos cistos em cães é solitária e não causa quaisquer sinais clínicos, exceto quando comprimem ou deslocam estruturas adjacentes ou se a doença policística congênita estiver acompanhada por ODBE. No entanto, a distensão abdominal secundária ao crescimento dos cistos é uma característica comum, portanto, eles devem ser considerados no diagnóstico diferencial de qualquer massa hepática cavitária. A cirurgia, além de permitir a excisão de grandes cistos solitários, pode confirmar o diagnóstico (JOHNSON; SHERDING, 2006)

#### **6.2.4 Abscessos Hepáticos**

Os abscessos hepáticos são raros e, quando ocorrem, resultam de embolização séptica de um local abdominal de infecção bacteriana. Em cães adultos (média de oito anos), geralmente só ocorrem se há condições predisponentes como: imunocomprometimento, inflamação pancreática ou hepatobiliar, endocrinopatias como diabetes ou hiperadrenocorticismo, lesões abdominais penetrantes e hipóxia hepática (BUNCH, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006). Em filhotes, acredita-se que a causa mais comum seja a infecção onfalogênica, sendo que os micro-organismos isolados incluem *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Salmonella* e *Escherichia coli*. *Clostridium* sp (BARREIRA et al. 2006).

Sinais como anorexia, febre, vômito, depressão, sensibilidade abdominal e quadros compatíveis com septicemia, inflamação e disfunção hepática são esperados. São comuns leucocitose neutrofílica com desvio à esquerda com ou sem alterações tóxicas e alta atividade de ALT e FA. As radiografias abdominais podem revelar áreas radiolúcidas (se micro-organismos produtores de gás estiverem envolvidos) e a US pode mostrar uma cavidade de abscesso parenquimatoso (JOHNSON, SHERDING, 2006; WATSON, BUNCH, 2010).

Sempre que possível, indica-se a remoção cirúrgica através de laparotomia exploratória, mas ela é contraindicada para animais com abscessos múltiplos. Havendo este impedimento, a punção guiada por US, para esvaziamento e análise citológica do conteúdo do abscesso, complementa o tratamento e direciona o diagnóstico, permitindo a cultura e antibiograma do

material. Independente da viabilidade ou não do procedimento cirúrgico, deve-se manter a antibioticoterapia empírica de amplo espectro até o resultado da cultura e depois direcioná-la conforme os resultados (BUNCH, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

### 6.3 Distúrbios Vasculares Hepáticos

Os distúrbios vasculares hepáticos são constituídos por diversos tipos de conexões anormais entre a vascularização portal e a circulação sistêmica que acabam por permitir que o sangue venoso do sistema porta desvie sem passar adequadamente pela metabolização hepática. Têm-se identificado anormalidades vasculares entre a circulação portal e uma variedade de vasos como a veia cava caudal, a veia ázigos e as veias renais. O distúrbio vascular mais comum em cães é o DPS, que também pode concorrer com outras anomalias como: aplasia, atresia ou hipoplasia portal, displasia microvascular hepática e fístula arteriovenosa ou hepatoportai (PEREIRA et al., 2008; PRATSCHKE, 2010).

#### 6.3.1 Desvios Portossistêmicos (DPS)

Os DPS são anomalias vasculares congênicas ou adquiridas. Os **DPS congênicos** podem ser **intra-hepáticos** (*divisional esquerdo, direito ou central*) ou **extra-hepáticos**. Os **DPS adquiridos** são somente **extra-hepáticos**. Os desvios intra-hepáticos são mais prevalentes em raças de grande porte como: Irish Wolfhound, Old English Sheep Dog, Australian Cattle Dog, Golden Retriever, Labrador Retriever, Border Collie, Pastor Alemão e Rottweiler; enquanto os extra-hepáticos ocorrem mais em cães de pequeno porte como: Yorkshire Terrier, Silky Terrier, Jack Russel Terrier, Schnauzer miniatura, Poodle miniatura, Shih Tzu, Lhasa Apso, Cairn Terrier, Maltês, Bichon Frisé, Spitz e Dachshund. Na raça Border Collie ambos os desvios têm sido descritos. Na maioria dos casos de DPS a anomalia vascular é congênica e representada por apenas um vaso comunicante extra-hepático (PEREIRA et al., 2008; SILVA et al., 2009).

Os **DPS congênicos** ocorrem pela persistência de um vaso fetal que deveria fechar depois do nascimento ou pelo desenvolvimento anômalo do sistema venoso vitelino, que origina uma conexão funcional anormal. Em 75% dos cães, os sinais e o diagnóstico se apresentam em animais com menos de um ano de idade, mas naqueles com sinais moderados ou atípicos, podem não ser diagnosticados até a meia-idade. Acometem mais as raças puras do que as mestiças e é reportada alta incidência em Cairn Terrier, Dachshund, Schnauzer miniatura, Golden e Labrador Retriever, Irish Wolfhounds, Maltês e Australian Cattle Dog. Parece haver predileção por fêmeas e por machos criptorquidas. A base genética ainda é

desconhecida, mas têm sido identificadas linhagens acometidas em algumas dessas raças. Os DPS congênitos não estão associados com HP (JOHNSON, 2004; SILVA et al., 2009; PRATSCHKE, 2010).

Em DPS congênitos, a anamnese pode incluir o relato de crescimento mirrado, incapacidade de ganhar peso e sedação excessiva após anestesia ou determinados fármacos. Os sinais clínicos referem-se ao SNC (sinais de EH que entremeiam-se com períodos normais), ao TGI (anorexia intermitente, vômito e diarreia) e/ou ao trato urinário (urólitos de urato, PU/PD, polaciúria, disúria e hematúria). A ascite e o edema são características raras, a menos que a hipoalbuminemia complique o quadro. A severidade dos sinais depende do volume de sangue desviado do fígado e da localização do desvio (SILVA et al., 2009). Pratschke (2010) também cita que quando não existem sinais óbvios em filhotes ou animais bem jovens, mas há febre e anorexia persistentes junto à gastroenterites, abscessos e/ou poliartrites recorrentes, pode haver DPS.

Os **DPS adquiridos**, que representam aproximadamente 20% de todos os DPS, são constituídos por múltiplos pequenos vasos extra-hepáticos que formam um complexo de "válvulas de alívio". Eles ocorrem mais frequentemente em animais de meia-idade (SILVA et al., 2009; WATSON, BUNCH, 2010). Normalmente, originam-se da HP crônica por hepatopatas adquiridas ou desordens vasculares congênitas (BONELLI et al., 2008). Os achados em DPS adquiridos refletem a HP, o DPS original ou o distúrbio hepático subjacente. A presença de ascite, comum nesses casos, geralmente é o diferencial entre DPS adquirido e DPS congênito (JOHNSON, 2004). Os DPS levam à redução hepática progressiva (micro-hepatia) devida à diminuição do fluxo sanguíneo e à falta de fatores hepatotróficos (PEREIRA et al., 2008).

Pratschke (2010) cita que em DPS congênitos, os achados hematológicos mostram microcitose com ou sem anemia em 72% dos cães e a leucocitose é variável. A ALT e FA podem estar normais ou levemente aumentadas (duas a três vezes o valor normal) e a GGT está normal na maioria dos casos. A hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hipoglobulinemia, hipotrigliceridemia, hipocolesterolemia e hipoglicemia (frequentemente observada) sugerem a disfunção hepática. A diminuição da taxa de ureia e o aumento dos níveis de amônia (até 200% a 300% mais altos), depois de doze horas de jejum, são indicativos de DPS. Os testes que medem a concentração de ABS pós-prandial e a tolerância à amônia são muito sensíveis à disfunção hepática e excelentes indicativos de DPS. A urinálise pode mostrar isostenúria ou hipostenúria e pode se observar urolitíase em até 50% dos cães com DPS congênitos (JOHNSON, 2004; SILVA et al., 2009).

As radiografias no máximo revelam micro-hepatia e, em alguns casos, os urólitos (quando presentes). A cintilografia portal-retal confirma a presença de desvios, mas não a localização e o tipo, o que pode claramente ser indicado pela portografia de contraste positivo. A US abdominal pode mostrar urólitos, desvios intra-hepáticos/extra-hepáticos e micro-hepatia, geralmente revelando parênquima hepático uniforme e com ecogenicidade normal em cães com DPS congênito e nos DPS adquiridos apresentando alterações decorrentes da doença primária (JOHNSON, SHERDING, 2006; SILVA et al., 2009). As ferramentas diagnósticas mais valiosas na identificação de DPS são a tomografia computadorizada (TC) (considerada padrão-ouro) e US Doppler. A TC é de fácil e rápida execução, pouco invasiva e permite a visualização de desvios intra-hepáticos/extra-hepáticos, além da caracterização e localização dos DPS. No entanto, a TC exige anestesia geral, depende do estado clínico do paciente, não mede a velocidade do fluxo portal, tem alto custo e não está tão facilmente disponível como a US Doppler. A US tem sensibilidade diagnóstica entre 47%-95% e especificidade de 67%-100% na identificação de DPS. Ela fornece informações sobre alterações vasculares (vasos tortuosos) e do parênquima hepático, determina a velocidade e a direção do fluxo sanguíneo e pode, muitas vezes, identificar a comunicação vascular específica, principalmente em casos de desvios porto-cava ou porto-ázigos. Para a confirmação de DPS intra-hepáticos também é importante a avaliação histopatológica do parênquima hepático (PEREIRA et al., 2008; SILVA et al., 2009).

O tratamento para DPS inclui terapia médica, correção cirúrgica dos vasos anastomosados, ou em algumas situações, a associação de ambos. O tratamento clínico se baseia no uso de antibióticos, lactulose e uma dieta com baixo teor de proteína. A cirurgia consiste na ligação parcial ou completa do desvio (BONELLI et al., 2008). Para DPS adquiridos a ligação cirúrgica é contraindicada. Para casos subclínicos não se indica tratamento (JOHNSON, 2004).

### **6.3.2 Fístulas Arteriovenosas Hepáticas/Fístula Arterioportal**

As fístulas arteriovenosas (AV) hepáticas, raras em cães, são comunicações vasculares entre a artéria hepática e a veia porta que resultam em HP, ascite e DPS adquiridos. Podem ser congênicas (mais comum) ou adquiridas (após traumatismo abdominal, neoplasia ou cirurgia hepática ou ruptura de aneurismas da artéria hepática) (JOHNSON, 2004; SILVA et al., 2009).

As fístulas AV são diagnosticadas em média aos seis meses de idade e quase sempre antes de um ano e meio de idade. As características clínicas são similares às dos DPS congênicos exceto pela presença de ascite (JOHNSON, 2004). Watson e Bunch (2010) referem que às vezes, pode-se auscultar o fluxo turbulento da fístula pela parede abdominal. De

acordo com Silva et al. (2009), além da TC, a US Doppler é eficaz no diagnóstico, pois permite avaliar a direção e o tipo de fluxo sanguíneo presente no segmento dilatado da veia porta.

Watson e Bunch (2010) citam que a hepatectomia parcial é indicada se só um lobo hepático estiver acometido, mas, com frequência, envolvem-se múltiplos lobos. E Johnson e Sherding (2006) observam que muitas vezes, mesmo com a hepatectomia parcial e bandagem da veia cava, as anormalidades persistem e só é possível o tratamento clínico.

### **6.3.3 Displasia Microvascular Hepática / Hipoplasia Portal/ Hipertensão Portal Acirrótica**

Há diversas doenças vasculares hepáticas tipicamente observadas em cães jovens que cursam com HP e alterações histopatológicas que mostram redução nas ramificações menores das veias portais, aumento do número das arteríolas e fibrose moderada. Essas afecções, ainda em estudo, podem ser diferentes anomalias ou representar diferentes espectros de uma única anormalidade, mas suas apresentações clínicas, seu tratamento e seu prognóstico são semelhantes. Geralmente, cães com essas enfermidades apresentam uma combinação de sinais de HP e DPS e a gravidade depende das lesões. Nem sempre há presença de ascite. Alguns sinais e alterações clinico-patológicas sobrepõem-se aos do DPS congênito e, portanto, têm importância no diagnóstico diferencial (WATSON; BUNCH, 2010).

A **displasia microvascular hepática** (DMH) é um distúrbio congênito, quase sempre subclínico, que está associado ao aumento dos ABS e sinais e anormalidades vasculares na histologia hepática que se assemelham aos dos DPS congênito. A relação entre DMH e DPS congênitos não está clara, mas a alta incidência de DMH em raças pequenas sugere que sejam representações variáveis de uma malformação vascular portal mais genérica. A **hipoplasia (atresia) da veia porta** é visualizada pelo subdesenvolvimento da veia porta extra-hepática. Microscopicamente as veias portas são pequenas, há atrofia de hepatócitos, ausência de inflamação e fibrose portal. No entanto, ainda não se determinou se a hipoplasia portal é o evento inicial ou a resposta à perfusão diminuída. A **HP acirrótica** é uma síndrome de HP e DPS múltiplos em cães jovens que não apresentam fístula AV, hipoplasia portal nem fibrose ou inflamação intra-hepática importante (JOHNSON, 2004).

Cães com DMH apresentam sinais e alterações clinico-patológicas semelhantes às da hipoplasia da veia porta e de HP acirrótica, porém, normalmente sem evidência clara de HP ou ascite, comuns às duas últimas. As possíveis diferenças entre DMH e DPS congênito são que na DMH geralmente os animais não são tão jovens, os sinais são muito discretos ou ausentes e a concentração de ABS do DPS congênito é bem mais alta. No caso de hipoplasia da veia

porta ou HP acirrótica, tipicamente os animais são apresentados entre um e quatro anos de idade e são de raças grandes e puras. Os sinais são de HP, ascite, distúrbios do TGI, perda de peso, e, menos consistentemente, sinais de EH (WATSON; BUNCH, 2010).

O diagnóstico depende de fatores como visualização da veia porta extra-hepática hipoplásica ou intra-hepática (na biópsia) e ausência de desvio venoso aparente, além de exame histopatológico. De maneira geral, o prognóstico para essas doenças é bom quando os sinais clínicos existentes podem ser controlados. Para cães com achados subclínicos não se indica tratamento; quando este é necessário, depende dos sinais apresentados, pois é sintomático (WATSON; BUNCH, 2010).

#### **6.3.4 Obstrução do Fluxo Venoso Hepático**

A obstrução do fluxo venoso hepático, causada por obstrução funcional ou mecânica do retorno venoso hepático ao coração, leva à congestão hepática passiva, hepatomegalia, HP e ascite. Ela está associada com as causas pós-hepáticas de HP. O aumento de resistência ao fluxo sanguíneo portal ocorre "pós-sinusoides", que corresponde anatomicamente à obstrução das veias centrais, veias interlobulares, veias hepáticas, veia cava caudal ou coração. Independente da causa ocorre congestão sinusóide e hipertensão. As causas mais comuns são distúrbios que envolvem o coração ou a veia cava caudal e, em casos raros, a obstrução ocorre no sistema venoso eferente dentro do fígado (veias: centrais, intralobulares ou hepáticas). Os sinais, tratamento e prognóstico dependem da causa subjacente (JOHNSON, 2004).

## 7 TERAPÊUTICA NAS HEPATOPATIAS

Cães com doença hepática crônica frequentemente desenvolvem insuficiência hepática no decorrer da enfermidade. Progressivamente ocorre desenvolvimento de HP e DPS adquiridos e suas consequências, como EH e alto risco de ulceração no TGI. A má nutrição calórico-proteica é comum. A abordagem efetiva dessas complicações é vital para manter qualidade de vida razoável para o paciente enquanto for possível (WATSON, BUNCH, 2010).

A seguir são relacionados os principais fármacos e as condutas terapêuticas usados no tratamento de cães com hepatopatias crônicas. O uso de fármacos em cães com hepatite crônica idiopática é inespecífico e, quando possível, é utilizado somente para reduzir a progressão da doença e controlar os sinais clínicos. A farmacoterapia específica serve aos casos com a causa subjacente identificada e os glicocorticoides, se necessários, só devem ser usados após confirmação diagnóstica por biopsia, caso contrário, o tratamento deve consistir em coleréticos, antioxidantes e dieta específica (WATSON, BUNCH, 2010).

### 7.1 Principais Fármacos Utilizados nas Hepatopatias

#### 7.1.1 Modulação da inflamação

- Corticosteroides (prednisona e dexametasona)

Os corticosteroides têm efeito anti-inflamatório, antifibrótico e colerético, além de estimularem o apetite e promoverem sensação de bem-estar em alguns pacientes. Seus possíveis efeitos colaterais são: sangramento do TGI, com agravamento de EH, infecções secundárias e hiperadrenocorticismismo iatrogênico. Seus efeitos mineralocorticoides resultam em retenção de sódio e água, com agravamento da ascite (ANDRADE; CAMARGO, 2008).

Segundo Johnson (2004), a corticoterapia é indicada para os cães com evidência clínica e bioquímica persistente de disfunção hepática e histopatológico que indique hepatite crônica, excetuando-se casos em que sejam contraindicados. Devem ser usados no início do desenvolvimento da doença, quando há inflamação e fibrose mínimas. Contraindica-se seu uso se há HP e fibrose terminal ou não inflamatória e em hepatopatias crônicas causadas por fármacos, acúmulo de cobre ou infecciosas (ANDRADE, CAMARGO, 2008; WATSON, BUNCH, 2010). A duração ideal do uso de corticosteroides ainda é desconhecida e, como eles aumentam a atividade das enzimas hepáticas (principalmente a FA), a avaliação da resposta terapêutica deve ser feita por biopsia a cada três a seis meses após iniciados. Caso haja

interrupção na terapia, deve-se monitorar periodicamente o paciente quanto à recidiva (JOHNSON, 2004).

A **prednisona** deve ser administrada na dose de 2mg/kg/dia, VO, por duas a quatro semanas. Deve-se então diminuí-la para 1mg/kg por mais duas semanas e após realizar redução progressiva ou em dias alternados até 0,5mg/kg/dia, depois diminuindo até a mais baixa dose eficaz, SID ou em dias alternados (JOHNSON, 2004; ANDRADE, CAMARGO, 2008; WATSON, BUNCH, 2010). Quando há ascite ou edema deve-se preferir a **dexametasona** (0,2mg/kg, VO, SID), pois não tem ação mineralocorticoide (ANDRADE; CAMARGO, 2008).

#### ● Azatioprina

A azatioprina é um antimetabólito com efeito anti-inflamatório, imunomodulador e antifibrótico utilizado no tratamento de hepatite crônica, no entanto, cabe salientar que não há evidências de que seja benéfica. Pode causar supressão de medula óssea (devendo-se monitorar o paciente por hemogramas seriados) e em humanos relata-se efeito hepatotóxico. A azatioprina pode ser associada à prednisona quando os efeitos colaterais do corticoide se tornam questionáveis. Indica-se seu uso somente nos casos crônicos que tenham causas imunomediadas envolvidas. A dose recomendada é de 1-2mg/kg/dia, VO, SID, como terapia de indução. Para terapia de manutenção usa-se a mesma dose em dias alternados (JOHNSON, 2004; ANDRADE, CAMARGO, 2008; WATSON, BUNCH, 2010).

### 7.1.2 Modulação da Fibrose

#### ● Colchicina

A colchicina tem efeito anti-inflamatório e é inibidora da formação de colágeno, reduzindo a fibrose. Seu uso tem sido preconizado para pacientes com inflamação e fibrose importantes, pois pode ajudar a diminuir a progressão da doença. Seus efeitos colaterais podem ser diarreia, vômito (raro) e neutropenia (reversível). Esses efeitos são dose dependentes e melhoram com redução para 25% da dose inicial, que é de 0,03mg/kg, VO, SID (ROTHUIZEN, MEYER, 2004; ANDRADE, CAMARGO, 2008).

#### ● Penicilamina

A penicilamina é primariamente um quelante de cobre, mas também tem efeito anti-inflamatório, imunomodulador e antifibrótico. Este fármaco induz a metalotioneína hepática, que pode ligar-se e sequestrar o cobre em uma forma não tóxica, para sofrer excreção urinária. Os efeitos colaterais como anorexia e vômito são comuns se a administração inicial não for gradual. Depois se aumenta até a dose de manutenção (leite, queijo ou pão oferecido junto, pode diminuir o vômito e não interfere tanto na absorção). Raramente, pode ocorrer erupção na pele

ou lesões vesiculares semelhantes às autoimunes das junções mucocutâneas e/ou doença renal reversível (JOHNSON, 2004; ANDRADE, CAMARGO, 2008).

A penicilamina é indicada apenas para os cães com hepatite crônica associada ao cobre quando a concentração cúprica no fígado chegar a no mínimo 2.000µg/g e não é eficaz para tratar hemólise associada ao cobre. Mas a diminuição significativa do cobre hepático geralmente leva meses a anos de tratamento, no entanto, a melhora clínica subjetiva pode ocorrer na raça Bedlington Terrier após poucas semanas, o que sugere que a penicilamina apresenta outros efeitos benéficos. Muito desses cães, tratados em longo prazo, não desenvolvem insuficiência hepática mesmo com níveis cúpricos continuamente elevados. O tratamento dos animais acometidos que são assintomáticos, pode evitar a hepatite aguda, crônica e a progressão para a cirrose (JOHNSON, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

A dose de administração é de 10-15mg/kg, BID, VO, administrada com estômago vazio para melhor absorção. Não deve ser administrada concomitantemente com qualquer outra medicação incluindo zinco ou suplemento vitamínico-mineral (JOHNSON, 2004).

#### ● Trientina

O uso do cloridrato de trientina, um quelante de cobre alternativo, também parece ser uma terapia segura e eficaz para reduzir a concentração de cobre hepático e pode ser útil para o tratamento de hemólise associada a este metal. No entanto, esse produto tem disponibilidade limitada no mercado. A dose recomendada é a mesma que da penicilamina, exceto que deve ser administrado 1h antes das refeições (JOHNSON, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

#### ● Zinco

Como alternativa à quelação do cobre, pode-se usar a terapia dietética com sal de zinco, que reduz a absorção intestinal do cobre ao promover sua ligação à metalotioneína intestinal, sendo então, excretado nas fezes. O zinco também apresenta efeito antifibrótico e hepatoprotetor e pode ser usado junto com terapia com quelantes, mas não deve ser usado isoladamente em cães com acúmulo grave de cobre e disfunção hepática. Os alimentos ricos em zinco são carne vermelha, gema de ovo, leite, feijão, ervilha, fígado, grãos inteiros, lentilhas, arroz e batatas (JOHNSON, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

### 7.1.3 Coleréticos

#### ● Ácido Ursodesoxicólico

O ácido ursodesoxicólico é um ácido biliar hidrofílico sintético que apresenta efeito citoprotetor por favorecer a estabilização das membranas dos hepatócitos, reduzindo a necrose e a apoptose. Também melhora a qualidade dos ABS circulantes, pois reduz os ABS hepatotóxicos por competitividade no transporte no íleo, além de fluidificar o escoamento da

bile intra-hepática e de outros compostos tóxicos retidos durante a colestase. Seu efeito imunomodulador é devido à inibição de alguns processos inflamatórios (JOHNSON, 2004; ANDRADE, CAMARGO, 2008; PIRES; COLAÇO, 2010). De acordo com Watson e Bunch (2010) também possui propriedades antioxidantes e há sugestão de que atue sinergicamente com a S-adenosilmetionina e vitamina E.

A dose utilizada em cães com doenças hepáticas crônicas, varia entre 10 e 15 mg/kg, SID, VO (junto com a alimentação). Mas, devido às suas fortes propriedades coleréticas, nunca deve ser administrado quando se suspeita de ODBE (PIRES; COLAÇO, 2010).

#### 7.1.4 Laxantes

##### ● Lactulose

A lactulose é um dissacarídeo semissintético que não é digerido pelos mamíferos. Essa substância passa intacta até o cólon, onde é degradada pelas bactérias em ácidos graxos de cadeia curta, os quais acidificam o conteúdo intestinal e assim promovem o “aprisionamento” de íons amônio e diarreia osmótica. Dessa forma, a síntese de amônia diminui. O uso prolongado de lactulose é seguro. Alguns animais rejeitam o sabor adocicado da substância, podendo então se usar um similar, o lactitol (BUNCH, 2004; JOHNSON, 2004; WATSON; BUNCH, 2010).

A dose é de 2,5-15ml por cão, VO, TID. A dose deve ser ajustada até que o animal elimine fezes moles duas ou três vezes por dia; cuidando o excesso para não haver diarreia aquosa. Pode também ser usada em **enema de retenção**: usa-se lactulose (30%) + água (70%) na dose de 20ml/kg a cada 4 a 6 horas. A solução é instilada com um catéter de Foley o máximo possível no cólon e mantida por 15 a 20 minutos. O material evacuado deve ter pH 6 ou menor, que indica que a lactulose acidificou efetivamente o conteúdo intestinal. Como a lactulose contém açúcares osmoticamente ativos deve-se ter cuidado com desidratação e hiponatremia, principalmente se os enemas forem usados com muita frequência (mais que a cada 4 a 6 horas) ou muito prolongados e se não houver o devido cuidado com a hidratação (BUNCH, 2004).

Quando a lactulose for associada com antibióticos, indica-se verificar o pH das fezes após 7 a 14 dias. A lactulose estará sendo adequadamente degradada pelas bactérias entéricas, se o pH for < 6. Nos casos em que o pH for > 7, a dose da lactulose deve ser aumentada ou o antibiótico interrompido (BUNCH, 2004, JOHNSON, 2004).

#### 7.1.5 Protetores de Mucosa Gastrointestinal

##### ● Sucralfato

O sucralfato pode ser usado no controle da ulceração gástrica e melena. É um protetor da mucosa gástrica, com capacidade antiulcerosa, pois se liga ao tecido ulcerado no TGI. Não

há efeitos adversos. O sucralfato não é absorvido via sistêmica mas pode diminuir a absorção de medicamentos como fluorquinolonas e tetraciclinas (PAPICH, 2008). Conforme Watson e Bunch (2010) a dose é de 500mg-1g por cão, TID, VO.

### 7.1.6 Antioxidantes

A formação anormal de radicais livres nos processos inflamatórios ou isquêmicos, crônicos ou agudos no fígado, parece ter participação importante no dano tecidual e prolongamento do processo patológico. Os antioxidantes, além de auxiliarem no controle da inflamação, podem melhorar a função e o metabolismo dos hepatócitos, a metabolização da amônia e a excreção de cobre. Os fármacos antioxidantes são: ácido ursodesoxicólico, S-adenosil-metionina, silimarina, zinco e vitamina E. A vitamina C (25mg/kg, VO, SID) foi relatada como antioxidante, porém, seu uso ainda é controverso (ANDRADE; CAMARGO, 2008).

#### ● S-adenosil metionina

A S-adenosil-metionina (SAME) é um derivado da metionina que atua no metabolismo celular em importantes processos como, por exemplo, a detoxificação, a produção de carnitina e a função de membrana de hepatócitos e hemácias (ANDRADE; CAMARGO, 2008).

A suplementação com SAME é indicada no tratamento de hepatopatias visando à melhoria de processos de detoxificação e proteção contra estresse oxidativo, tendo ação hepatoprotetora. É benéfica em cães com hepatopatia tóxica e naqueles com estase biliar, porque a bile é um potente oxidante. É sinérgico com vitamina E e ácido ursodesoxicólico, o que constitui em argumento para seu uso em qualquer paciente com hepatite crônica. A dose é de 20 mg/kg, VO, SID (ANDRADE, CAMARGO, 2008 ; WATSON, BUNCH, 2010).

#### ● Silimarina

A silimarina (*Silybum marianum*) é um antioxidante comumente usado em cães com hepatite crônica. Os ingredientes ativos são flavonoides, comumente referidos como *silimarina*, sendo que a silibina parece ser o mais eficaz deles. Existem pouquíssimos estudos sobre o uso de flavonoides em cães e os únicos estudos clínicos são sobre a hepatite tóxica aguda, mas acredita-se que a silibina apresenta potencial como adjuvante terapêutico em alguns casos. A silibina está incluída em muitos nutracêuticos comercializados para cães com doença hepática. A dose é de 20-50mg/kg, VO, SID (JÚNIOR, 2010; WATSON, BUNCH, 2010).

#### ● Vitamina E

A vitamina E tem propriedades antioxidantes e é especialmente indicada para cães com toxicose por cobre devido à lesão oxidativa causada nas mitocôndrias hepáticas. Também tem

sido usada em cães com hepatite crônica. A dose é de 400-600UI por animal, VO, por dia. Como a absorção de vitaminas lipossolúveis, incluindo a vitamina E, pode estar diminuída nos distúrbios hepatobiliares colestatícos, pode ser preferível o uso de uma forma de vitamina E hidrossolúvel (JOHNSON, 2004).

### **7.1.7 Antibióticos**

Existe indicação para o uso de antibióticos em hepatopatas com quadros que envolvam infecções do trato biliar ascendente ou suspeita de infecção bacteriana como causa de hepatite crônica. Antibióticos também são usados como parte do tratamento de suporte em pacientes com risco de infecções sistêmicas ou que necessitem da redução de absorção de toxinas pelo intestino (WATSON; BUNCH, 2010).

No controle de toxinas devem ser usados antibacterianos eficazes contra anaeróbios (metronidazol, 7,5mg/kg, VO, BID; ampicilina, 22mg/kg, VO, TID; amoxicilina, 22mg/kg, VO, BID) e gram-negativos desdobradores de ureia (sulfato de neomicina, 22mg/kg, VO, TID), já que esses microrganismos são os principais produtores de amônia, mercaptanos e outras substâncias derivadas do intestino. Devem ser evitados quaisquer antibióticos que aumentem o esforço hepático ou que apresentem risco de hepatotoxicidade como: tetraciclina, sulfonamidas potencializadas, nitrofurantoína e eritromicina, exceto em casos de extrema necessidade, como leptospirose ou bartonelose (JOHNSON, SHERDING, 2006; WATSON, BUNCH, 2010).

Também se acredita que cães com doença hepatocelular sejam mais suscetíveis à infecção por mecanismos semelhantes aos dos pacientes humanos com IHA, nos quais o SMF está diminuído, a função neutrofílica é anormal e as atividades bactericidas sérica e de opsonização estão defeituosas. Portanto, mesmo na ausência de marcadores típicos de sepse (p. ex.: febre, leucocitose com desvio para a esquerda e neutrófilos tóxicos), em quadros em que se observa deterioração clínica generalizada persistente, deve-se colher amostras para cultura aeróbica e anaeróbica e instituir o tratamento com uma combinação de antibióticos com cobertura bactericida de quatro quadrantes e nefrotoxicidade mínima. De início, a melhor escolha é a amicacina (4,5-9mg/kg, IV, SC ou IM, TID) ou a gentamicina (2-4mg/kg, IV, SC ou IM, TID ou 6mg/kg, IV, SID) em animais bem hidratados e sem comprometimento renal, combinada com ampicilina ou cefazolina (20mg/kg, IV, TID ou QID). Outra combinação eficaz aceitável para microrganismos gram-negativos e resistentes a múltiplos fármacos e estreptococos é a enrofloxacina (2,2mg/kg, IV lenta, BID) e a ampicilina (20mg/kg, IV, TID ou QID) (BUNCH, 2004).

## 7.2 Controle da Ascite e do Edema

A ascite tem a HP como principal fator desencadeante, agravada pela hipoalbuminemia. A ascite piora a qualidade de vida do paciente pela distensão exagerada do abdome visto que dificulta a locomoção, o repouso, a respiração e o apetite (devido à compressão estomacal). O controle da ascite depende de restringir movimentos (pois diminui a pressão venosa e a atividade metabólica hepática) e de restringir sal na dieta (pois diminui a pressão hidrostática vascular) associado aos diuréticos (ANDRADE; CAMARGO, 2008).

Caso o paciente não apresente resposta adequada à terapêutica com diuréticos e a distensão abdominal restrinja sua respiração, deve-se drenar o fluido abdominal por laparocentese. Nesses casos é essencial a administração concomitante de plasma fresco congelado ou solução de colóide, como hetamido (10-20ml/kg, IV, administrado durante 6 a 8 horas; duas doses com 12 a 24 horas de intervalo) ou dextranas (10-20ml/kg/ dia a efeito). Também é sugerido administrar albumina, pois a retirada de grandes volumes de fluido que a contém pode resultar em hipoalbuminemia e redução da pressão oncótica, gerando edema pulmonar. Portanto, a não ser em casos extremamente necessários, a remoção de um volume significativo de fluido abdominal deve ser evitada. Além disso, a remoção frequente causa diminuição precipitada da concentração sérica de proteína em hepatopatas, já que o fígado é incapaz de repor as proteínas removidas para o fluido. Isso também acelera a recorrência da própria ascite e pode causar hipovolemia, o que também ativa o SRAA, provocando hipocalemia e exacerbando a EH. Sempre que possível, e em casos que não envolvam peritonite, é indicada a remoção gradual do fluido com os diuréticos (JOHNSON, 2004; ANDRADE; CAMARGO, 2008; WATSON; BUNCH, 2010).

Watson e Bunch (2010) referem que em pacientes com ascite secundária à HP, os antagonistas de aldosterona são mais eficazes; enquanto os diuréticos de alça, como a furosemida, usados isoladamente, podem ser ineficazes ou podem aumentar o volume de efusão ao causar diminuição na pressão sanguínea sistêmica, hemoconcentração e aumento da ativação do SRAA.

Inicialmente, pode-se administrar espironolactona/espironolactona-hidroclorotiazida (1-2mg/kg, VO, BID) e, em casos refratários, adicionar a furosemida (1-2mg/kg, VO, BID; ou dobrando a dose se não houver resposta). É importante lembrar que a espironolactona geralmente leva de dois a três dias para alcançar o efeito total. A resolução da ascite poderá ser monitorada pela pesagem diária do paciente já que qualquer alteração brusca de peso será devida à alteração na dinâmica de fluidos (JOHNSON, 2004; WATSON, BUNCH, 2010).

### **7.3 Abordagem Terapêutica da Encefalopatia Hepática e/ou da Insuficiência Hepática Aguda na Descompensação da Hepatopatia Crônica**

Em pacientes com afecção hepática aguda por descontrole da hepatopatia crônica o tratamento visa remover ou reverter a causa desencadeante, tratar os distúrbios sistêmicos associados à disfunção hepática e, quando possível, facilitar a regeneração do fígado. Objetiva-se restaurar a função neurológica normal, diminuindo a formação de metabólitos e encefalotoxinas periféricas, eliminar os fatores de precipitação de EH e corrigir as anormalidades acidobásicas e hidroeletrólíticas (BUNCH, 2004; WATSON, BUNCH, 2010). Andrade e Camargo (2008) ressaltam que quando possível deve-se evitar o uso de fármacos que predisponham à EH como sedativos, tranquilizantes, analgésicos, anestésicos e produtos contendo metionina como os chamados "hepatoprotetores", de uso oral, que servem como fonte de aminoácidos para bactérias intestinais em hepatopatas.

Watson e Bunch (2010) afirmam que o tratamento imediato da EH e da insuficiência hepática aguda (IHA) em cães independe da doença de base, pois a abordagem terapêutica primária será direcionada às alterações mórbidas que ela está causando e que estão provocando a EH/IHA naquele determinado momento. A seguir estão citadas as principais medidas de controle nestes quadros.

#### **Fluidoterapia**

Anormalidades hidroeletrólíticas e acidobásicas (p.ex. desidratação, alcalose metabólica, hipocalemia, hipoglicemia, azotemia) são tratadas de forma intensiva. Deve-se repor, manter e expandir o volume vascular para obter-se a perfusão tecidual adequada o quanto antes, no intuito de impedir o desenvolvimento de CID ou choque e acelerar a excreção renal de metabólitos tóxicos. O líquido ideal deve ser balanceado em termos de eletrólitos, ter conteúdo limitado de lactato e pH neutro ou ligeiramente ácido. Até que se tenha o resultado de exames, indica-se a solução de Ringer, com acréscimo de vitaminas do complexo B (1ml/L de líquidos administrados), mas para o tratamento de acidose metabólica é mais indicada a administração de  $\text{NaHCO}_3$  do que de fluidos lactados. Havendo hipoglicemia deve-se suplementar com glicose a 50% (0,5-1ml/kg), IV. Em geral, a concentração final de 2,5%-5% de glicose é adequada para manutenção na maioria dos casos. É provável haver hipocalemia pela insuficiência hepática crônica prévia, devendo-se repor o potássio (20-30mEq de KCl/L de fluido) (BUNCH, 2004; JOHNSON, SHERDING, 2006).

#### **Controle de convulsões e edema cerebral**

A prioridade para o tratamento de pacientes em crise convulsiva é o controle das convulsões. O diazepam é o fármaco de eleição para hepatopatas, devendo-se evitar o uso de fenobarbital. Para convulsões refratárias e estado epilético pode-se administrar fenobarbital IV ou doses de carga de brometo de potássio VO (60-100mg/kg cada 6h, por 24 horas, e então de 20-40mg/kg, SID), monitorando as concentrações séricas para ajustar a dose. Caso seja necessária anestesia geral para controlar as convulsões, usa-se o pentobarbital ou o propofol. Para as convulsões crônicas, em pacientes mais estáveis, pode-se realizar terapia de manutenção ou de longo prazo com brometo de potássio (20-40mg/kg, VO com alimento, SID). Nos quadros com suspeita de aumento da pressão craniana e edema cerebral administra-se manitol na dose de 0,5-1g/kg *in bolus*, IV rápido (BUNCH, 2004; JOHNSON, 2004).

### **Controle de formação e absorção de toxinas**

É indicada a administração de agentes de ação local no TGI que desestimulem a formação de amônia prontamente absorvível. Na EH e no coma hepático, inicialmente, deve-se fazer enema de lavagem com solução eletrolítica balanceada morna (10-25ml/kg) até que o fluido fique claro e após, enemas de retenção. Caso não se disponha da lactulose, pode-se usar solução de iodopovidona (a 10% de um total de 50-200mL; retirando após 10 min) ou sulfato de neomicina líquido (20mg/kg, por 20-30 min) em água (BUNCH, 2004; JOHNSON, 2004).

### **Controle de hemorragias/úlceras gastrointestinais**

O sangramento decorrente da úlcera gastrointestinal, complicação comum na falência hepática, serve como substrato para a formação de amônia. Para tratar as úlceras, os bloqueadores H<sub>2</sub> de eleição são nizatidina (2,5-5,0mg/kg VO, SID), famotidina (0,5-1mg/kg, VO, BID ou TID) e ranitidina (2mg/kg, IV lento, VO, BID). Também se deve tratar parasitas do TGI e evitar fármacos que exacerbem a hemorragia, como AINE's (JOHNSON, 2004; ANDRADE, CAMARGO, 2008; WATSON, BUNCH, 2010).

### **Controle de coagulopatias/anemia**

Caso ocorram coagulopatias ou anemia grave deve-se administrar vitamina K (3mg/kg, IM ou SC, BID, em geral por três dias). Caso necessário, transfunde-se plasma ou sangue fresco. Deve-se utilizar sangue fresco porque a estocagem aumenta a concentração de amônia no sangue armazenado. Para CID, usa-se heparina na dose de 50-75UI/kg, SC, BID ou TID (JOHNSON, 2004; ANDRADE; CAMARGO, 2008; WATSON; BUNCH, 2010).

### **Nutrição**

Como os animais com IHA/EH podem ter disfunção do SNC que os incapacita ou desestimula a comer, ou estão vomitando, o alimento e a água são retirados. Portanto, devem ser mantidos em NPO nas primeiras 48-72 horas. Quando possível, deve-se manter o consumo

calórico, fornecendo adequadamente vitaminas e minerais em dieta de boa qualidade, que visa também o controle de EH. No caso de cães que continuem com anorexia após as primeiras 48-72 horas e não estejam vomitando, pode-se colocar sonda nasoesofágica (possibilitando alimentação enteral líquida). Esta abordagem pode ser usada por 4 a 7 dias e depois disso, caso ainda não seja possível a ingestão voluntária, opta-se por um sistema de alimentação mais permanente, como a esofagostomia, a gastrostomia ou a jejunostomia (BUNCH, 2004).

Inicialmente, quando o paciente obtém melhora e já pode comer, deve-se reintroduzir a dieta progressivamente (atingindo 100% entre cinco a sete dias) e, para evitar saturação hepática, ela deve ser dada em pequenas porções (três a seis vezes ao dia). A dieta para o tratamento da EH deve basear-se primariamente em carboidratos como fonte de energia, deve conter proteína altamente digerível de valor biológico elevado, níveis baixos de AAA e metionina, altos níveis de AACR e arginina, quantidades adequadas de vitaminas A, B, C, D, E e K, além de suplementação de potássio, cálcio e zinco. Existem dietas comerciais que preenchem esses requisitos, mas as dietas também podem ser preparadas pelos proprietários usando proteína à base de leite, como queijo *cottage* com pouca gordura (1% de gordura). A proteína do ovo é uma boa fonte de arginina, porém, contém mais metionina que a proteína do leite, o que pode ocasionar EH. Os vegetais podem fornecer calorias proteicas com teor menor de metionina, com o benefício adicional do trânsito intestinal mais rápido, mas o excesso de volume impede seu uso como única fonte de proteína. A proteína da soja (tofu) é uma escolha razoável. Legumes e frutas podem ser usados para suplementar as dietas existentes para melhorar o sabor e a atratividade, assim como condimentos (alho em pó e temperos sem sal). Aquecer a comida ajuda a estimular a ingestão voluntária de dietas restritas em proteína tanto comerciais como preparadas em casa. A formulação das dietas feitas em casa é adaptada ao indivíduo de acordo com os sinais clínicos e a aceitação (BUNCH, 2004; BOURGE, 2010).

Na recuperação, de médio a longo prazo, a dieta deve ter restrição proteica moderada (18%-22% de matéria seca) e ser preferencialmente de fonte proteica láctea ou vegetal (evitar carne ou ovo), de fácil digestão e rica em carboidratos. Pode-se aumentar a quantidade de fibra solúvel da dieta adicionando uma a três colheres das de chá/dia de *psílium*. A dieta após total recuperação da crise dependerá do quadro clínico definitivo (BUNCH, 2004).

## 7.4 Conduta Geral na Nutrição de Hepatopatas

O fígado é essencial para a digestão, absorção, metabolismo e estoque de muitos nutrientes. A função hepática prejudicada causa má nutrição e anormalidades metabólicas. O manejo nutricional para hepatopatas objetiva: proporcionar condições possíveis para reparo e

regeneração do órgão; limitar danos causados pelo cobre e radicais livres; evitar ou tratar complicações da insuficiência hepática, como a EH, HP e ascite, diminuindo a amônia; manter o aporte proteico e calórico indispensável ao metabolismo e corrigir deficiências de aminoácidos, minerais e vitaminas. A manipulação dietética é uma das principais formas de melhorar e aumentar a sobrevida (ANDRADE, CAMARGO, 2008; BOURGE, 2010).

As hepatopatias crônicas levam à desnutrição devido a vários fatores, como a anorexia e náuseas, má digestão e assimilação dos nutrientes e aumento das necessidades energéticas, condição denominada hipermetabolismo. A absorção de gordura diminui, devido às alterações nos ABS, mucosa e capilares do TGI, além da HP (BRUNETTO et al., 2007).

Andrade e Camargo (2008) afirmam que a dieta de hepatopatas deve ser: palatável; moderada em gordura; rica em proteínas de alto valor biológico; com altos níveis de fibras solúveis, digestibilidade e densidade calórica e pobre em cobre, sendo que a restrição proteica só é indicada em alguns casos.

### **Energia**

O aporte calórico adequado deve usar fontes calóricas não proteicas, para prevenir a mobilização de aminoácidos como fonte energética, evitando ou diminuindo a gliconeogênese hepática. As dietas devem apresentar alta densidade energética para atender as necessidades calóricas e para diminuir o volume de alimento a ser fornecido (BRUNETTO et al., 2007).

Têm-se documentado benefícios ao fornecer dietas com alta concentração de gordura (30%-50% das calorias), mesmo que possa haver secreção reduzida de sais biliares pela disfunção hepática. Este nutriente apresenta alta densidade energética, reduz a intolerância aos carboidratos, aumenta a absorção de vitaminas lipossolúveis e melhora o paladar, além de ser fonte de ácidos graxos essenciais. No entanto, em casos em que há esteatorreia, hiperlipidemia ou ausência de secreção de sais biliares é necessário diminuir os teores ou modificar o tipo de gordura (MICHEL, 2004; BRUNETTO et al., 2007).

Alterações no metabolismo dos carboidratos em cães com doença hepática podem induzir variações na glicemia e tolerância anormal à glicose. Em função disso, eles devem ser integrados à dieta em proporções não superiores a 45% do conteúdo calórico. A quantidade de alimento fornecida deve se ajustada para que se consiga atingir e manter o peso corporal ótimo. O estabelecimento de equilíbrio energético positivo para promover ganho de peso só deve ser feito, cautelosamente, quando o animal estiver estável e convalescente do ponto de vista clínico. As refeições devem ser fornecidas em diversas porções pequenas durante o dia para minimizar a ocorrência de EH e hipoglicemia de jejum, além de reduzir o catabolismo tecidual nos intervalos (MICHEL, 2004; BRUNETTO et al., 2007).

## **Proteína**

A quantidade e o tipo de proteína que deve ser administrada ao paciente hepatopata ainda é um assunto bastante controverso. Clinicamente, não é tão simples ou precisa a avaliação das necessidades proteicas desses pacientes ou de qualquer animal, pois a exigência proteica de hepatopatas pode ser a mesma que a de cães normais. Na teoria, a dieta deveria conter tanta proteína quanto fosse o suficiente para satisfazer, mas não exceder as exigências nutricionais, desde que não houvesse manifestação de sinais clínicos (MICHEL, 2004).

De qualquer forma, o que se sabe é que a qualidade e a digestibilidade da proteína são extremamente relevantes, sendo recomendadas fontes como o ovo, o leite, o queijo tipo *cottage*, carne de peixe ou de frango sem pele, queijo de soja (tofu) e ricota; embora ainda não esteja bem esclarecida de que forma a composição dos aminoácidos dessas fontes interfere na doença (BRUNETTO et al., 2007; ANDRADE, CAMARGO, 2008; WATSON, BUNCH, 2010).

Quanto à restrição proteica, se prescrita incorretamente, pode induzir ou agravar a subnutrição, piorar as funções hepáticas na síntese proteica e resultar em balanço calórico e nitrogenado negativos, pois em cães, ainda não são conhecidas as necessidades proteicas exatas para a regeneração hepática e nem a quantidade necessária para manutenção, reparação e regeneração celular, que variam com o tipo e gravidade da doença. Em afecções que cursam com inflamação e regeneração tissular recomenda-se uma leve suplementação de proteína. Pacientes com insuficiência hepática crônica são hipermetabólicos e os com lesão hepática inflamatória ou necrose necessitam de mais nitrogênio e energia. A restrição proteica, mas sem exageros, só é recomendada para animais com sinais de EH (BRUNETTO et al., 2007).

Biourge (2010) refere que para pacientes com EH, as proteínas lácteas ou proteínas vegetais altamente digeríveis são mais bem toleradas do que as proteínas animais. Michel (2004) cita que, além disso, a fibra das dietas vegetais e a lactose nas dietas à base de leite podem diminuir o tempo de trânsito intestinal e aumentar a eliminação de nitrogênio fecal.

Os quadros de cirrose que apresentam EH são mais difíceis de serem conduzidos. Esses animais necessitam de aporte proteico para manutenção do balanço nitrogenado, porém a ingestão de muita proteína pode resultar em EH. Por outro lado, se entrarem em balanço nitrogenado negativo podem ficar desnutridos, piorando a função hepática e o estado geral. A manutenção do balanço nitrogenado adequado pode apresentar efeitos positivos sobre a EH, pois facilita a regeneração hepática e aumenta a capacidade da musculatura em metabolizar amônia. O controle da hiperamonemia é mais eficiente com a associação da lactulose, probiótico e restrição proteica do que o uso isolado destas práticas (BRUNETTO et al., 2007).

As dietas clínicas disponíveis para cães com doença hepática (*Hill's LD e Royal Canin-Hepatic*), são formuladas em condições ideais, exceto por terem menos proteína que o ideal para cães com hepatite crônica. Portanto, essas dietas devem servir como nutrição de base, mas deve-se adicionar proteína de alta qualidade (WATSON; BUNCH, 2010). Andrade e Camargo (2008) citam que as dietas comerciais especiais para nefropatas e cardiopatas são alternativas viáveis para os pacientes hepatopatas, desde que estes as aceitem.

### **Vitaminas e Minerais**

A absorção intestinal das vitaminas lipossolúveis pode estar diminuída nas situações em que ocorre redução da secreção de ABS. A suplementação de vitamina E é indicada, principalmente em situações de colestase e doenças do armazenamento de cobre. Deve-se fazer suplementação de vitaminas hidrossolúveis B1 e B12 (o dobro da dose de manutenção, por via parenteral). Não é necessária a suplementação das vitaminas A e D além das doses de manutenção, pois não há evidência de que hepatopatas apresentem falta dessas vitaminas. Deficiência de vitamina K pode ocorrer em desordens colestáticas, sendo recomendada sua suplementação (0,5-1,0 mg/kg, SC, BID) (BRUNETTO et al., 2007).

A restrição de sódio dietético é recomendada em pacientes com edema ou ascite. As concentrações preconizadas até o momento são de aproximadamente 240mg de sódio por 100g de dieta (na matéria seca). Em animais hiporéticos ou anoréticos, a restrição pode ser mais branda, pois a ingestão proteico-calórica é mais importante (BRUNETTO et al., 2007).

A restrição do cobre dietético é recomendada principalmente nas doenças do armazenamento de cobre e em doenças colestáticas, pois a bile é o principal meio de excreção deste elemento. Esses pacientes devem receber dietas com níveis inferiores a 5 ppm de cobre. No entanto, a dieta pobre em cobre não “retira” o cobre já armazenado, só evita demais acúmulo. Também é importante lembrar que o teor de cobre da maioria das dietas comerciais excede as exigências do *National Research Council*, sendo assim muitas vezes as dietas caseiras pobres em cobre são mais eficazes. Alguns alimentos ricos em cobre que devem ser evitados são: fígado, crustáceos, vísceras, cacau, nozes, cogumelos, cereais e suplementos minerais (JOHNSON, 2004; WATSON; BUNCH, 2010).

Brunetto et al. (2007) citam que quando a hipocalemia estiver presente, no caso de pacientes que apresentam vômitos e diarreias frequentes e baixa ingestão alimentar ou usam diuréticos excessivamente, pode-se suplementar o potássio (0,8%-1% em matéria seca).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As hepatopatias são enfermidades complexas, que envolvem múltiplos fatores inter-relacionados que podem complicar o diagnóstico. Além delas se manifestarem com diferentes formas de apresentação, os sinais clínicos são muito variáveis e, na maioria das vezes, inespecíficos.

A doença hepática geralmente mostra apenas sinais que se confundem com os de outras afecções e que podem levar o clínico a tomar decisões que atrasem ou até mesmo agravem o quadro do paciente.

Dessa forma, as enfermidades do fígado envolvem uma abordagem médica que depende de amplo conhecimento de fisiologia e patologia hepática, assim como de anamnese, sinais clínicos e exames diagnósticos na afecção hepatobiliar.

Acima de tudo, o diagnóstico definitivo depende principalmente da obtenção de uma biopsia hepática, o que, na maioria das vezes, não é possível, visto que muitos pacientes não estão em condições de realizá-la ou os proprietários têm receio em permitir a realização da mesma por medo de perderem o seu animal de estimação.

Assim sendo, frequentemente o médico veterinário se vê obrigado a tomar decisões terapêuticas baseadas nos exames aos quais têm acesso, mas principalmente no seu conhecimento técnico e experiência profissional, mesmo sem a certeza de um diagnóstico preciso. Na prática clínica, na maior parte das vezes, o diagnóstico é somente terapêutico.

Portanto, devido aos diversos fatores envolvidos no diagnóstico em questão, é provável que a casuística de hepatopatias seja mais frequente que a relatada na literatura médico veterinária. Assim, fica a encargo do profissional o constante empenho em se manter tecnicamente atualizado e tentar obter um diagnóstico definitivo.

Para que se possa avançar na área de Hepatologia Veterinária é importante que se realizem mais estudos a respeito do assunto e que maiores possibilidades diagnósticas, tais como equipamentos de imagem mais sofisticados, passem a ser rotina na Medicina Veterinária. Só assim, a terapêutica no paciente hepatopata será devidamente abordada.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S. F. ; CAMARGO, P. L. Terapêutica do sistema digestivo de pequenos animais. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo:Roca, 2008. cap. 12, p. 291-295.
- BARREIRA, A. P. B. et al. Abscessos hepáticos em filhote canino – relato de caso. **Revista Eletrônica Novo Enfoque** – Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro, v. 3, n. 3., p. 1-5, 2006. Disponível em: <<http://www.castelobranco.br/sistema/novoenfoque/edicao/artigos/3>>. Acesso em: 12 mar. 2011.
- BATISTA, K. B.; DOMINGOS, R. R. B. Carcinoma hepatocelular em cão: relato de caso. 2008. 30 f. **Tese** (Latu sensu em Clínica Médica de Pequenos Animais) – Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Castelo Branco, Vitória.
- BIOURGE, V. Dietary management of liver disease. **Veterinary Focus**: Bolonha, FRA, v.20, n. 3, p. 22-27, 2010. Disponível em: < [http://www.ivis.org/journals/vetfocus/20\\_3/en/3.pdf](http://www.ivis.org/journals/vetfocus/20_3/en/3.pdf) >. Acesso em: 02 maio 2011.
- BONELLI, M.A. et al. Shunt portossistêmico em cães e gatos. **Medicina Veterinária**, Recife, v. 2, n. 2, p. 44-50, abr./jun. 2008. Disponível em: <[http://www.dmv.ufrpe.br/revista/files\\_487345c88bcb7.pdf](http://www.dmv.ufrpe.br/revista/files_487345c88bcb7.pdf)>. Acesso em: 14 abr. 2011.
- BRUNETTO, M. A. et al. Manejo nutricional nas doenças hepáticas. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 35, n. 2, p.233-235, 2007. Disponível em: <[www.ufrgs.br/actavet/35-suple-2/05-ANCLIVEPA.pdf](http://www.ufrgs.br/actavet/35-suple-2/05-ANCLIVEPA.pdf)>. Acesso em: 03 fev. 2011.
- BUNCH, S. E. Distúrbios hepáticos agudos e sistêmicos que acometem o fígado. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. In: **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, cap. 144, p. 1398-1410.
- CAMPOS, S. G. Monitoramento de aflatoxinas, fungos toxigênicos e níveis de contaminação em matérias primas e alimentos balanceados. Aflatoxicose natural em cães no Estado do Rio de Janeiro. 2007. 78 f. **Tese** (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica.
- CARVALHO, C. F.; IWASAKI, M. Ultra-sonografia abdominal em cães: contribuição ao estudo das técnicas de varredura de fígado, vesícula biliar, baço e rins. **Clínica Veterinária**, São Paulo, ano IX, n. 51, p.66, jul./ago. 2004.
- DAY, D. G. Indicações e técnicas de biopsia do fígado. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. In: **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, cap. 142, p. 1365-1369.
- DYCE, M. K. et al. **Tratado de anatomia veterinária**. In:\_\_\_\_\_. 3. ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 3. p. 133-420.

FARIAS, M. R. et al. Síndrome do glucagonoma em cão. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 2, p. 146-150, mar./abr. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v83n2/v83n02a08.pdf>>. Acesso em: 05 maio 2011.

FERNANDES, C. P. M. et al. Hepatite dissecante lobular : relato de caso. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 19., 2010, Pelotas. **Anais...** Pelotas: UFPel, 2010. Disponível em: <[http://www.ufpel.edu.br/cic/2010/cd/pdf/CA/CA\\_00897.pdf](http://www.ufpel.edu.br/cic/2010/cd/pdf/CA/CA_00897.pdf)>. Acesso em: 5 maio 2011.

FROES, T. R.; IWASAKI, M. Ultrassonografia nas neoplasias hepáticas em cães e avaliação de critérios sonográficos na diferenciação de lesões malignas. **Clínica veterinária**, São Paulo, n. 82, p. 70-76, 2009.

GILLESPIE, T. N. et al. Detection of *bartonella henselae* and *bartonella clarridgeiae* DNA in hepatic specimens from two dogs with hepatic disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Philadelphia, n. 222, p. 47-51, 2003.

GONÇALVES, V. M. L. et al. Doença renal policística autossômica dominante-relato de caso. **Revista Hífen**, Uruguaiana, v. 32, n. 61, p. 47, I Semestre 2008. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/fo/ojs/index.php/hifen/article/viewFile/4388/3306>>. Acesso em: 13 maio 2011.

HARDY, R. M.; CENTER, S. A. Hepatite granulomatosa. In: TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécie canina e felina**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 670-671.

HOFFMAN, W. E.; CENTER, S. A. Alanina aminotransferase/aspartato aminotransferase. In: TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécie canina e felina**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 66.

HOFFMAN, W. E.; CENTER, S. A. Fosfatase alcalina/gama-glutamil transferase. In: TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécie canina e felina**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 612.

JOHNSON, S. E. Hepatopatias crônicas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. In: **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, cap. 143, p. 1369-1396.

JOHNSON, S. E.; BUNCH, S. E. Hipoalbuminemia. In: TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécie canina e felina**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 756.

JOHNSON, S. E.; SHERDING, R. G. Diseases of the liver and the biliary tract. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R. G. **Saunders Manual of Small Animal Practice**. 3 ed. Philadelphia, USA: Elsevier Inc. 2006, cap. 71, p. 747-809.

JÚNIOR, J. C. T. **Tratamento e manejo do cão hepatopata**. 2010. Palestras para download. ANCLIVEPA RS, Porto Alegre. Disponível em: <[http://www.anclivepa-rs.com.br/artigos/joao\\_2.pdf](http://www.anclivepa-rs.com.br/artigos/joao_2.pdf)>. Acesso em: 10 maio 2011.

LAGOA, L. M. N. S. **Nefropatia juvenil canina**. 2010. 110 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, PT. Disponível em:

<<http://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/2866/1/Nefropatia%20Juvenil%20Canina.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2011.

LEVEILLE-WEBSTER, C. R. Diagnóstico laboratorial de doenças hepatobiliares. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. In: **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, cap. 141, p. 1348-1363.

MAIA, P. P.; SIQUEIRA, M. E. P. B. Aflatoxinas em rações destinadas a cães, gatos e pássaros: uma revisão. **Revista da FZVA**, Uruguaiana, v. 14, n. 1, p. 235-257, 2007.

MAMPRIM, M. J. Fígado e vesícula biliar. In: CARVALHO, C. F. **Ultrassonografia em pequenos animais**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2004. cap. 6, p.51-73.

MARINHO, P. V. T. et al. Encefalopatia hepática decorrente de hepatopatia aguda desencadeada por fármaco em um cão. In: JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO – JEPEX, 10., 2010, Recife. **Anais...** Recife: UFRPE, 2010. Disponível em: <<http://www.sigeventos.com.br/jepeX/inscricao/resumos/0001/R0065-1.PDF>>. Acesso em: 15 fev 2011

MICHEL, K. E. Conduta nutricional em doenças gastrointestinais, hepáticas e endócrinas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 1, cap. 68, p. 271-272.

MORIN, D. F. **Hepatopatias e insuficiência hepática: uma revisão bibliográfica**. 2008. 53 f. Monografia de conclusão (Especialização em clínica médica e cirúrgica de pequenos animais) – Instituto Qualittas de Pós Graduação, Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www.qualittas.com.br/documentos/Hepatopatias%20e%20Insuficiencia%20Hepatica%20-%20Daniela%20Facanali%20Morim.PDF>>. Acesso em: 03 fev. 2011.

MUZOLON, P. **Micotoxicoses em cães**. 2008. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

OCAÑA, C.F. Dermatitis necrolítica superficial en el perro: a propósito de un caso. **Centro Veterinario – Revista de la Asociación Madrileña de Veterinarios de Animales de Compañía**, Madri, ESP, n. 17, p. 4-8. set./out. 2006. Disponível em: <<http://www.amvac.es/docs/revistaCentro/CV17.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2011.

OLIVEIRA, E. C. et al. Hepatite infecciosa canina em cães naturalmente infectados: achados patológicos e diagnóstico imuno-histoquímico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 2, p. 158-164, fev. 2011.

PAPICH, M. Formulário de medicamentos para consultas em cinco minutos. In: TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécie canina e felina**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 1445.

PARREIRA, I. M.; KEGLEVICH, E. As neoplasias em cães. **Enciclopédia Biosfera - Centro Científico Conhecer**: Goiânia, v.1, n. 1, p. 1-32, 2005. Disponível em: <<http://www.conhecer.org.br/enciclop/2005/200510a.pdf>>. Acesso em: 12 fev. 2011.

- PASTOR, J.; BACHS, M. P. Liver tumors: diagnosis and treatment. **Veterinary Focus**, Bolonha, ITA, v. 20, n. 3, p. 41-47, 2010. Disponível em: <[http://www.ivis.org/journals/vetfocus/20\\_3/en/8.pdf](http://www.ivis.org/journals/vetfocus/20_3/en/8.pdf)>. Acesso em: 02 maio 2011.
- PEREIRA, C. T. et al. Shunt-portossistêmico: considerações sobre diagnóstico e tratamento. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 72, p. 28-34, 2008.
- PIRES, M. J.; COLAÇO, A. O papel dos ácidos biliares na patologia e terapêutica das doenças hepáticas no cão e no gato. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, Lisboa, PT, v. 99, n. 551, p. 137-143, jul./set. 2004. Disponível em: <[http://www.fmv.utl.pt/spcv/PDF/pdf9\\_2004/551\\_137\\_143.pdf](http://www.fmv.utl.pt/spcv/PDF/pdf9_2004/551_137_143.pdf)>. Acesso em: 20 abr. 2011.
- PRATSCHKE, K. Canine portosystemic shunts: an overview of diagnosis and treatment options. **Veterinary Focus**, Bolonha, ITA, v. 20, n. 3, p. 9-15, 2010. Disponível em: <[http://www.ivis.org/journals/vetfocus/20\\_3/en/2.pdf](http://www.ivis.org/journals/vetfocus/20_3/en/2.pdf)>. Acesso em: 02 maio 2011.
- ROTHUIZEN, J. Hepatopatias e doenças do trato biliar. In: DUNN, J. K. **Tratado de medicina de pequenos animais**. 1. ed., São Paulo: Roca, 2001. cap. 37, p. 444-482.
- ROTHUIZEN, J.; MEYER, H. P. Anamnese, exame físico e sinais da doença hepática. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. In: **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 2, cap. 140, p. 1342-1347.
- RUTGERS, C. Hepatopatia fibrosante juvenil. In: TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécie canina e felina**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2008. p. 680-681.
- SCHUCH, I. D. et al. Estudo retrospectivo de carcinoma hepatocelular diagnosticado em diferentes espécies domésticas durante o período de 1978 a 2006. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 15., 2006, Pelotas. **Anais...** Pelotas: UFPel, 2006. Disponível em: <[http://www.ufpel.edu.br/cic/2006/arquivos/conteudo\\_CA.html#01670](http://www.ufpel.edu.br/cic/2006/arquivos/conteudo_CA.html#01670)>. Acesso em: 15 abr. 2011.
- SILVA, M. C. **Estudo retrospectivo de lesões hepáticas crônicas em cães**. 2005. 66 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.
- SILVA, M. C. et al. Cirrose hepática em cães: 80 casos (1965-2003). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 11, p. 471-480, nov. 2007.
- SILVA, V. C. et al. Ultrassonografia doppler e angiografia tomográfica computadorizada no diagnóstico de desvios porto-sistêmicos - revisão de literatura. **Clínica veterinária**, São Paulo, n. 78, p. 70-78, 2009.
- TEIXEIRA, L. B. C. et al. Aspectos etiológicos das hepatites crônicas caninas. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 75, p. 52-58, 2008.
- THAMM, D. H. Neoplasias hepáticas. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2008. cap. 20, p. 329-333.

TOSTES, R.A.; BANDARRA, E.P. Aspectos etiológicos, epidemiológicos e patológicos das hepatites crônicas em cães. **Medvep – Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação**, Curitiba, v.2, n. 5, p. 67-72, jan./mar. 2004.

VESTER, B.M.; SWANSON, K. Interações entre nutrientes e genes: aplicação à nutrição e saúde dos animais de companhia. **Veterinary Focus**, Bolonha, ITA, v. 17, n.2, p. 25-32, jun. 2007.

WASHABAU, R. Laboratory tests for liver disease. **Veterinary Focus**, Bolonha, ITA, v. 20, n. 3, p. 32-37, 2010. Disponível em: <[http://www.ivis.org/journals/vetfocus/20\\_3/en/6.pdf](http://www.ivis.org/journals/vetfocus/20_3/en/6.pdf)>. Acesso em: 02 maio 2011.

WATSON, P. J.; BUNCH, S. E. Distúrbios hepatobiliares e do pâncreas exócrino. In: NELSON, R.W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Parte 4, p. 485-578.